

CLÍNICA
BARCELONA
Hospital Universitario




ESTABILIDAD DE LOS PREPARADOS ESTÉRILES

Carmen López Cabezas
Hospital Clínic Barcelona


56 Congreso Nacional SEFH

Curso precongreso Farmacotecnia de preparados estériles

Indice



- Conceptos relacionados con la estabilidad de los medicamentos
- Factores que influyen en la estabilidad de los preparados estériles
- Plazo de validez / caducidad
 - Caducidad de los medicamentos comercializados
 - Estudios de estabilidad en los medicamentos comercializados
 - Caducidad de los preparados estériles
 - Estudios de estabilidad en el ámbito hospitalario
- Fuentes de consulta sobre estabilidad/compatibilidad
- Puntos clave



56 Congreso Nacional SEFH

1. Conceptos relacionados con la estabilidad de medicamentos



- **Estabilidad:**
Capacidad de un medicamento para mantener sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas originales



56 Congreso Nacional SEFH

1. Conceptos relacionados con la estabilidad de medicamentos

- **Incompatibilidad:** interacción físico-química de 2 o más componentes del medicamento
- **Inestabilidad:** alteración del medicamento por la acción de algún elemento externo
 - Física
 - Química
 - Microbiológica
 - Toxicológica
 - Terapéutica






1. Conceptos relacionados con la estabilidad de medicamentos

- **Inestabilidad física:** aparición de precipitación, cambio de color o turbidez
- **Inestabilidad química:** disminución de la concentración inicial de p.a. por debajo de los límites aceptados
- **Inestabilidad microbiológica:** productos de administración parenteral deben ser estériles y apirógenos










2. Factores que influyen en la estabilidad

Inestabilidad => reacciones químicas que ocurren en el seno del medicamento

- **Hidrólisis:** ésteres, amidas, beta-lactámicos,...
- **Oxidación:** catecolaminas (adrenalina, dopamina, etc), morfina,...
- **Fotólisis:** amiodarona, furosemida, nifedipina, nitroprusiato,....

 **Productos de degradación => Pérdida de efectividad i/o toxicidad**

2. Factores que influyen en la estabilidad

CLÍNICA
Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario

- **Inestabilidad** => reacciones químicas que ocurren en el seno del medicamento
 - Hidrólisis
 - Oxidación
 - Fotólisis

Principales catalizadores

- Cambios en pH
- Efecto de la temperatura
- O₂
- luz

SEFH

2. Factores que influyen en la estabilidad

CLÍNICA
Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario

- **Efecto del pH**

Medicamentos en solución => Rango de pH de máxima estabilidad

ej.: eritromicina (7-8), fenitoina (>10)

Ej.: ¿esomeprazol + midazolam ?

pH esomeprazol: 9-11

pH midazolam: 3-3,6


2. Factores que influyen en la estabilidad

CLÍNICA
Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario

- **Elección del diluyente**
 - Fisiológico: pH 5,5-7
 - Glucosa 5%: pH 3,5-5,5
 - Glucosalino: pH 4,5

Mayor estabilidad en un diluyente det.:
atracurio (24h en SF, 8h en G5%)
ciclosporina (24h en SF, 12h en G5%)



Incompatibilidad en un diluyente det.: gemcitabina,
amoxi-clavulánico (incompatibles en G5%)
amidarona, carboplatino (incompatibles en SF)



2. Factores que influyen en la estabilidad

CLÍNICA
Hospital Universitario

- **Elección del envase:** deben ser inertes (ningún componente debe ser adsorbido/absorbido por el envase, ni éste debe ceder componentes a la mezcla)
 - Vidrio: tipo I (borosilicatado), tipo II (sódico-cálcico)
 - Plástico
 - Polietileno (PE)
 - Polipropileno (PP)
 - Etilvinilacetato (EVA)
 - Cloruro de polivinilo (PVC)



2. Factores que influyen en la estabilidad


CLÍNICA
Hospital Universitario

- **Elección del envase: Problemas con PVC**
 - cesión de DEHP +adsorción (amiodarona, nitroglicerina, carmustina, infliximab, ciclosporina, paclitaxel, etc.)

Envase	Material	laboratorio
Ecoflac-Plus®	PE de baja densidad libre de PVC_DEHP	Braun
Fleboflex®	Polipropileno	Grifols
Flebboplast®	Polipropileno	Grifols
Freeflex®	Multicapa de poliolefinas sin PVC	Fresenius
Plast-Apyr®	Polietileno sin PVC	Fresenius
Viaflo®	Material trilaminado a base de PP y PE	Baxter

Adaptado de: Sevilla M. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de Farmacia







2. Factores que influyen en la estabilidad

CLÍNICA
Hospital Universitario


- **Temperatura, luz => factores relacionados con la conservación de los medicamentos**
 - en general, la velocidad de una reacción aumenta exponencialmente con cada incremento de 10°C en la temperatura
 - excepciones: furosemida, cisplatino, etopósido, etc
 - la luz acelera la degradación => fármacos fotosensibles deben protegerse adecuadamente
- **Informar adecuadamente al destinatario sobre la correcta conservación**




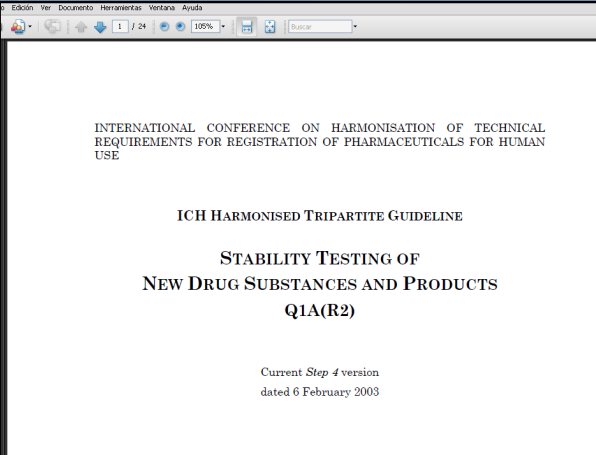


3. Plazo de validez/Caducidad CLÍNICA

- **Plazo de validez (*shelf life*):** período de tiempo durante el cual un medicamento conserva todas sus propiedades dentro de los límites de tolerancia establecidos
- **Fecha de caducidad (*beyond-use date*):** fecha en que finaliza período de validez


ICH Guidelines => 95-105%
Máximo 5 años para medicamentos comercializados


USP(797) => 90-110%
Fórmulas magistrales: según FN o en función de la duración del tratamiento (RD 175/2001)




INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE



STABILITY TESTING OF
NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS
Q1A(R2)

Current Step 4 version
dated 6 February 2003



3.1. Caducidad en los medicamentos comercializados

- **ICH. Parámetros que definen plazo de validez de un medicamento en función de los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad**
 - $\pm 5\%$ cambio en conc. p.a. respecto su valor inicial
 - Cualquier producto de degradación que exceda los criterios de aceptación
 - No cumplir criterios de aceptación para las propiedades físicas del medicamento
 - No cumplir criterios de aceptación para pH

3.2. Estudios de estabilidad en los medicamentos comercializados

- **ICH:** Define los requisitos que deben cumplir los estudios de estabilidad para fijar los plazos de validez de los nuevos medicamentos registrados en la CE, EEUU y Japón (Zona climática I,II)
- **Estudios a largo plazo:** se evalúa degradación del p.a. en condiciones ambientales de almacenamiento => 25±2°C; 60±5%HR
- **Estudios acelerados (stress testing):** ayudan a identificar productos de degradación => 40±2°C; 75±5%HR

3.2. Estudios de estabilidad en los medicamentos comercializados

■ Shelf-life prediction

Time (h)	Sample 1 (%)	Sample 2 (%)	Sample 3 (%)	Sample 4 (%)	Sample 5 (%)
0	105	100	95	90	85
5	104	99	94	89	84
10	103	98	93	88	83
15	102	97	92	87	82
20	101	96	91	86	81
25	100	95	90	85	80
30	99	94	89	84	79
35	98	93	88	83	78
40	97	92	87	82	77
45	96	91	86	81	76
50	95	90	85	80	75
55	94	89	84	79	74
60	93	88	83	78	73

3.3. Caducidad de los preparados estériles

- Según FN, o en función duración tratamiento
- Recomendaciones USP en función del riesgo de contaminación durante la preparación

Low-risk	Manipulaciones en clase ISO 5. Transferencia de productos estériles de un vial a una bolsa (manipulación aséptica). Ej: citos, dilución ATB, etc
Medium-risk	Múltiples dosis individuales o una preparación con múltiples ingredientes. Ej: NPT, PCA, etc
High-risk	Utilizar materias primas o materiales no estériles que precisen esterilización final Manipulaciones en clase < ISO 5

3.3. Caducidad de los preparados estériles

USP (797)

En ausencia de estudios de estabilidad, el plazo de validez para las formulaciones estériles no debe exceder:

Low-risk	Medium-risk	High-risk
T.A. ≤ 48h	T.A. ≤ 30h	T.A. ≤ 24h
2-8°C ≤ 14d	2-8°C ≤ 7d	2-8°C ≤ 3d
≤ 20°C ≤ 45d	≤ 20°C ≤ 45d	≤ 20°C ≤ 45d

3.4. Estudios de estabilidad en el ámbito hospitalario

Estabilidad física

- Cambio de color/precipitación
 - Cualitativa: observación directa
 - Cuantitativa: contador de partículas subvisibles
- Turbidez
 - Cualitativa: observación directa
 - Cuantitativa: turbidímetro

3.4. Estudios de estabilidad en el ámbito hospitalario

Estabilidad química

- Concentración de los principios activos y productos de degradación
- Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)
- Métodos indicadores de estabilidad (*stability indicating*)

Edición Ver Documento Herramientas Ventana Ayuda

1 / 2 100% Buscar

Editorials

Avoiding Common Flaws in Stability and Compatibility Studies of Injectable Drugs

Over the last decade, it has been my privilege (and burden) to spend thousands of hours reading, studying, evaluating, summarizing, compiling, and writing critiques of countless articles on injectable drug stability and compatibility for the *Handbook on Injectable Drugs* and as a consulting editor for the *American Journal of Hospital Pharmacy*. This body of work stretches back at least three decades, and yet the topic remains of contemporary interest. In an age when the practice of pharmacy is undergoing revolutionary changes, no other aspect of the traditional pharmacy function of preparing dosage forms excites as much interest among practitioners as injectable drug preparation. The stability and compatibility of injectable drugs and admixtures remains an enduring topic of hospital pharmacists' research.


One finds this continuing interest manifesting itself as a constant stream of published (and unpublished) articles. Over the years, the quality of stability and compatibility

results. A combination of drugs could be stable and compatible at low concentrations but not at higher concentrations.

All conditions of the test should be included and thoroughly described. Some variables that are frequently unmentioned include the actual temperature, presence or absence of light, and container materials. The actual temperature should be specified because of the rather wide ranges permitted in the *USP* definitions. For example, *USP* room temperature is 15 to 30 °C. This may be fine for storing drugs but is hardly suitable when doing a stability study. Significantly different rates of decomposition may occur at 30 °C compared with 15 °C. Some drugs may be light-sensitive. Others may sorb to some plastics.

In addition, the analytical methods used should be described in detail. If this has been done in another published article, a reference to that article is usually satisfactory. Further, the way in which simpler, more basic items such as pH, color, and clarity are determined should be described. For example, was clarity determined by visual observation or was a nephelometer used?

The materials, test conditions, and methods should be




3.4. Estudios de estabilidad en el ámbito hospitalario

CLINIC
Hospital Universitario

Lectura crítica.....

- Describir exhaustivamente los materiales empleados, condiciones de estudio, concentración y métodos
- Utilizar métodos indicadores de estabilidad
- Determinaciones referidas a t_0 y no a la concentración teórica
- Determinaciones analíticas por duplicado o triplicado
- Conclusiones de acuerdo con los resultados

Trissel LA. Am J Hosp Pharm 1983;1159-60



3.4. Estudios de estabilidad en el ámbito hospitalario

CLINIC
Hospital Universitario

- **Estabilidad microbiológica**
 - Validación de la técnica aséptica
 - Control microbiológico ambiental
 - Control esterilidad producto final



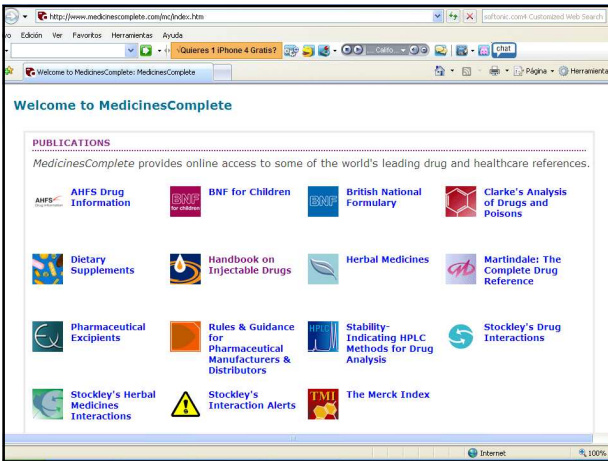
56 años de experiencia SEFH

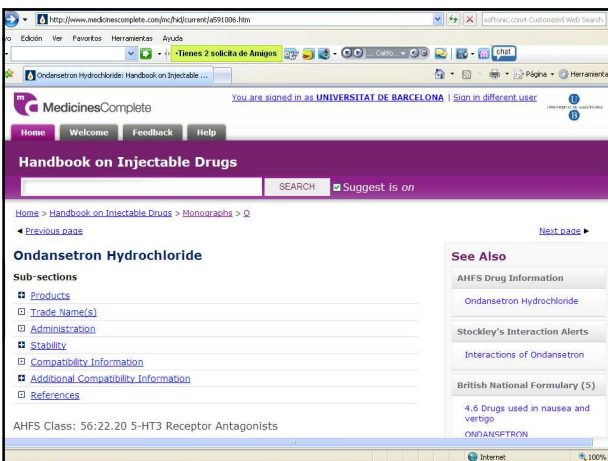


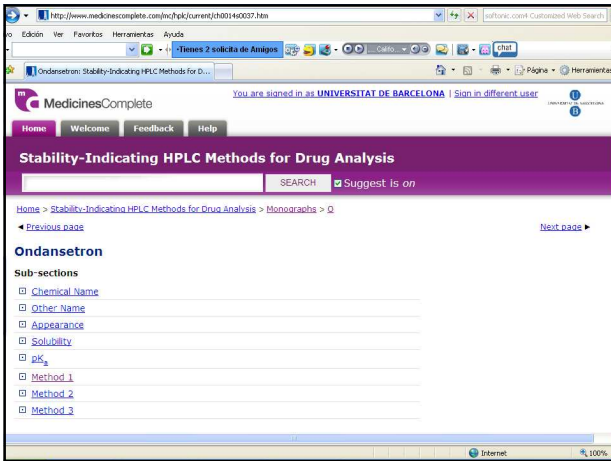
4. Fuentes de consulta sobre estabilidad/compatibilidad

- Trissel L.A. Handbook of injectable drugs (www.medicinescomplete.com)
- Stabilis (Infostab) (www.stabilis.org)
- Palliative Care Matters (www.pallcare.info) 
- Baxter y Braun (www.stabforum.com y www.concomp-partner.com)
- Farmacopeas (www.uspbpep.com)

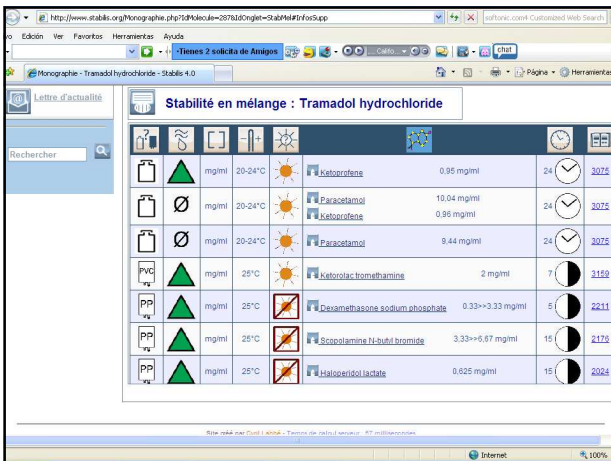


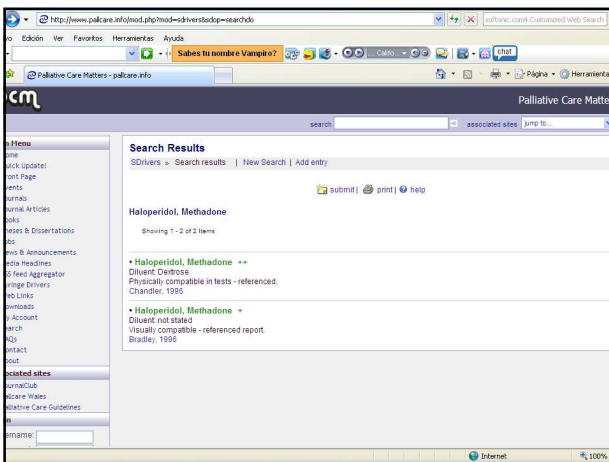
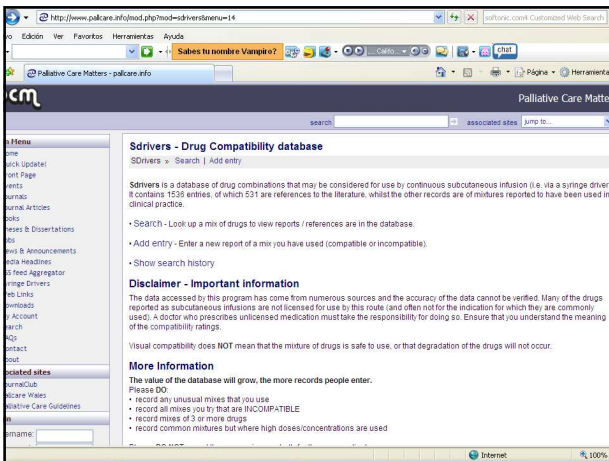


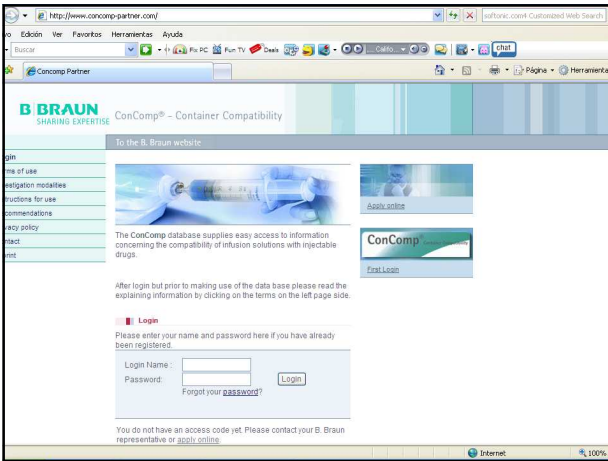


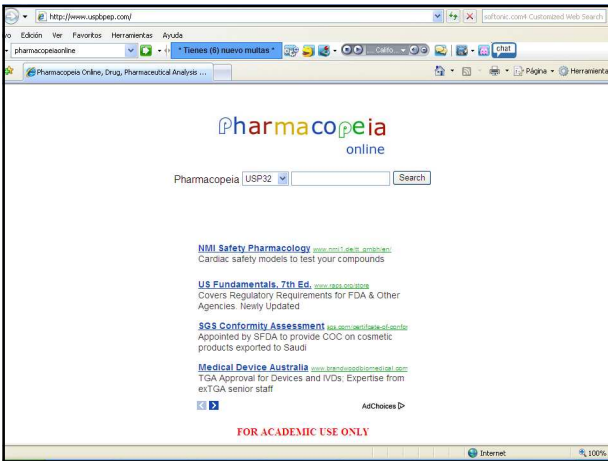




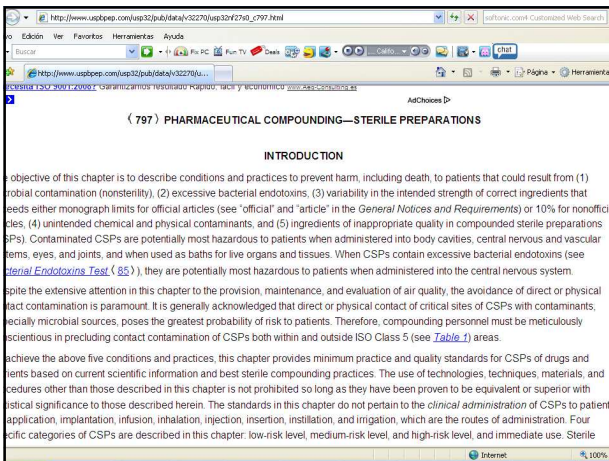
















Puntos clave



- **Si hablamos de estabilidad....el farmacéutico es el responsable**
- **A la hora de establecer fecha de caducidad:**
 - Aprovechemos las fuentes de información....pero con "lectura crítica"
 - ¿Por qué no hacer un estudio de estabilidad?
 - Si todo falla.....recomendaciones USP
 - No olvidar esterilidad !!!!
- **Prestar atención a las condiciones de conservación**
- **Mantener informados a los usuarios** (para que hagan un buen uso de los medicamentos que hemos preparado con tanto cariño y esmero)
