

EDITORIAL

Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica. De la seguridad a la eficiencia

N. Barrueco¹, I. Escobar Rodríguez^{1*}, B. García Díaz², M^a E. Gil Alegre³, E. López Lunar², M^a G. Ventura Valares³, componentes del Grupo Madrileño de Estudio de Estabilidad de Medicamentos

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid. ³Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

La estabilidad de los medicamentos en la práctica clínica es un área de interés por sus repercusiones en la organización asistencial de los Servicios de Farmacia (SF) (centralización de la elaboración de mezclas parenterales más flexible y segura) y también por su repercusión económica al ampliar las posibilidades de incorporar el atributo de eficiencia en estas áreas. Además, existen potenciales mejoras en la calidad asistencial derivadas de los estudios de estabilidad cuando los resultados, en términos de eficacia clínica, son positivos (mezclas analgésicas que mejoran el control del dolor, cambios de vías de administración, etc.).

En general, la Industria Farmacéutica no suele ampliar los estudios de estabilidad tras la comercialización del medicamento, estando sólo disponibles los exigidos para su autorización y registro (la mayoría de los laboratorios no proporcionan datos de estabilidad superiores a 24 horas), lo que es insuficiente en el contexto de una elaboración centralizada en los SF para obtener la máxima seguridad y eficiencia. La realización de estudios de estabilidad adecuadamente diseñados siguiendo, básicamente, las directrices de las Farmacopeas¹⁻² y las normas del Comité Internacional de Armonización (ICH)³⁻⁷, puede permitir conocer y aplicar datos de estabilidad físico-química y microbiológica superior a la establecida por la Industria Farmacéutica y con una mayor capacidad de adaptación a la práctica asistencial diaria.

Son los SF o grupos de investigación integrados por SF y centros con experiencia en estudios de estabilidad, que

tienen a su disposición las técnicas analíticas requeridas, los que van realizando estos estudios cuyos resultados se incorporan a la práctica clínica tras su publicación y análisis en la literatura científica. La incorporación a la terapia de moléculas complejas (proteínas, anticuerpos monoclonales, etc.), con un alto coste económico, aumenta la posibilidad de que el estudio de la estabilidad de estos medicamentos se traduzca en importantes ahorros para el sistema de salud, pero a la vez aumenta la complejidad de las técnicas analíticas requeridas.

En el campo de la oncohematología, en los últimos años, se han registrado e incorporado a la práctica clínica un gran número de medicamentos antineoplásicos de alto coste económico con datos de estabilidad limitados

Tabla 1. Estabilidad de medicamentos antineoplásicos según ficha técnica

| Medicamento | Estabilidad (25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH) | Estabilidad (5°C ± 3°C) |
|---------------------------------|--|----------------------------|
| Bortezomib (Velcade®) | 8 h | |
| Azacitidina (Vidaza®) | 45 minutos | 8 h |
| Cabazitaxel (Jevtana®) | 1 h concentrado 8 h diluido | 48 h diluido |
| Paclitaxel-albúmina (Abraxane®) | | 8 h |
| Temsirolimus (Torisel®) | 24 h concentrado 6 h diluido | |

RH = Humedad relativa.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismael.escobar@salud.madrid.org (Ismael Escobar Rodríguez).

Correo postal: Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

a pocas horas o 24 horas como máximo, según lo indicado en sus fichas técnicas (tabla 1). Estos tiempos de estabilidad son claramente insuficientes tanto para los SF como para la organización asistencial de los hospitales de día o unidades de atención ambulatoria donde se administran.

Recientemente se ha publicado una guía para realizar estudios de estabilidad de fármacos citostáticos elaborada por un grupo europeo de consenso⁸ y reseñada por el Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Esta guía propone un nuevo concepto de estabilidad más próximo a la práctica clínica que complementa las guías ya establecidas más orientadas a la estabilidad de medicamentos para su comercialización. En dicha guía de consenso se demanda la ejecución y publicación de estudios de estabilidad de soluciones con sustancias antineoplásicas de aplicación en la práctica clínica, bien porque no existen dichos estudios de estabilidad, bien porque es necesario que dichos estudios sigan unos protocolos que garanticen un nivel idóneo de calidad y relevancia de los resultados obtenidos.

En relación a la calidad de los estudios de estabilidad y teniendo en cuenta las recomendaciones de esta guía de consenso, para que los estudios de estabilidad en la práctica clínica que se desarrollen alcancen un adecuado nivel de calidad deberían cumplir las siguientes consideraciones:

- *Límites de estabilidad química:* se recomienda que el límite de estabilidad no sea inferior a T95, especialmente en el caso de fármacos anticancerosos con bajo índice terapéutico, vías de administración específicas: intratecal, ocular, intravenosa o intraarterial^{3,7-8}.

- *Estabilidad física:* Se recomienda su evaluación de forma sistemática y estandarizada, incorporando técnicas más sensibles y específicas que complementen el control visual, revisando los ensayos recogidos en las farmacopeas¹⁻².

- *Estabilidad química y validación de los métodos analíticos:* Respecto a la validación de métodos analíticos, independientemente del método empleado, se recomienda la verificación de la pureza de los picos obtenidos en muestras sometidas a condiciones forzadas de almacenamiento para garantizar que el método es capaz de separar el fármaco de los productos de degradación y, por supuesto, de los excipientes⁹. Cualquier incremento de la concentración inicial de fármaco debe ser interpretado, a priori, como una consecuencia de la evaporación de agua de la solución, siendo es preciso realizar un control del peso de las soluciones.

Para el caso particular de las soluciones con anticuerpos, se recomienda que la estabilidad química de éstos se determine empleando como mínimo tres métodos de separación.

También se recomienda realizar los estudios de estabilidad sometiendo al fármaco a condiciones de estrés, especialmente aquellas condiciones a las que puede estar sometido en la práctica clínica.

- *Diseño de estudios de estabilidad dentro de la práctica clínica*⁸: El número de lotes debe ser uno, salvo para fármacos muy inestables que se recomienda que sean tres lotes. El número de determinaciones a cada tiempo de muestreo debe ser tres cuando se trabaja con un solo lote, o una determinación de cada lote cuando se trabaja con tres lotes. Las muestras no se deben congelar si no se ha comprobado previamente que el proceso de congelación-descongelación no afecta a las mismas.

La estabilidad de la solución debe ser evaluada para cada solvente empleado para reconstituir o diluir el medicamento. Si se pudiera dar adsorción del fármaco por parte de las paredes del envase, se recomienda ensayar varias marcas, pues puede existir variabilidad en la composición de los plásticos.

En cuanto a la temperatura, se recomienda que refleje fielmente las condiciones reales de manipulación, conservación y administración de la solución preparada. Así, recomienda el estudio de estabilidad a 37 °C, no recogido en la normativa ICH sobre estudios de estabilidad de medicamentos³, para bombas de infusión o implantes. Por otro lado, dado el interés económico y técnico de la posibilidad de congelar las soluciones preparadas en el SF, se recomienda el desarrollo de más estudios de estabilidad que contemplen esta posibilidad para asegurar que el proceso es válido y reproducible.

Es necesaria la cuantificación de las impurezas (productos químicos no deseados que se mantienen en los principios activos o se desarrollan durante la preparación del medicamento, o el envejecimiento de los principios activos o sus medicamentos) al determinar la estabilidad y establecer el periodo de validez. La presencia de estas impurezas, incluso en pequeñas cantidades, puede influir en la eficacia y seguridad de los medicamentos. Tanto los documentos oficiales como las distintas Farmacopeas, están incorporando poco a poco los límites permitidos de impurezas. El ICH también ha publicado guías sobre impurezas en principios activos y medicamentos. Con el fin de establecer sus especificaciones, es importante saber que los límites de las impurezas en un fármaco o en su medicamento se establecen a tres niveles: notificación, identificación, cualificación. En el desarrollo de un medicamento se pueden encontrar impurezas desconocidas, bien porque son nuevas, bien porque no se dispone de medios para identificarlas. En este caso, para establecer los límites se aplica el criterio general proporcionado por la guía ICHQ3B de impurezas de nuevos medicamentos¹⁰.

Finalmente, se recomienda la realización de estudios de estabilidad que evalúen situaciones que se pueden dar en la práctica clínica: condiciones fuera de límites

durante cortos periodos de tiempo, condiciones forzadas de transporte (sistema neumático), etc.

- *Estabilidad microbiológica*: Es necesario evaluar la esterilidad del producto final si las preparaciones se van a almacenar durante un largo periodo de tiempo, cuando el disolvente sea dextrosa y en el caso de preparados que contengan promotores del crecimiento bacteriano.

- *Estabilidad biológica*: Bajo este epígrafe, se hace referencia a la determinación de la actividad biológica de proteínas/anticuerpos durante los estudios de estabilidad de las soluciones preparadas. Se considera que la determinación de la actividad farmacológica remanente mediante ensayos biológicos debe ser complementaria al estudio completo de estabilidad físico-química. Los métodos biológicos no pueden ser un único ensayo indicativo de estabilidad por su variabilidad inherente y por su incapacidad para detectar niveles bajos de productos de degradación o agregados que puedan producir reacciones graves.

Hay que insistir en la enorme importancia de que la técnica analítica elegida, su desarrollo y la interpretación de los resultados obtenidos sean adecuados y correctos. De esta manera, se evita el riesgo de que los nuevos valores de estabilidad obtenidos, cuando se trasladen al ámbito asistencial, puedan comprometer la eficacia y seguridad esperada del medicamento en su empleo clínico en el paciente.

Parece muy deseable el desarrollo de grupos cooperativos integrados por farmacéuticos especialistas asistenciales que aporten el conocimiento clínico-farmacoterapéutico y profesionales con experiencia en estudios de

estabilidad y sus técnicas instrumentales relacionadas, que contribuyan, a su vez, con la metodología más adecuada para este tipo de estudios. Estos grupos, con esta sinergia, deberán tener capacidad de generar conocimiento y metodología que consolide la investigación en estabilidad de medicamentos en la práctica clínica como un área que ayude a incrementar la seguridad y eficiencia de la utilización de los medicamentos en la actividad asistencial diaria.

Bibliografía

1. Real Farmacopea Española. 4ª edición. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 2011.
2. Farmacopea Europea. 7ª edición. EDQM (Dirección Europea de la Calidad de los Medicamentos y Cuidado de la Salud). 2011-2013.
3. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing of new drug substances and products. ICH Q1A(R2). 2003 [citado 11/04/2013]. Disponible en: <http://www.ich.org>
4. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing: Photostability testing of new drugs and products. ICH Q1B. 1996 [citado 11/04/2013]. Disponible en: <http://www.ich.org>
5. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing for new dosage forms. Annex to the ICH Harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing for New Drugs and Products. ICH Q1C. 1996 [citado 11/04/2013]. Disponible en: <http://www.ich.org>
6. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products. ICH Q1D. 2002 [citado 11/04/2013]. Disponible en: <http://www.ich.org>
7. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Evaluation for stability data. ICH Q1E. 2003 [citado 11/04/2013]. Disponible en: <http://www.ich.org>
8. Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. *Ann Pharm Fr.* 2011;69:221-31.
9. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Validation of analytical procedures: text and methodology. ICH Q2(R1). 2005 [citado 11/04/2013]. Disponible en: <http://www.ich.org>
10. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Impurities in new drug products. ICH Q3B(R2). 2006 [citado 11/04/2013]. Disponible en: <http://www.ich.org>