



ESTABILIDAD DE LOS PREPARADOS ESTÉRILES

Carmen López Cabezas

Hospital Clínic Barcelona



Introducción



¿estabilidad?
¿conservación?
¿caducidad?

¿compatibilidad?



¿de quién es la responsabilidad?





Índice

- 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





1. Conceptos relacionados con la estabilidad de medicamentos

CLÍNICA
BARCELONA
Hospital Universitari

■ Estabilidad:

Capacidad de un medicamento para mantener sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas originales





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

- **Inestabilidad** => reacciones químicas que ocurren en el seno del medicamento
 - Hidrólisis
 - Oxidación
 - Fotólisis
 - Cambios en pH
 - Efecto de la temperatura
 - O₂
 - luz
- Efecto del diluyente y el envase



Principales catalizadores



2. Factores que influyen en la estabilidad

■ Efecto del pH

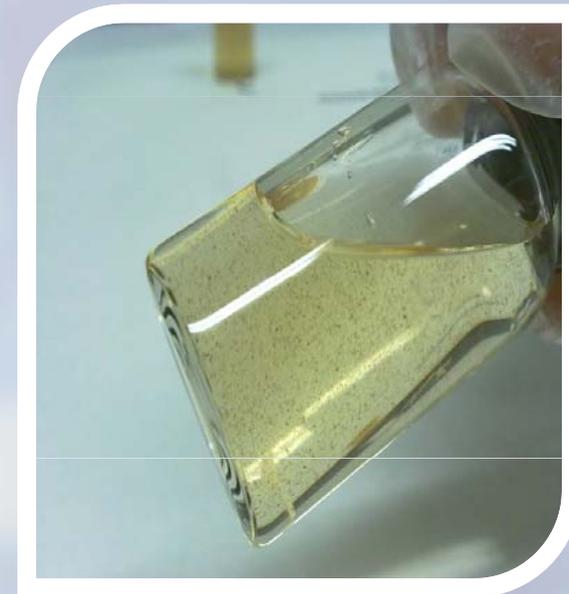
Medicamentos en solución =>Rango de pH de máxima estabilidad

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

Ej.: ¿esomeprazol + midazolam ?

pH esomeprazol: 9-11

pH midazolam: 3-3,6



2. Factores que influyen en la estabilidad

■ 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%)
amiodarona, carboplatino (incompatibles en SF)

2. Factores que influyen en la estabilidad

- **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

- **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

- **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

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

- **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





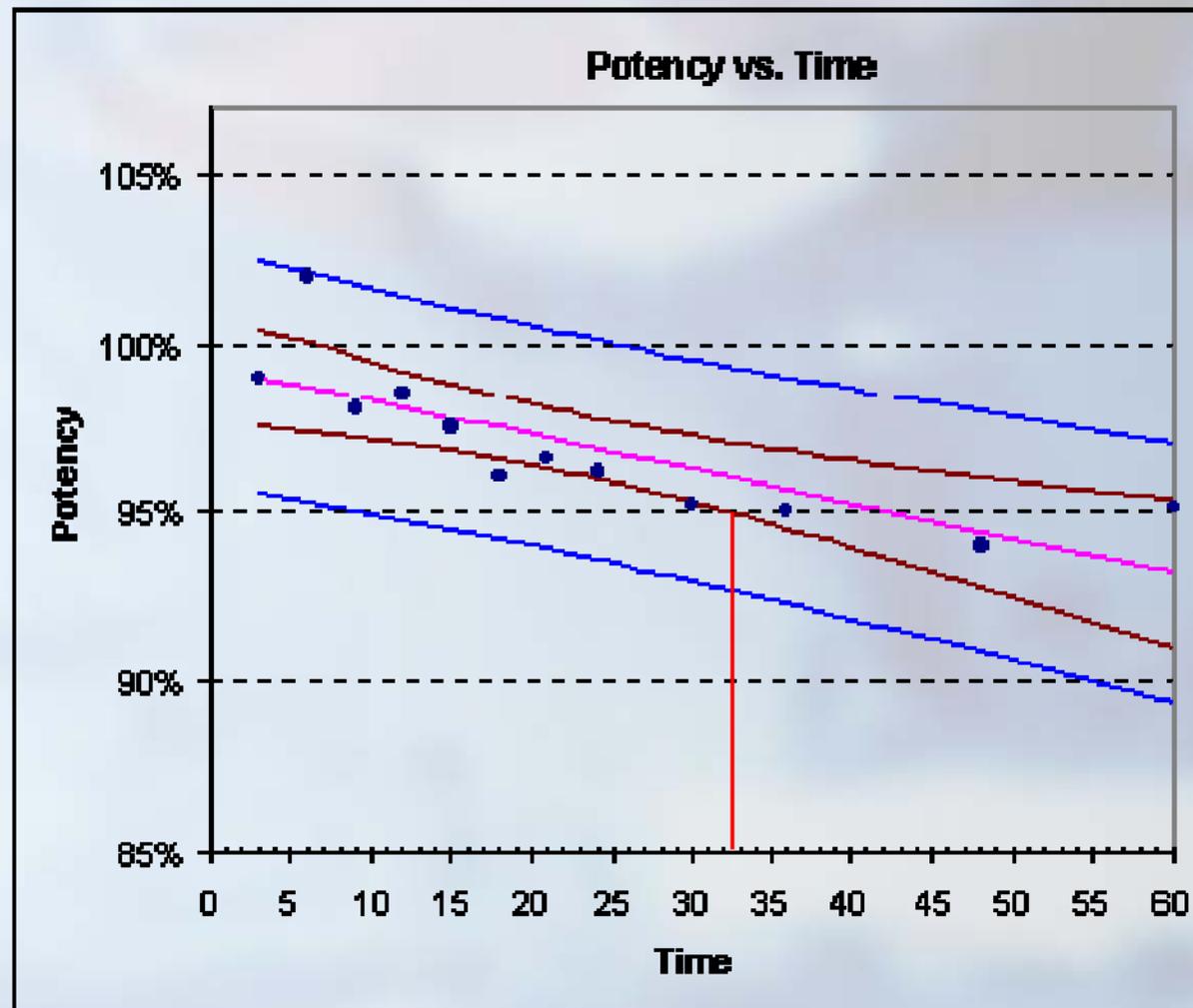
3.2. Estudios de estabilidad en los medicamentos comercializados

- **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 => $25\pm 2^{\circ}\text{C}$; $60\pm 5\%\text{HR}$
- **Estudios acelerados (*stress testing*):** ayudan a identificar productos de degradación => $40\pm 2^{\circ}\text{C}$; $75\pm 5\%\text{HR}$



3.2. Estudios de estabilidad en los medicamentos comercializados

■ Shelf-life prediction





3.3. Caducidad de los preparados estériles

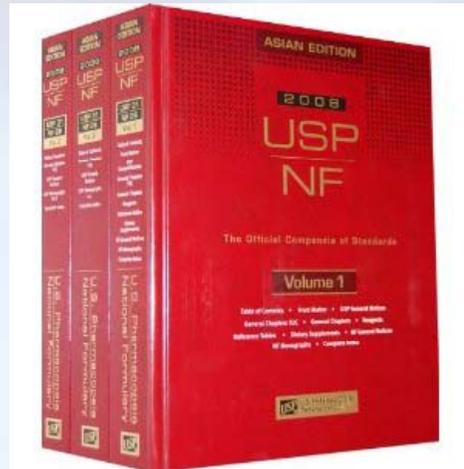
- Según FN, o en función duración tratamiento
- Recomendaciones USP en función del riesgo de contaminación durante la preparación



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. $\leq 48h$	T.A. $\leq 30h$	T.A. $\leq 24h$
2-8°C $\leq 14d$	2-8°C $\leq 7d$	2-8°C $\leq 3d$
$\leq 20^\circ C \leq 45d$	$\leq 20^\circ C \leq 45d$	$\leq 20^\circ C \leq 45d$

3.4. Estudios de estabilidad en el ámbito hospitalario

■ Estabilidad física

■ Cambio de color/precipitación

- Cualitativa: observación directa
- Cuantitativa: contador de partículas subvisibles



■ Turbidez

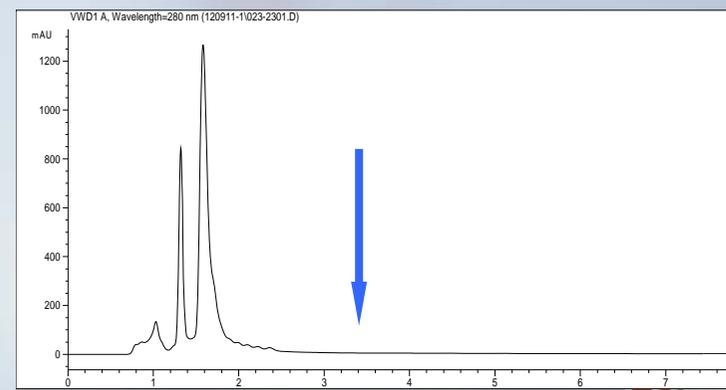
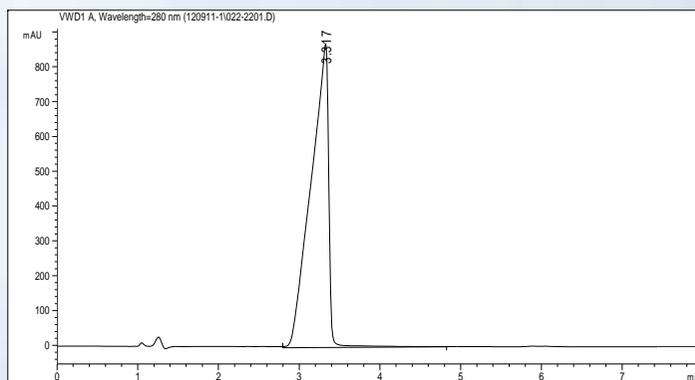
- Cualitativa: observación directa
- Cuantitativa: turbidímetro



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*)



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 work has moved from the impossible to the impossible. This

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

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

3.4. Estudios de estabilidad en el ámbito hospitalario

- **Estabilidad microbiológica** => garantizar la esterilidad durante el período de validez
 - Validación de la técnica aséptica
 - Control microbiológico ambiental
 - Control esterilidad producto final



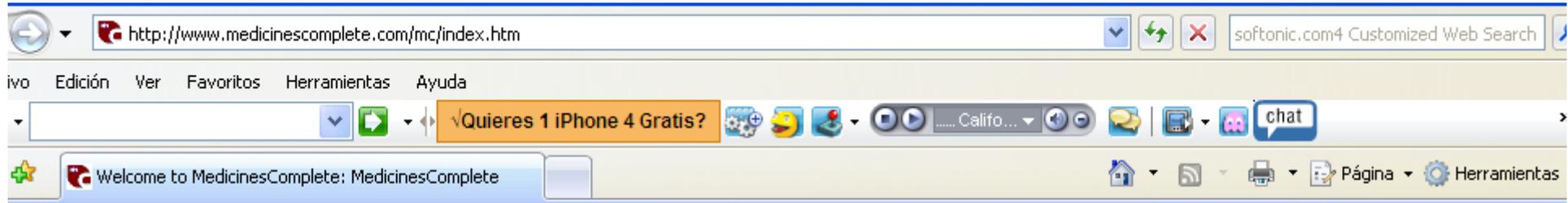


4. Fuentes de consulta sobre estabilidad/compatibilidad

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

- 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*)





Welcome to MedicinesComplete

PUBLICATIONS

MedicinesComplete provides online access to some of the world's leading drug and healthcare references.

 AHFS Drug Information	 BNF for Children	 British National Formulary	 Clarke's Analysis of Drugs and Poisons
 Dietary Supplements	 Handbook on Injectable Drugs	 Herbal Medicines	 Martindale: The Complete Drug Reference
 Pharmaceutical Excipients	 Rules & Guidance for Pharmaceutical Manufacturers & Distributors	 Stability-Indicating HPLC Methods for Drug Analysis	 Stockley's Drug Interactions
 Stockley's Herbal Medicines Interactions	 Stockley's Interaction Alerts	 The Merck Index	

Handbook on Injectable Drugs

SEARCH Suggest is on

[Home](#) > [Handbook on Injectable Drugs](#) > [Monographs](#) > [Q](#)

[◀ Previous page](#)

[Next page ▶](#)

Ondansetron Hydrochloride

Sub-sections

- [Products](#)
- [Trade Name\(s\)](#)
- [Administration](#)
- [Stability](#)
- [Compatibility Information](#)
- [Additional Compatibility Information](#)
- [References](#)

AHFS Class: 56:22.20 5-HT3 Receptor Antagonists

See Also

AHFS Drug Information

[Ondansetron Hydrochloride](#)

Stockley's Interaction Alerts

[Interactions of Ondansetron](#)

British National Formulary (5)

[4.6 Drugs used in nausea and vertigo](#)

[ONDANSETRON](#)

<http://www.medicinescomplete.com/mc/hid/current/a582120.htm#compatibility>
softonic.com4 Customized Web Search

ivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Buscar

Methadone Hydrochloride: Handbook on Injectable Dr...

Página Herramientas

Y-Site Injection Compatibility (1:1 Mixture)

Methadone HCl

Test Drug	Test Drug Mfr	Test Drug Conc	Base Drug Mfr	Base Drug Conc	Remarks	Refs	Compat
Atropine sulfate	LY	0.4 mg/mL	LI	1 mg/mL ^a	Physically compatible with no change in measured haze or increase in particle content in 48 hr at 22 °C	1706	
Dexamethasone sodium phosphate	AMR	1 mg/mL ^a	LI	1 mg/mL ^a	Physically compatible with no change in measured haze or increase in particle content in 48 hr at 22 °C	1706	
Diazepam	ES	0.5 mg/mL ^a	LI	1 mg/mL ^a	Physically compatible with no change in measured haze or increase in particle content in 48 hr at 22 °C	1706	
Diphenhydramine HCl	SCN	2 mg/mL ^a	LI	1	Physically compatible with	1706	

http://www.medicinescomplete.com/mc/hplc/current/ch0014s0037.htm

softonic.com4 Customized Web Search

Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Tienes 2 solicita de Amigos

Ondansetron: Stability-Indicating HPLC Methods for D...

Página Herramientas

[Home](#)

[Welcome](#)

[Feedback](#)

[Help](#)

Stability-Indicating HPLC Methods for Drug Analysis

Suggest is on

[Home](#) > [Stability-Indicating HPLC Methods for Drug Analysis](#) > [Monographs](#) > [Q](#)

[◀ Previous page](#)

[Next page ▶](#)

Ondansetron

Sub-sections

- [Chemical Name](#)
- [Other Name](#)
- [Appearance](#)
- [Solubility](#)
- [pK_a](#)
- [Method 1](#)
- [Method 2](#)
- [Method 3](#)

http://www.stabilis.org/ softonic.com4 Customized Web Search

ivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

•Tienes 2 solicita de Amigos

Stabilis 4.0

STABILIS

ernière mise à jour : 11/10/2011

Lettre d'actualité :

Stabilité et compatibilité des médicaments injectables

Bienvenue dans Stabilis.
Si vous désirez recevoir la newsletter trimestrielle, indiquez votre adresse email.

Pour toute question ou remarque, contactez : stabilis@wanadoo.fr

Base de données

Références bibliographies :	1390
Molécules :	393
Classes pharmacologiques :	39
Stabilités en mélange :	820
Stabilités en solution :	3212
Incompatibilités :	1961
Noms commerciaux :	2020

Nouveautés - Molécules

		Nelarabine	11/09/2011
		Insulin lvspro	28/05/2011
		Trisodium citrate	28/05/2011
		Piritramide	28/05/2011
		Scopolamine N-butyl bromide	10/04/2011
		Doxofylline	06/03/2011
		Polymyxine B	06/03/2011
		Panitumumab	19/12/2011

Nouveautés - Références bibliographies

www INFOSTAB

Liste des molécules

Listes récapitulatives

Recherche d'incompatibilités

Bibliographie

Auteurs

Internet 100%

Lettre d'actualité

Rechercher

Stabilité en mélange : Tramadol hydrochloride

		mg/ml	20-24°C		Ketopropene	0,95 mg/ml	24	3075
		mg/ml	20-24°C		Paracetamol Ketopropene	10,04 mg/ml 0,96 mg/ml	24	3075
		mg/ml	20-24°C		Paracetamol	9,44 mg/ml	24	3075
		mg/ml	25°C		Ketorolac tromethamine	2 mg/ml	7	3159
		mg/ml	25°C		Dexamethasone sodium phosphate	0,33>>3,33 mg/ml	5	2211
		mg/ml	25°C		Scopolamine N-butyl bromide	3,33>>6,67 mg/ml	15	2176
		mg/ml	25°C		Haloperidol lactate	0,625 mg/ml	15	2024

Internet Explorer browser window showing the URL: <http://www.pallcare.info/mod.php?mod=sdrivers&menu=14>. The page title is "Palliative Care Matters - pallcare.info".

Sdrivers - Drug Compatibility database

SDrivers » Search | Add entry

Sdrivers is a database of drug combinations that may be considered for use by continuous subcutaneous infusion (i.e. via a syringe driver). It contains 1536 entries, of which 531 are references to the literature, whilst the other records are of mixtures reported to have been used in clinical practice.

- **Search** - Look up a mix of drugs to view reports / references are in the database.
- **Add entry** - Enter a new report of a mix you have used (compatible or incompatible).
- **Show search history**

Disclaimer - Important information

The data accessed by this program has come from numerous sources and the accuracy of the data cannot be verified. Many of the drugs reported as subcutaneous infusions are not licensed for use by this route (and often not for the indication for which they are commonly used). A doctor who prescribes unlicensed medication must take the responsibility for doing so. Ensure that you understand the meaning of the compatibility ratings.

Visual compatibility does **NOT** mean that the mixture of drugs is safe to use, or that degradation of the drugs will not occur.

More Information

The value of the database will grow, the more records people enter. Please DO:

- record any unusual mixes that you use
- record all mixes you try that are **INCOMPATIBLE**
- record mixes of 3 or more drugs
- record common mixtures but where high doses/concentrations are used

© 2007 Palliative Care Matters

in Menu

- Home
- Quick Update!
- Front Page
- Events
- Journals
- Journal Articles
- Books
- Theses & Dissertations
- Jobs
- News & Announcements
- Media Headlines
- ISS feed Aggregator
- Syringe Drivers
- Web Links
- Downloads
- My Account
- Search
- FAQs
- Contact
- About

associated sites

- JournalClub
- Pallcare Wales
- Palliative Care Guidelines

in

Username:

Search Results

SDrivers » Search results | New Search | Add entry

submit | print | help

Haloperidol, Methadone

Showing 1 - 2 of 2 Items

- **Haloperidol, Methadone ++**
Diluent: Dextrose
Physically compatible in tests - referenced.
Chandler, 1996
- **Haloperidol, Methadone +**
Diluent: not stated
Visually compatible - referenced report.
Bradley, 1996

http://www.stabforum.com/ softonic.com4 Customized Web Search

ivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Buscar Fix PC Fun TV Deals Califo... chat

Baxter - Stabforum

forum Version 3 Stabforum Version 3 Stabforum Vers

Stability data for drugs admixed in Baxter devices

Baxter

contact
registration
login
exit



Baxter is committed to utilize the opportunities of e-commerce for the benefit of its customers.

As part of that commitment we have created a secure environment within which you can access stability information relating to drugs compounded in IV delivery devices.

In order to access and make a detailed interrogation of our comprehensive drug database, a password is required.

The Stabforum database is being continually updated and added to in response to customer needs

This web site works only with: MS Internet Explorer 6 or above - Resolution: 1024 x 768.

www.Baxter

Internet 100%



ConComp® - Container Compatibility

To the B. Braun website

login

Terms of use

Investigation modalities

Instructions for use

Recommendations

Privacy policy

Contact

Print



The **ConComp** database supplies easy access to information concerning the compatibility of infusion solutions with injectable drugs.

After login but prior to making use of the data base please read the explaining information by clicking on the terms on the left page side.

Login

Please enter your name and password here if you have already been registered.

Login Name :

Password:

Forgot your [password?](#)

You do not have an access code yet. Please contact your B. Braun representative or [apply online](#).



http://www.uspbpep.com/ softonic.com4 Customized Web Search

ivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

pharmacoepiaonline * Tienes (6) nuevo multas *

Pharmacoepia Online, Drug, Pharmaceutical Analysis ...

Página Herramientas

Pharmacoepia online

Pharmacopeia

[NMI Safety Pharmacology](http://www.nmi1.de/it_gmbh/en/)
Cardiac safety models to test your compounds

[US Fundamentals, 7th Ed.](http://www.raps.org/store)
Covers Regulatory Requirements for FDA & Other Agencies. Newly Updated

[SGS Conformity Assessment](http://sgs.com/certificate-of-confor)
Appointed by SFDA to provide COC on cosmetic products exported to Saudi

[Medical Device Australia](http://www.brandwoodbiomedical.com)
TGA Approval for Devices and IVDs; Expertise from exTGA senior staff



AdChoices

FOR ACADEMIC USE ONLY

http://www.uspbpep.com/search.asp

sof tonic.com4 Customized Web Search

ivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

pharmacopeiaonline

* Tienes (6) nuevo multas *

Pharmacopeia Online, Drug, Pharmaceutical Analysis ...

Página Herramientas

Pharmacopeia online

Pharmacopeia

[ISPE Guidance Documents](#)

ISPE Publications are necessary resources for the Pharma industry.

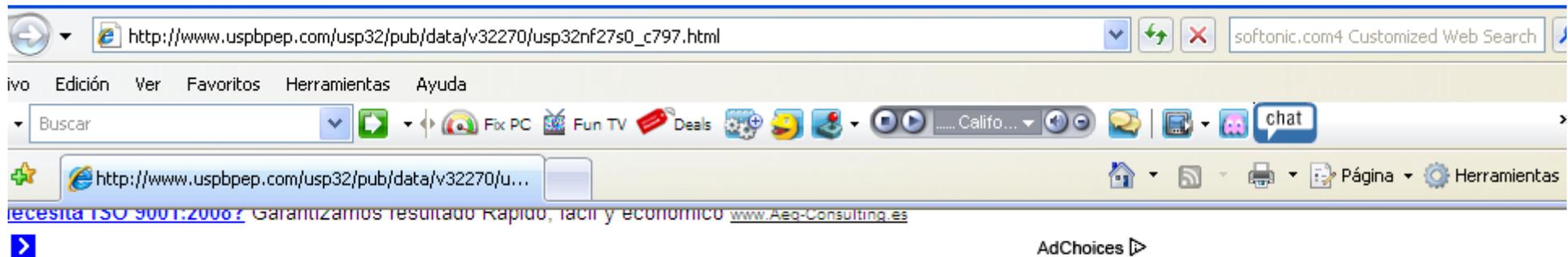
www.ISPE.org/Publications



Search Result

1 [<797> PHARMACEUTICAL COMPOUNDING-STERILE PREPARATIONS](#)

AdChoices



〈 797 〉 PHARMACEUTICAL COMPOUNDING—STERILE PREPARATIONS

INTRODUCTION

The objective of this chapter is to describe conditions and practices to prevent harm, including death, to patients that could result from (1) microbial contamination (nonsterility), (2) excessive bacterial endotoxins, (3) variability in the intended strength of correct ingredients that exceeds either monograph limits for official articles (see “official” and “article” in the *General Notices and Requirements*) or 10% for nonofficial articles, (4) unintended chemical and physical contaminants, and (5) ingredients of inappropriate quality in compounded sterile preparations (CSPs). Contaminated CSPs are potentially most hazardous to patients when administered into body cavities, central nervous and vascular systems, eyes, and joints, and when used as baths for live organs and tissues. When CSPs contain excessive bacterial endotoxins (see [Bacterial Endotoxins Test 〈 85 〉](#)), they are potentially most hazardous to patients when administered into the central nervous system.

In spite of the extensive attention in this chapter to the provision, maintenance, and evaluation of air quality, the avoidance of direct or physical contact contamination is paramount. It is generally acknowledged that direct or physical contact of critical sites of CSPs with contaminants, especially microbial sources, poses the greatest probability of risk to patients. Therefore, compounding personnel must be meticulously conscientious in precluding contact contamination of CSPs both within and outside ISO Class 5 (see [Table 1](#)) areas.

To achieve the above five conditions and practices, this chapter provides minimum practice and quality standards for CSPs of drugs and ingredients based on current scientific information and best sterile compounding practices. The use of technologies, techniques, materials, and procedures other than those described in this chapter is not prohibited so long as they have been proven to be equivalent or superior with statistical significance to those described herein. The standards in this chapter do not pertain to the *clinical administration* of CSPs to patients by application, implantation, infusion, inhalation, injection, insertion, instillation, and irrigation, which are the routes of administration. Four specific categories of CSPs are described in this chapter: low-risk level, medium-risk level, and high-risk level, and immediate use. Sterile





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)

Gracias!

