



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**COLIRIO DE ATROPINA AL 0,01%:  
ASPECTOS CLÍNICOS Y GALÉNICOS**

Autor: ***Alicia Monteros Suárez***

Fecha: ***19 de febrero de 2019***

Tutor: ***Ismael Escobar Rodríguez***

# ÍNDICE

	Páginas
<b>1.- Resumen</b>	2
<b>2.- Abstract</b>	2
<b>3.- Introducción y Antecedentes</b>	3
3.1.- Miopia	3
3.2.- Tratamiento de la miopía progresiva	3
3.3.- Atropina	5
3.4.- Colirios	6
3.5.- Preparación del colirio	7
3.6.- Validación galénica	10
<b>4.- Objetivos</b>	11
<b>5.- Metodología</b>	11
<b>6.- Resultados y Discusión</b>	14
<b>7.- Conclusiones</b>	16
<b>8.- Bibliografía</b>	18
<b>9.- Anexos</b>	19
9.1.- Anexo 1	19

## **1.- Resumen**

La miopía progresiva es un defecto de refracción del ojo que afecta desde la infancia, y a largo plazo se le asocian otros problemas como puede ser el desprendimiento de retina. Hay estudios que demuestran que el uso de colirios de atropina a bajas dosis (0,01%), es útil para frenar la progresión de la miopía progresiva

El inconveniente que presentan estos colirios es que no existe presentación comercial. El desarrollo de una fórmula magistral de un coliro de atropina al 0,01% implica la validación galénica de dicha fórmula.

Para la validación galénica de un colirio hay que tener en cuenta los requisitos para este tipo de preparaciones, realizando previamente, una evaluación de riesgos. Las preparaciones han demostrado estabilidad durante los 30 días que dura el estudio en los parámetros de pH, osmolaridad, aspecto, limpidez y esterilidad.

Los resultados obtenidos han demostrado que la dilución de un colirio comercial de atropina para la obtención de un coliro de atropina a concentración de 0,01% es una alternativa a la elaboración de la fórmula magistral a partir del principio activo y los excipientes necesarios.

## **2.- Abstract**

Progressive myopia is a refractive defect of the eye that affects since childhood, and in the long term is associated with other problems such as retinal detachment. Studies have shown that the use of atropine eye drops at low doses (0,01%) is useful in slowing the progression of progressive myopia.

The disadvantage of these eye drops is that there is no commercial presentation. The development of a master formula of a 0,01% atropine eye drops implies the galenic validation of this formula.

For the galenic validation of a collyrium it is necessary to take into account the requirements for this type of preparations, previously carrying out a risk assessment. The preparations have shown stability during the 30 days that the study lasts in the parameters of pH, osmolarity, appearance, cleanliness and sterility.

The results obtained have demonstrated that the dilution of a commercial atropine collyrium to obtain an atropine collyrium at a concentration of 0,01% is an alternative to the elaboration of the master formula from the active principle and the necessary excipients.

### 3.- Introducción y Antecedentes

#### 3.1.- MIOPIA

La miopía es un defecto de refracción del ojo en el cual los rayos de luz convergen en un punto focal situado delante de la retina, en lugar de converger en la misma retina, por lo que se tiene dificultad para enfocar bien los objetos lejanos. En la miopía progresiva, este defecto se produce debido a un crecimiento exagerado del globo ocular que provoca un adelgazamiento progresivo de todas las capas del ojo, siendo la retina la más afectada.

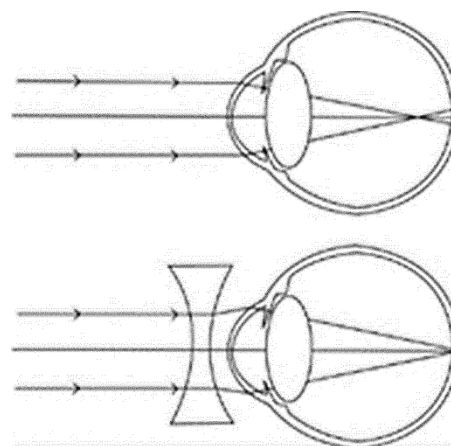


Fig. 1

La miopía progresiva aparece en la infancia, aumenta de forma rápida y estas personas llegan a la adolescencia con más de 6 dioptrías. Además de los problemas de refracción, la deformidad producida puede dar lugar a atrofas, hemorragias, degeneración macular o desprendimiento de retina.

Existen diferentes estudios en los que se demuestra que la forma más eficaz de ralentizar la progresión de este tipo de miopía es el uso de fármacos antimuscarínicos por vía tópica. Dentro de los fármacos antimuscarínicos, se ha confirmado que el coliro de atropina es el tratamiento más seguro y eficaz.

#### 3.2.- TRATAMIENTO DE LA MIOPIA PROGRESIVA

En la mayor parte de las personas con miopía, para poder enfocar los objetos lejanos sobre la retina hay que interponer entre ésta y el objeto una lente divergente o negativa, bien sea en forma de gafas, de lentillas o de lente intraocular. Otra posibilidad es modificar el número de dioptrías de la córnea con cirugía laser, aplicando alguna de las diferentes técnicas que existen.

La ortoqueratología es otro tipo de tratamiento para la miopía, que no es demasiado conocido debido a que sus resultados no son ni inmediatos, ni duraderos, sumado a que a muchos pacientes les resulta incomodo. Este tratamiento consiste en el uso de lentes de contacto nocturnas que se quitan durante el día. Las lentes ortoqueratolíticas moldean la córnea, haciéndola más plana,

modificando así las dioptrías pero los resultados son temporales, por lo que no es una solución definitiva.

Existen dos estudios realizados en población asiática ATOM1 Y ATOM2 (“*Atropine for the Treatment of Childhood Myopia*”) (3) y una ampliación del estudio ATOM2 (4) que sus resultados muestran la eficacia de la atropina en la reducción de la progresión de la miopía en niños.

Entre los dos estudios se reunió un total de 800 pacientes, niños de 6 a 12 años con una graduación igual o mayor a -2.00 dioptrías (400 pacientes para ATOM1 y 400 pacientes para ATOM2).

En el estudio ATOM1 se comparó el uso de atropina a una concentración de 1% (que sí se dispone comercialmente) frente a placebo, mientras que en el estudio ATOM2 se estudió concentraciones más diluidas de atropina al 0,5%, al 0,1% y al 0,01% utilizando los resultados del grupo placebo de ATOM1 para realizar la comparativa. El periodo de tratamiento fue de dos años (fase 1), seguido de un periodo de 1 año sin tratamiento (fase 2) en los que realizaba el mismo protocolo de mediciones.

Los estudios son doble ciego (ni los padres/niños, ni el investigador conocían en que grupo estaban los niños) y se controló que los grupos fueran homogéneos en cuando a edad, sexo y magnitud de miopía. Se les aplicaba una gota de tratamiento cada 24 horas por la noche.

Tras la finalización de la fase 2 (fase de lavado), a los niños que mostraron una progresión de miopía de -0.5 dioptrías o más en al menos un ojo, reiniciaron el tratamiento con colirio de atropina al 0,01% durante dos años más, siendo ésta la ampliación del estudio ATOM2 o fase 3 (fase de re-tratamiento).

En el estudio ATOM1 se estableció la seguridad y la eficacia clínica de la atropina a corto plazo. En la fase 1 del estudio ATOM2 se estableció que la atropina al 0,01% era casi tan efectiva en la reducción de la progresión de la miopía como las concentraciones más altas, pero con una minimización de los efectos adversos asociados. En la fase 2 del estudio ATOM2 se estableció que los niños que recibieron dosis más bajas tuvieron menos progresión de la miopía una vez que se interrumpió el tratamiento, siendo la concentración más efectiva la de 0,01%. En la última fase del estudio ATOM2 (fase 3) que los niños con más progresión de miopía reiniciaron el tratamiento con atropina al 0,01%, concluyó que menos niños del grupo inicial de atropina al 0,01% necesitaron el nuevo tratamiento en comparación con los niños de los grupos de atropina al 0,1% y al 0,5%. La reducción de la progresión durante los dos años de re-

tratamiento fue similar entre los 3 grupos, por lo que sugiere que este retratamiento con atropina al 0,01% sería tan efectivo como el tratamiento primario a la misma concentración y que los oftalmólogos podrían valorar la necesidad de tratamiento deteniendo y reiniciando el mismo de acuerdo con las tasas de progresión individual.

Con estos dos estudios se puede concluir que a dosis bajas de atropina (0,01%) en periodos de hasta 5 años es una vía de tratamiento para frenar la progresión de la miopía con mejores efectos a largo plazo, siendo esta reducción comparada con el grupo placebo de un 50% en 2,5 años. Por esta razón, proponen que una dosis diaria de un colirio de atropina al 0,01% es un tratamiento eficaz de primera línea en niños de 6 a 12 años con una progresión de la miopía de -0.5 dioptrías en el año anterior, con el objetivo de controlar la progresión de la miopía durante los años que el crecimiento del ojo es mayor, evitando a largo plazo las complicaciones asociadas a la miopía progresiva como puede ser el desprendimiento de retina o el glaucoma.

Sería interesante que se realizaran más estudios con otras dosis de atropina y durante más tiempo para evaluar la eficacia y seguridad de esta medicación a largo plazo. De igual manera, también se podría realizar estudios adicionales en los que se combinara el tratamiento de atropina con otra terapias como pueden ser las lentes de contacto (ortoqueratología).

### **3.3.- ATROPINA**

La atropina es un fármaco antagonista no selectivo de receptores muscarínicos que provoca midriasis, dilatación de la pupila y cicloplejia (parálisis del músculo ciliar por acomodación). La atropina se usa desde hace décadas en países asiáticos para prevenir la progresión de la miopía. El mecanismo de acción no se conoce con exactitud, aunque los estudios más recientes parecen demostrar que actúa por una vía no acomodativa, regulando los receptores muscarínicos de la retina y la esclerótica, de forma que inhibe el crecimiento y el adelgazamiento del ojo (1).

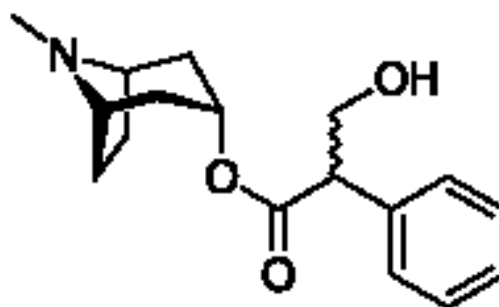


Fig. 2

El problema del uso de colirios de atropina son las reacciones adversas que producen como pueden ser midriasis, fotofobia o visión borrosa. Estas reacciones adversas se minimizan cuando se usa el colirio de atropina a dosis bajas (0,01%).

El obstáculo que presenta el uso de colirio de atropina a 0,01% para el tratamiento de la miopía progresiva es la no disponibilidad de una presentación comercial a esa concentración ya que la concentración mínima comercializada es de 0,5%. Para solucionar este problema se puede realizar como fórmula magistral a partir del principio activo y los excipientes necesarios, o diluir el colirio comercial a la concentración deseada, y hacer una validación galénica de la preparación final para asegurar sus características durante todo el periodo de conservación.

Tanto en el caso del colirio comercial, como de la fórmula magistral, el principio activo es el sulfato de atropina. Este principio activo es muy soluble en agua, tiene una solubilidad en medio acuoso de 2,2 mg/mL. Se puede formular o diluir utilizando cloruro sódico al 0,9% y/o agua para inyectables, vehículos recomendados en la Real Farmacopea Española (RFE) (11) y en el Formulario Nacional (FN) (9) para la elaboración de colirios. Además se debe ajustar el pH y la osmolaridad para la vía oftálmica.

Para asegurar la estabilidad hay que tener en cuenta el rango de pH al que la hidrólisis del sulfato de atropina es el mínimo posible, siendo el rango de máxima estabilidad de 3,5 a 6 (14). También se deberán conservar las preparaciones protegidas de la luz. La temperatura no es un factor que afecte a la estabilidad, pero sería recomendable su conservación en la nevera para evitar la contaminación microbiológica en el caso de que la preparación se realice sin conservantes o se haga la dilución de la presentación comercial puesto que los conservantes incluidos se encontrarán por debajo de su concentración eficaz.

### **3.4.- COLIRIOS**

Los colirios son preparaciones estériles líquidas destinadas a ser administradas en el globo ocular y en la conjuntiva o insertadas en el saco conjuntival. Tienen acción local y muy poca acción sistémica (< 1%).

Las gotas administradas son de unos 50 µL, el ojo solo admite 25 – 30 µL, por lo que no se consiguen biodisponibilidades por encima del 50 %. Además, el colirio administrado no toma contacto con la córnea o con la conjuntiva, toma contacto con la película epicorneal, que es un hidrogel que tiene un espesor de 10 µm con proteína y electrolitos, con un pH de 7,2 – 7,8 con una capa lipídica sobre ella.

Los colirios deben cumplir unos requerimientos básicos que son:

- No producir lagrimeo y parpadeo.
- Esterilidad (12).

- Límpidos y homogéneos (12).
- Isotonicidad: 282 mOsm/L. Lo ideal es que el colirio sea isotónico, pero no es necesario, ya que el ojo puede tolerar un rango de osmolaridades entre 205 – 684 mOsm/L (12). Los colirios hipertónicos son más tolerables que los hipotónicos ya que son rápidamente diluidos por las lágrimas.
- pH de 7,4 – 9,6 (12). Las lágrimas tienen un pH de 7,4. A veces, es necesario pH diferentes para que el principio activo no se degrade durante el almacenamiento. Cuando se tiene que formular a otro pH el poder amortiguador del colirio debe ser menor que el de la lágrima para que cuando se administre, la lágrima lo lleve rápido al 7,4. Aunque la superficie externa del ojo tolera preparaciones con valores de pH entre 3,5 y 10,5, normalmente los colirios deben tener un pH entre 6,5 y 8,5 para evitar el daño corneal si el tratamiento es prolongado.
- Tensión superficial de 46,6 mN/m, si el preparado tiene una tensión superficial mayor se distribuye mejor, pero si es menor, desestabilizará la película epicorneal y producirá disconfort.
- Viscosidad 25 – 50 mPa·s, que es la adecuada para la dispensación, aplicación y visión, pero no produzca obstrucción del lagrimal, ni deje residuos en la cara interna de los párpados.

### 3.5.- PREPARACIÓN DEL COLIRIO

Las operaciones de preparación de medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria deben realizarse conforme a la “*Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria*” (GBPP) (2) publicada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en 2014, para garantizar la calidad de la preparación.

Entre los requisitos generales nos encontramos que las actividades de preparación deben llevarse a cabo por personal formado y cualificado, deben realizarse con arreglo a instrucciones escritas y deben quedar registradas y el farmacéutico debe asegurar que la calidad de la preparación está integrada en el proceso de preparación y en el producto final.

Antes de la preparación de medicamentos, hay que hacer una evaluación de riesgos, que está ligada en última instancia a la protección del paciente. La evaluación se debe realizar con el fin de determinar el nivel de garantía de calidad del sistema que se debe aplicar. Debe hacerse previa a la preparación y tiene que estar documentada.



Las evaluaciones de riesgo se realizan conforme a los modelos de decisión (matrices) incluidos en los anexos de la GBPP (2). Estas matrices permiten clasificar cada preparación en función del riesgo (alto, medio o bajo) con el fin de decidir y documentar qué producto ha de prepararse, en qué lugar y bajo qué condiciones.

En el caso del colirio de atropina al 0,01%, utilizaremos el anexo 1, que contiene la matriz de riesgo para preparaciones estériles. Los criterios de decisión para la evaluación de los riesgos se han agrupado en 6 categorías y a cada criterio de decisión le corresponde un factor alfabético de graduación del riesgo que va desde la “A” a la “D” siendo éste último el valor de mayor riesgo, reservado para aquellas preparaciones en las que la posibilidad de que se produzca una contaminación es alta y/o las consecuencias de un posible error de preparación pueden ser graves para el paciente (Tabla 2). La combinación de los resultados lleva a los tres posibles niveles de riesgo. Según el nivel de riesgo obtenido se establecen las condiciones de la zona de preparación, los plazos de validez de la preparación y sus condiciones de conservación (Tabla 3) (2).

Además, hay que tener en cuenta la estabilidad fisicoquímica de la preparación, que en este caso no afecta ya que es superior al plazo de validez, siempre que se conserve a las condiciones de pH necesarias para el sulfato de atropina, mencionadas anteriormente, y protegido de la luz.

Al realizar la evaluación del riesgo de la disolución de un colirio comercial de atropina obtenemos que la preparación tiene un riesgo medio, cuyos requisitos para su preparación es que se debe realizar en el servicio de farmacia, preparado bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca) y los tiempos de conservación son 9 días en nevera o 30 horas a temperatura ambiente (Tabla 3) (2).

Cuando se precise asignar plazos de validez superiores a los obtenidos en la evaluación de riesgo, debe estar documentado bibliográficamente y realizar la formulación igual que la recogida en la bibliografía (2). Otra forma de ampliar estos plazos es realizar una validación galénica que dure el periodo que queremos asignar de validez, quedando todas las evaluaciones y los resultados documentados para que puedan ser revisados.

<b>MATRIZ PREPARACIONES ESTÉRILES</b>	
<b>Proceso de preparación</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mezclas de más de 3 medicamentos diferentes.</li> <li>Preparaciones que requieran más de 3 pinchazos en el contenedor final.</li> <li>Mezclas que requieran filtros u otros dispositivos especiales durante su preparación/administración.</li> <li>Preparaciones que requieran cálculos complejos para determinar la dosis y concentración que impliquen conversión de unidades (mg-mmol, mg-%). Se incluyen las mezclas individualizadas que requieran cálculos para determinar dosis en el paciente (mg/m<sup>2</sup>, dosis/kg, AUC, mcg/Kg/h).</li> <li>Procesos en los que se forma espuma, o existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O<sub>2</sub>), precipitación, turbidez, degradación pH-dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases.</li> <li>Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura más de 20 minutos.</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mezclas de 3 medicamentos diferentes.</li> <li>Preparaciones que requieran 3 pinchazos en el contenedor final.</li> <li>Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados).</li> <li>Preparados sensibles a la luz o temperatura.</li> <li>Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura 10-20 minutos.</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Mezclas de 2 medicamentos diferentes.</b></li> <li><b>Preparaciones que requieran 1 ó 2 pinchazos en el contenedor final.</b></li> <li>Mezclas que no requieren cálculos para su preparación.</li> <li>Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o fracciones de dosis sencillas a partir de inyectables en solución con concentración conocida.</li> <li>Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura menos de 10 minutos.</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Vía de administración de la preparación</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Intratecal.</li> </ul>	<b>D</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Intraocular (intravítrea, intracameral), intravenosa central, epidural.</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Intravenosa periférica, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleurar, intralesional, intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada.</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica.</b></li> </ul>	<b>A</b>
<b>Perfil de seguridad del medicamento</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Potencialmente letales en caso de sobredosis.</li> <li>Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso.</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Estrecho margen terapéutico.</li> <li>Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración.</li> <li>Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opiáceos).</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Demás (sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración).</b></li> </ul>	<b>A</b>
<b>Cantidad de unidades preparadas</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Más de 25 unidades/lote.</b></li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Entre 25 y 3 unidades/lote.</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1 o 2 unidades.</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Susceptibilidad contaminación microbiológica</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Transferencia de productos mediante sistemas abiertos.</li> <li>Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización terminal al final de la mezcla.</li> </ul>	<b>D</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica que se administran en infusión más de 8h.</li> <li><b>Preparación de colirio sin conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera abierto).</b></li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica para administrar en menos de 8 horas.</li> <li>Preparaciones cuya duración de administración es superior a 24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastoméricos).</li> <li>Preparación de colirios con conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto).</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado).</li> <li>Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para ser administradas en menos de 1 hora desde la preparación.</li> <li>Preparaciones cuya duración de administración es inferior a 24 horas.</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Distribución de la preparación</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso exclusivo para otros hospitales.</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso combinado (para el hospital que lo prepara y para otros hospitales).</li> </ul>	<b>B</b>

Tabla 2 (2)

NIVEL DE RIESGO Y REQUISITOS DE LA PREPARACIÓN		
NIVEL DE RIESGO	REQUISITOS DE LA PREPARACIÓN	REQUISITOS DE LA CONSERVACIÓN
Si el conjunto de letras contiene al menos una D, la preparación se considera una preparación de riesgo alto.	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 h/temperatura ambiente</li> <li>• 3 días/frigorífico (2 – 8°C)</li> <li>• 45 días/congelador (<math>\leq -20^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>• 90 días/liofilizado</li> </ul>
<i>Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una preparación de riesgo medio.</i>	<i>Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca).</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>30 h/temperatura ambiente</b></li> <li>• <b>9 días/frigorífico (2 – 8°C)</b></li> <li>• <b>45 días/congelador (<math>\leq -20^{\circ}\text{C}</math>)</b></li> <li>• <b>90 días/liofilizado</b></li> </ul>
Si el conjunto de letras contiene menos de tres B (ninguna C ni D) se considera riesgo bajo.	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 48 h/temperatura ambiente</li> <li>• 14 días/frigorífico (2 – 8°C)</li> <li>• 45 días/congelador (<math>\leq -20^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>• 90 días/liofilizado</li> </ul>
	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar sin ambiente controlado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 h/temperatura ambiente</li> <li>• 24 h/frigorífico (2 – 8°C)</li> <li>• 7 días/congelador (<math>\leq -20^{\circ}\text{C}</math>)</li> </ul>
	Unidad de enfermería en planta, sin ambiente controlado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 h/temperatura ambiente</li> <li>• 1 h/frigorífico (2 – 8°C)</li> <li>• No congelar</li> </ul>

Tabla 3 (2)

### 3.6.- VALIDACIÓN GALÉNICA

La validación de un proceso es la verificación mediante documentos escritos de que el proceso se ha realizado en los parámetros establecidos, y que dicho proceso puede ofrecer resultados eficaces y reproducibles para realizar una preparación que cumpla sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados (2).

Cuando se diseña un nuevo proceso para una preparación normalizada, el farmacéutico responsable debe validarla y demostrar su idoneidad para la preparación rutinaria.

La validación del proceso conlleva la evaluación de las propiedades galénicas de la preparación en las condiciones reales definidas desde el primer día hasta la fecha de máxima utilización asignada.

Para realizar un proceso de validación se necesita conocer en profundidad el producto del que se parte, las necesidades de los pacientes y el proceso de preparación.

## 4.- Objetivos

- Preparación de una fórmula magistral de colirio de atropina 0,01% a partir de la dilución de un colirio comercial de sulfato de atropina al 0,5% hasta 0,01% para el tratamiento de la miopía progresiva.
- Validación galénica de las diluciones obtenidas durante un mes (30 días).

## 5.- Metodología

El colirio de atropina a 0,01% se trata de una disolución acuosa para ser administrada por vía tópica, con acción local. Se prepara en cabina de flujo laminar horizontal siguiendo el método de elaboración descrito en el Anexo1, con el material que en él se detalla, y siguiendo las recomendaciones de la GBPP (2).

La composición por 5 mL de colirio de atropina 0,01% es de:

- Atropina colirio 0,5% ..... 0,5 mg.
- Cloruro sódico 0,9% ..... csp 5 ml.



Fig. 3

Basándonos en la guía GERPAC “*Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations*” publicada en 2014, se establece que son necesarias 3 muestras para cada tiempo de muestreo con el fin de conseguir tres medidas independientes preparadas en condiciones que reflejen las circunstancias a las que se usará el producto y con el mismo volumen (13).

Siguiendo las recomendaciones de la guía GERPAC, el tiempo de muestreo se calcula en función de la duración máxima prevista, siendo el tiempo 0 inmediatamente después de la preparación y es el que sirve de referencia. Se recomienda un mínimo de 5 tiempos de muestreo entre el tiempo 0 y el tiempo de duración máxima (13). Como las frecuencias recomendadas son aproximadamente 1/24, 1/12, 1/4, 1/2 y 3/4 de la duración máxima, y la duración máxima esperada es de 1 mes, los tiempos de muestreo serán los siguientes:

T0	Tiempos de muestreo intermedios					Duración total
0	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días	30 días

Tabla 4 (13)

Para la validación galénica del colirio de atropina a 0,01% se estudiarán diferentes parámetros siguiendo las indicaciones de análisis mínimos según la forma farmacéutica, descritos en la guía GERPAC. En el caso de los colirios en solución es imprescindible determinar el aspecto y la limpidez, el pH, la osmolaridad y el color, y como medidas complementarias olor y la viscosidad (13).

Puesto que se trata de preparaciones estériles, se deben realizar ensayos de esterilidad. Como los ensayos de esterilidad solo prueban la esterilidad de la muestra evaluada, es necesario utilizar tamaños de muestras adecuados. La GBPP especifica que cuando se prepare un lote de más de 25 unidades será necesario realizar un análisis microbiológico del lote. Este control se realizará todas las veces que se cumpla este requisito (lote mayor de 25 unidades) una vez finalizada la preparación además de en esta validación galénica (13). Según la tabla 5, como se trata de una preparación oftálmica no inyectable, el número de muestras a analizar es de un 5% o de 2 unidades si el lote es menor de 200 unidades o 10 unidades si el lote es mayor de 200 unidades. En nuestro caso, como el lote que vamos a preparar es de 70 muestras, analizaremos un 5% del lote, que se trata de 3 muestras por cada tiempo de muestreo (8).

<b>Tamaño lote (Número de unidades lote)</b>	<b>Tamaño de muestra (Número mínimo de unidades a ensayar para cada medio, salvo justificación y autorización de lo contrario)</b>
<b>Preparaciones parenterales</b>	
< 100 unidades	10% o 4 unidades (el que sea mayor)
> 100 y ≤ 500 unidades	10 unidades
> 500 unidades	2% o 20 unidades (el que sea menor)
Solución parenteral de gran volumen	2% o 10 unidades (el que sea menor)
<b>Preparaciones oftálmicas y no inyectables</b>	
≤ 200 unidades	5% o 2 unidades (el que sea mayor)
> 200 unidades	10 unidades
Si la preparación se presenta en envase unidos	Aplicar el mismo esquema que para preparaciones parenterales
<b>Productos sólidos a granel</b>	
Hasta 4 envases	Todos los envases
> 4 y ≤ 50 envases	20% o 4 envases (el que sea mayor)
> 50 envases	2% o 10 envases (el que sea menor)

Tabla 5 (8)

Considerando todo lo anterior, los parámetros a determinar en cada tiempo de muestreo, realizando la medida en las 3 muestras correspondientes, serán:

- 1) Aspecto y color: agitar y después observar.
- 2) Limpidez: observar si existen partículas visibles con un visor de partículas manual.

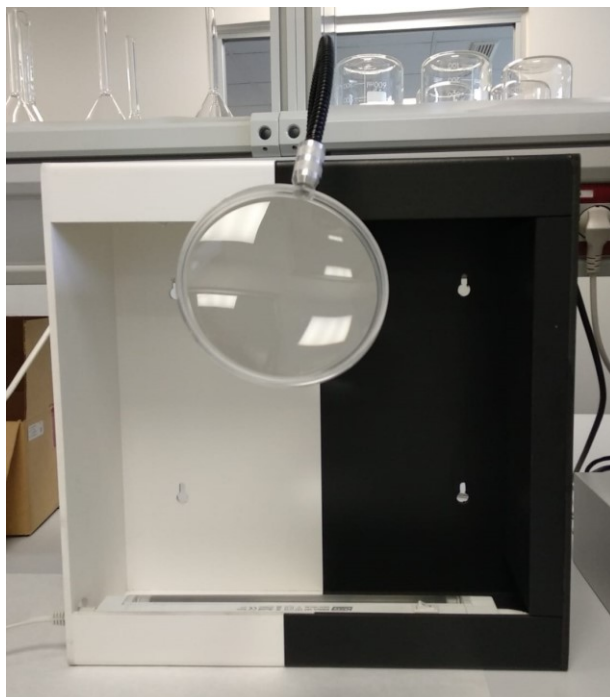


Fig. 4

- 3) pH: agitar la solución y después medir el pH por potenciometría (pHmetro).
  - a. El rango de mejor tolerancia para el ojo es de 6,5 – 8,5, aunque se pueden tolerar pH de 3,5 – 10,5.
  - b. El rango de pH de máxima estabilidad de la atropina es de 3,5 – 6.

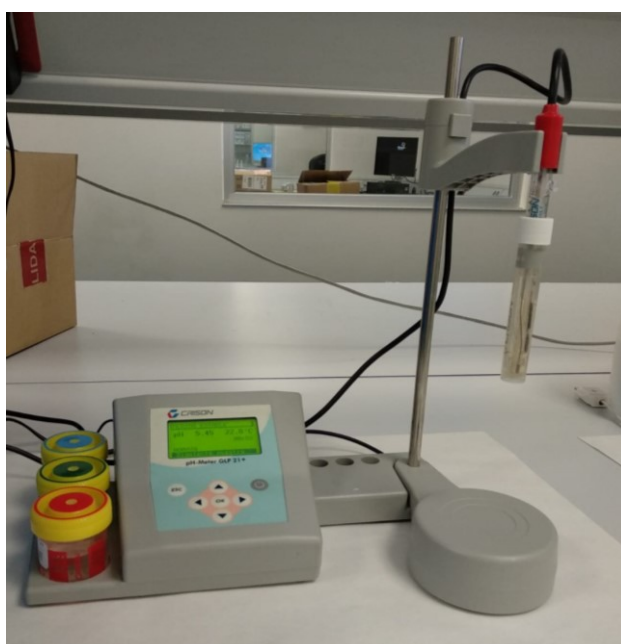


Fig. 5

- 4) Osmolaridad: con un osmómetro.
  - a. El rango de osmolaridad de mejor tolerancia para el ojo es de 205 – 684 mOsm/L.
- 5) Control de esterilidad: por el método de inoculación directa descrito en la Real Farmacopea Española. Los medios de cultivo inoculados se cultivan durante 14 días:
  - a. Medio líquido al tioglicolato a 30 – 35 °C: bacterias anaerobias y aerobias.
  - b. Medio de soja y caseína digeridas a 20 – 25 °C: hongos y bacterias aerobias.

El olor, al ser una preparación estéril preparada en cabina de flujo laminar, no se puede determinar. La viscosidad no se va a determinar por no disponer de un aparato específico para su medición (viscosímetro).

## **6.- Resultados y Discusión**

Las preparaciones elaboradas cumplen las exigencias tecnológicas de las formulaciones oftálmicas que se describen en la RFE (11), que están directamente condicionadas por las características fisicoquímicas de las lágrimas y la película epicorneal, con las que se mezclan y toman contacto cuando se administran, en concreto se tiene en cuenta el pH y la osmolaridad.

Siguiendo las recomendaciones de la RFE (11) y FN (9) para la elaboración de colirios, hemos utilizado agua purificada y estéril para realizar la disolución puesto que el principio activo, sulfato de atropina, es muy soluble en medio acuoso.

Para las preparaciones oftálmicas se exige que sean límpidas y estériles, y en el caso de que sean presentaciones multidosis que contengan un agente conservante. En el caso de nuestras preparaciones contienen una proporción muy baja de conservantes al tratarse de una dilución, pero en la validación galénica realizada obtenemos una esterilidad durante los 30 días de duración. Además, se ha demostrado que la administración de preparaciones con conservantes producen un efecto tóxico sobre la superficie ocular, por lo que lo que los colirios preparados serían más seguros a la hora de realizar un tratamiento prolongado.

<b>COLIRIO DE ATROPINA 0,01% Nº MUESTRAS: 70</b>		<b>T0</b> 13/11/18	<b>T1: 24 horas</b> 14/11/18	<b>T5: 48 horas</b> 15/11/18	<b>T4: 7 días</b> 20/11/18	<b>T5: 14 días</b> 27/11/18	<b>T6: 21 días</b> 04/12/18	<b>T7: 30 días</b> 13/12/18
<b>ASPECTO</b>	Muestra 1	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
	Muestra 2	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
	Muestra 3	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
<b>LIMPIEZ</b>	Muestra 1	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas
	Muestra 2	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas
	Muestra 3	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas
<b>pH</b>	Muestra 1	pHmetro: 5,33 Tira: 5-6	pHmetro: 5,54 Tira: 5-6	pHmetro: 5,35 Tira: 5-6	pHmetro: 5,55 Tira: 6	pHmetro: 5,30 Tira: 5-6	pHmetro: 6,05 Tira: 6	pHmetro: 5,35 Tira: 6
	Muestra 2	pHmetro: 5,98 Tira: 6	pHmetro: 5,23 Tira: 5-6	pHmetro: 5,43 Tira: 5-6	pHmetro: 5,37 Tira: 6	pHmetro: 5,32 Tira: 5-6	pHmetro: 5,54 Tira: 6	pHmetro: 5,35 Tira: 6
	Muestra 3	pHmetro: 5,4 Tira: 5-6	pHmetro: 5,19 Tira: 6	pHmetro: 5,45 Tira: 5-6	pHmetro: 5,45 Tira: 5-6	pHmetro: 5,39 Tira: 5-6	pHmetro: 5,53 Tira: 6	pHmetro: 5,35 Tira: 6
<b>OSMOLALIDAD (mOsm/kg)</b>	Muestra 1	287	288	289	287	288	285	284
	Muestra 2	287	288	288	287	287	286	285
	Muestra 3	288	288	288	286	288	284	285
<b>CONTROL DE ESTERILIDAD</b>	Muestra 1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	Muestra 2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	Muestra 3	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 6



<b>COLIRIO DE ATROPINA 0,01%</b>	<i>T0</i>	<i>T1: 24 horas</i>	<i>T5: 48 horas</i>	<i>T4: 7 días</i>	<i>T5: 14 días</i>	<i>T6: 21 días</i>	<i>T7: 30 días</i>
<b>ASPECTO</b>	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
<b>LIMPIDEZ</b>	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas	Ausencia de partículas
<b>pH</b>	5,57 ± 0,36	5,32 ± 0,19	5,41 ± 0,05	5,46 ± 0,09	5,34 ± 0,05	5,71 ± 0,30	5,35 ± 0,00
<b>OSMOLARIDAD (mOsm/kg)</b>	287,33 ± 0,58	288,00 ± 0,00	288,33 ± 0,58	286,67 ± 0,58	287,67 ± 0,58	285,00 ± 1,00	284,67 ± 0,58
<b>CONTROL DE ESTERILIDAD</b>	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 7

Como se observa en las tablas 6 y 7, los valores de pH de las preparaciones a cada tiempo de medición cumplen con las especificaciones fijadas y el pH no se modifica de manera significativa al cabo de los 30 días. Se realizó la determinación de pH por duplicado, con un pHmetro y con tiras reactivas de pH, ya que fue uno de los parámetros que consideramos más crítico junto con la esterilidad.

En cuanto a la tonicidad, aunque para los colirios se especifica en mOsm/L, que son las unidades de la osmolaridad, lo que se ha determinado es la osmolalidad (mOsm/kg) puesto que el instrumento del que se disponía es de un osmómetro que utiliza el método de presión y punto de congelación. Es posible el uso de manera indistinta de los dos términos, ya que cuando las concentraciones de los solutos son muy bajas, la osmolaridad y la osmolalidad son similares y se pueden considerar equivalentes.

## 7.- Conclusiones

La preparación del colirio de atropina al 0,01% a partir de un colirio comercial, supone una alternativa a la elaboración de la fórmula magistral de este colirio a partir del principio activo y los excipientes necesarios.

La fórmula magistral ha demostrado ser estable durante los 30 días de estudio, cuando las preparaciones se conservan en refrigeración (3 – 8° C) y cumplen los requisitos exigidos por la RFE (11).

Aunque al realizar las diluciones del colirio comercial, la concentración de los conservantes se encuentra por debajo de la concentración eficaz, la conservación de los colirios en nevera es suficiente para que conserven su esterilidad durante los 30 días que queremos asignar de

validez. Además se recomienda que una vez abierto el colirio no se utilice durante más de 7 días, por lo que se dispensarán 4 colirios/paciente/mes.

El aspecto y la limpidez de las preparaciones se conserva durante todo el periodo de validez, siendo en todos los tiempos de medida transparente y sin la presencia de partículas visibles.

En cuanto al pH obtenido en todas las medidas del estudio, se encuentra dentro del rango de pH que es capaz de tolerar el ojo, y aunque está ligeramente por debajo del rango de máxima tolerabilidad, esto es necesario para que el pH se mantenga dentro del rango de máxima estabilidad del sulfato de atropina.

Las osmolaridades obtenidas se encuentran dentro del rango de mejor tolerancia para el ojo en todas las medidas realizadas.

La fórmula magistral elaborada cumple con los requisitos y condiciones para su uso.


Sería recomendable complementar esta validación galénica con estudios que determinen la riqueza de sulfato de atropina y la efectividad de la fórmula en la práctica clínica.

## 8.- Bibliografía

1. Briz ML, Zarzuelo A, Sánchez A. Desarrollo y Evaluación de una Formulación oftálmica de atropina al 0,01%. *FarmaJournal*. 2018; 3(1): 133-142.
2. Casaus ME, Tamo ML, Martín de Rosales AM, García P, Dávila C, Vila MN *et al*. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014.
3. Chia A, Chua W, Wen L, Fong A, Goon Y, Tan D. Atropine for the Treatment of Childhood Myopia: Changes after Stopping Atropine 0.01%, 0,1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(2): 451-457.
4. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia Control with Atropine 0,01% Eyedrops. *Ophthalmology*. 2016; 123(2): 391-9.
5. Cooper J, Tkatchenko AV. A Review of Current Concepts of Etiology and Treatment of Myopia. *Eye Contact Lens*. 2018; 44(4): 231-247.
6. Díaz-Llopis M, Pinazo-Durán MD. Superdiluted atropine at 0,01 reduces progression in children and adolescents. A 5 year study os safety and effectiveness. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2018; 93(4): 182-185.
7. Farenq PO, Jobard M, Cros C, Rahal A, Bezia C, Brandely-Piat ML *et al*. Physical, chemical and microbiological stability study of 0,1 mg · ml<sup>-1</sup> atropine eye drops. Group of Evaluation and Research for Protection in Areas Under Control (GERPAC). 2017.
8. Farmacotecnia. Boletín Informativo. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Vol 4. Nº 2. Mayo – Agosto 2014. Disponible en:  
[https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN\\_2\\_2014\\_final.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2014_final.pdf)
9. Formulario Nacional. 2.<sup>a</sup> ed. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2015.
10. Herrero R. Generalidades de los conservantes en las formulaciones oftálmicas. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2007; 82: 531-532.
11. Real Farmacopea Española. 5.<sup>a</sup> ed. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2015.
12. Ruiz MD. Formulación Magistral en oftalmología. Formulación Pediátrica Unificación de Criterios. En: V Symposium Rafael Álvarez Colunga. Sevilla. 2013. 43-88. Disponible en:  
[www.formulistasdeandalucia.es](http://www.formulistasdeandalucia.es)
13. Sautou V, Brossard D, Chedru-Legros V, Crayste-Manciet S, Fleury-Manciet S, Lagarce F *et al*. Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations. Part 1: Liquid preparations. Under the aegis of SFPC (French Society of Clinical Pharmacy) and GERPAC (Evaluation and Research Group on Protection in Controlled Atmospher). 2013. ISBN : 978-2-9526010-4-7.
14. United States Pharmacopeia-National Formulary (USP31-NF26). Atropine Sulfate Ophthalmic Solution. Página 1470. Disponible en:  
[http://uspbpep.com/usp31/v31261/usp31nf26s1\\_m6430.asp](http://uspbpep.com/usp31/v31261/usp31nf26s1_m6430.asp)

# 9.- Anexos

## 9.1.- Anexo 1

<b>NOMBRE:</b> ATROPINA COLIRIO 0,01% (0,1 mg/ml)		Nº Ficha:
<b>PRESENTACIÓN:</b> Frasco colirio Bexen plástico topacio.		
<b>INDICACIONES- PROPIEDADES TERAPÉUTICAS:</b> Tratamiento de la miopía en niños		
<b>VÍA DE ADMINISTRACIÓN:</b> VÍA OFTÁLMICA		
<b>COMPOSICIÓN POR:</b> 5 ml		<b>APARATOS Y UTILLAJE:</b>
(A) Atropina colirio 0,5% ..... 0,5 mg		<ul style="list-style-type: none"> <li>Jeringas de 1ml y 50 ml</li> <li>Filtro 0,22 micras</li> <li>Conector jeringa a jeringa</li> <li>Frasco colirio Bexen plástico topacio</li> </ul>
(B) cloruro sódico 0.09% .....csp. 5 ml		
<b>TÉCNICA DE ELABORACIÓN:</b>		
<b>Trabajar en campana de flujo laminar horizontal</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Extraer 1 ml. del frasco de colirio de Colircusi Atropina 0,5% y trasvasar con un conector jeringa a jeringa a una jeringa de 50 ml.</li> <li>Enrasar dicha jeringa hasta 49 ml con SFO.9%</li> <li>Agitar suavemente para homogeneizar la solución.</li> <li>Acoplar un filtro de 0.22 micras a la jeringa y trasvasar 5 ml de la solución a un frasco de Bexen. Repetir la operación hasta completar 10 frascos.</li> <li>Repetir los pasos 1-4 hasta preparar el número de frascos solicitados.</li> <li>Cerrar, agitar y etiquetar.</li> </ol>		
<b>ENVASES Y ETIQUETAS</b>		
<b>Envase:</b> Frasco colirio Bexen plástico topacio		
<b>Etiqueta:</b>		
<p>Hospital "IBERTELLEONOR" Servicio de Farmacia</p> <p><b>ATROPINA COLIRIO 0,01% frasco 5 ml</b></p> <p>Excipientes: parahidroxicarbonatos, fosfatos, cloruro sódico.</p> <p>Conservar a temperatura ambiente, protegido de la luz</p> <p>Fecha elaboración:                      Nº registro:</p> <p>  Caducidad:                                      </p> <p><b>FECHA DE APERTURA:</b></p> <p><b>Desechar a los 7 días tras la apertura</b></p> <p>Mantener fuera del alcance de los niños</p>		
<b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES en la manipulación:</b> Utilizar gorro, guantes y mascarilla y manipular según las normas exigidas para la elaboración de preparaciones estériles.		
<b>CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO TERMINADO:</b> Líquido transparente, homogéneo libre de partículas extrañas.		
<b>CADUCIDAD:</b> 30 días (Cerrado) <b>CONSERVACIÓN:</b> Conservar a temperatura ambiente. Protegido de la luz		
 <b>ÁREA DE FARMACOTECNIA. SERVICIO DE FARMACIA</b>		

<b>CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO:</b>		
Aspecto (durante preparación) Limpieza (durante preparación) Control microbiológico: PREPARACIONES OFTÁLMICAS (NO INYECTABLES): esterilidad del lote (Cuando se elaboren lotes de más de 25 unidades); 2 unidades o un 5% (o que sea mayor) Verificación de materias de partida y material de acondicionamiento: lotes y cantidades (viales, sueros, etc.)		
<b>INFORMACIÓN ADICIONAL:</b>		
Sulfato de Atropina solubilizado en medio acuoso 2.2mg/ml. Conservar protegido de la luz. pH de la solución oftálmica 3.5-6 (rango de máxima estabilidad 2-4)  Colircusi atropina 0.5mg contiene como excipientes: parahidroxicarbonato de metilo y propilo, cloruro sódico, fosfato disódico y monofosfórico y agua purificada. La cantidad de conservantes en la presentación final puede encontrarse por debajo de su concentración eficaz.		
<b>Matriz de riesgo:</b>		
Proceso de preparación	Mucha que requiera filtros o otros dispositivos durante su preparación.	C
Vía de administración	Oftálmica tópica	A
Perfil de seguridad del uso	Sin potencial tóxico	A
Cantidad de unidades preparadas	Hasta 25 unidades/ 25 unidades	B/C
Susceptibilidad de contaminación microbiológica	Preparación de colirio en envases con conservantes en envases cerrados a través del orificio del tapón	C
Distribución de la preparación	Una muestra para el hospital que la prepara	A
		Preparación de <b>RIESGO MEDIO</b> → preparación en cubos de flujo laminar con entorno controlado <b>SE = RACE CONTROL DE VALIDACIÓN GALÉNICA.</b>
<b>Indicaciones:</b>		
<b>INFORMACIÓN AL PACIENTE:</b> (Ver folleto informativo)		
<b>BIBLIOGRAFÍA:</b>		

Fecha Validación: 08/09/2018

Farmacéutico responsable y firma.

ÁREA DE FARMACOTECNIA. SERVICIO DE FARMACIA

Modificaciones:  
 22/02/2016. Utilización de agujas de carga.  
 22/02/2016. Adaptación guías de buenas prácticas, reducción de la caducidad de 14 días a 9 días para cumplimiento de las recomendaciones.  
 04/07/2016. Control de calidad basado en PNT versión 3.

### VALIDACIÓN GALÉNICA

Nombre preparación y forma farmacéutica:
Modus operandi:
Cantidad total elaborada :
Lote interno (nº registro):
Fecha elaboración:
Fecha caducidad:
Conservación:

COMPONENTES	CADUCIDAD	LOTE	CANTIDAD	PESO REAL
1º				
2º				
3º				
4º				
5º				
6º				

MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO	CADUCIDAD	Nº REGISTRO/LOTE	CANTIDAD
1º			
2º			

Caducidad asignada basada en (indicar referencia bibliográfica si disponible):



ÁREA DE FARMACOTECNIA. SERVICIO DE FARMACIA

Fig. 5