

CAPITULO 12

ESTABILIDAD DE DROGAS Y MEDICAMENTOS

María Guillermina Volonté

Introducción

Qué se entiende por estabilidad en términos generales? Es la cualidad de mantenerse sin peligro de cambiar, caer o desaparecer.

Por ello, cuando hablamos de medicamentos podremos decir que estabilidad es el grado en el que un medicamento retiene, dentro de límites especificados y durante todo su período de almacenamiento y utilización, las mismas propiedades y características que poseía en el momento de la preparación

Y cuál será, entonces, el objetivo de un estudio de estabilidad?

El propósito general de los estudios de estabilidad es proveer evidencia de cómo la calidad de una materia prima o un medicamento varía con el tiempo bajo la influencia de factores de naturaleza ambiental tales como temperatura, humedad, luz, gases atmosféricos y factores relacionados con el medicamento en sí, como ser los componentes de la formulación y su envase.

Los Estudios de Estabilidad son necesarios para asegurar que una materia prima o una formulación mantenga su integridad, identidad, potencia, calidad y pureza, frente a dichos factores, durante el período de vida útil asignado.

Básicamente los objetivos de los estudios de estabilidad son dos:

- Seleccionar las condiciones óptimas de almacenamiento de la materia prima o del medicamento.
- Establecer la fecha de reanálisis (en el caso de las materias primas) y la fecha de vencimiento (en el caso de los medicamentos).

Cómo podemos definir Fecha de Vencimiento? Será la fecha proporcionada por el elaborador, basada en los estudios de estabilidad del producto farmacéutico, después de la cual el mismo no debe emplearse. El producto debe cumplir durante este período con las especificaciones dadas en Farmacopea Argentina. (FA VII ed.)

Es decir, será la fecha en la que se considera terminado el período de vida útil de las materias primas o los medicamentos, no pudiendo asegurarse de allí en más que una u otra mantengan las características de eficacia (potencia, biodisponibilidad) y seguridad originales, así como tampoco sus propiedades físicas o sus características organolépticas.

Qué tipos de estabilidad podemos definir?

Tipo de estabilidad	Condiciones que debe mantener el producto a lo largo de la vida útil
Química	Cada ingrediente activo retiene su identidad química y la potencia indicada, dentro de los límites de las especificaciones.
Física	Se mantienen las propiedades físicas indicadas originalmente, incluyendo apariencia, palatabilidad, uniformidad y disolución.
Microbiológica	Son retenidas, según corresponda, la esterilidad o la resistencia al crecimiento microbiano. Los agentes antimicrobianos presentes retienen su efectividad.
Terapéutica	El efecto terapéutico permanece invariante.
Toxicológica	No hay incremento significativo en la toxicidad.

Tabla 1. *Tipos y condiciones de estabilidad*

En los estudios de estabilidad la materia prima o la formulación se colocan en un envase adecuado (el envase en el cual serán comercializadas) y son almacenadas bajo condiciones normales y extremas. A intervalos adecuados se ensaya la potencia del producto mediante un método indicativo de estabilidad, validado y se observa si han aparecido cambios físicos. Cuando corresponde, concluido el tiempo que dura el estudio de estabilidad, deben ensayarse asimismo la esterilidad, la resistencia al crecimiento microbiano, la toxicidad y la biodisponibilidad (por lo general se acepta que si el medicamento cumple con el test de disolución la biodisponibilidad se ha mantenido).

Cabe mencionar que las condiciones en que se llevan a cabo los estudios de estabilidad dependen de la región climática en la que la materia prima o el

medicamento serán utilizados. Se considera que el mundo se encuentra dividido en cuatro zonas climáticas, que se especifican en la tabla siguiente, perteneciendo la Argentina a la Zona II.

Zona climática	Definición	Condiciones de almacenamiento
I	Clima templado	21 °C – 45 % humedad relativa
II	<i>Clima subtropical y mediterráneo</i>	<i>25 °C – 60 % humedad relativa</i>
III	Clima cálido y seco	30 °C – 35 % humedad relativa
IV	Clima cálido y húmedo	30 °C – 45 % humedad relativa

Tabla 2. Zonas climáticas y condiciones de almacenamiento

A continuación se presentan las definiciones de la terminología utilizada habitualmente para referir las condiciones en las que debe almacenarse una droga o un medicamento.

- Freezer: cualquier temperatura mantenida termostáticamente entre -25 y -10°C.
- Frío: cualquier temperatura que no exceda los 8°C.
- Heladera o refrigerador: se refiere a un lugar en el que la temperatura se mantiene termostáticamente entre los 2 y los 8°C.
- Fresco: cualquier temperatura entre 8 y 15°C.
- Temperatura ambiente: es la temperatura del área de trabajo.
- Temperatura ambiente controlada: es la temperatura mantenida termostáticamente entre los 20 y los 25°C.
- Cálido: cualquier temperatura entre los 30 y los 40°C.

Tipos de estudios de estabilidad

- *Estudios de degradación forzada:* Sirven para establecer posibles rutas de degradación de la molécula de principio activo y los productos de degradación más probables. Esto reviste especial importancia, ya que es necesario conocer los productos de degradación para validar el método

analítico utilizado. Pueden realizarse sobre un único lote de materia prima o producto terminado, y utilizar condiciones más drásticas que las empleadas en un estudio de estabilidad acelerado (por ej. temperaturas más altas).

- *Estudios de estabilidad acelerados*: Diseñados para aumentar la velocidad de degradación química y la velocidad de cambio en las propiedades físicas de una sustancia o producto, empleando condiciones de almacenamiento extremas. El estudio de estabilidad acelerado es optativo, excepto cuando se desee realizar la presentación del producto medicamentoso ante la autoridad sanitaria previamente a la finalización del estudio de estabilidad a largo plazo. En este caso los resultados provisorios del estudio de estabilidad a largo plazo deben acompañarse de por lo menos seis meses de estudio acelerado. Se requiere la evaluación de las características de la materia prima o producto por lo menos a tres tiempos distintos. Si en la determinación del tercer tiempo se observa un cambio significativo inminente, debe determinarse un cuarto tiempo. Si el estudio de estabilidad acelerado da lugar a un cambio significativo, debe procederse a realizar un estudio de estabilidad intermedio. Se considera cambio significativo a la pérdida de 5 % de potencia; aparición de cualquier producto de degradación que exceda los límites establecidos; valores de pH fuera de los límites especificados; resultado del ensayo de disolución fuera de los límites especificados; incumplimiento por parte del producto de las características de apariencia y propiedades físicas tales como color, separación de fases, etc.

El estudio de estabilidad acelerado se emplea para:

- Determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación.
- Predecir la vida útil del producto farmacéutico en condiciones normales de almacenamiento.
- Evaluar el impacto de desviaciones de corta duración con respecto a las condiciones declaradas en el rótulo, como suele ocurrir durante el transporte y distribución.

En la tabla siguiente se incluyen las condiciones de los diferentes estudios de estabilidad acelerados según la materia prima o el medicamento estén

destinados para almacenaje a temperatura ambiente controlada (25°C), en heladera o en freezer:

Almacenaje	Temperatura	Humedad relativa	Tiempo
Temperatura ambiente controlada	40°C ± 2 °C	75% ± 5%	6 meses
Heladera	25°C ± 2 °C	60% ± 5%	6 meses
Freezer	5°C ± 3 °C	-	6 meses

Tabla 3. *Condiciones de los estudios de estabilidad*

- *Estudios de estabilidad intermedios:* Se realizan en el caso de que el estudio de estabilidad acelerado dé lugar a un cambio significativo. Los estudios de estabilidad intermedios deben abarcar, como mínimo, doce meses y exigen por lo menos cuatro determinaciones en el tiempo. Cuando la materia prima o el medicamento se destine a almacenaje a 25°C, las condiciones especificadas para el estudio de estabilidad intermedio serán de 30°C ± 2°C, 60% ± 5% HR. Junto a los estudios de estabilidad acelerados, permiten establecer el impacto de desviaciones de corta duración en las condiciones ambientales con respecto a las condiciones declaradas en el rótulo.
- *Estudios de estabilidad a largo plazo, natural, en tiempo real o estudios de estabilidad en estantería:* La duración de este estudio y las condiciones de almacenamiento deben ser suficientes para cubrir la distribución, almacenamiento y período de uso subsiguiente. En el caso de productos que deben ser reconstituidos se deben establecer las condiciones de almacenamiento y las correspondientes fechas de vencimiento para el producto antes y después de ser reconstituido. La frecuencia de determinaciones en los estudios a largo plazo será -como mínimo- la siguiente: cada tres meses en el primer año, cada seis meses en el segundo año y cada doce meses luego del segundo año. Para la

aprobación del producto medicamentoso para su comercialización, el estudio de estabilidad deberá tener, como mínimo, en el momento de presentación, doce meses de estabilidad natural y seis meses de estabilidad acelerada, de lo contrario el producto no podrá ser presentado ante las autoridades sanitarias para su evaluación. Mientras que los estudios de estabilidad acelerados e intermedios son de carácter optativo, el estudio de larga duración es obligatorio. El laboratorio fabricante asume a su vez el compromiso de completar los estudios necesarios de acuerdo al protocolo aprobado, evaluar la estabilidad de al menos un lote anual y retirar del mercado todo lote de producto que no cumpla con las especificaciones. Este compromiso recibe el nombre de *Compromiso de Estabilidad*.

A continuación se presenta la tabla con las condiciones de temperatura y humedad relativa utilizadas en el estudio de estabilidad a largo plazo según se trate de un producto destinado a almacenaje a 25°C, heladera o freezer.

Almacenaje	Temperatura	Humedad relativa	Tiempo
25°C	25°C ± 2°C	60% ± 5%	12 meses
Heladera	5°C ± 3°C	-	12 meses
Freezer	-20°C ± 5°C	-	12 meses

Tabla 4. Condiciones para estudios de estabilidad a largo plazo

Protocolo de estabilidad

Deben considerarse:

- *Tipo, tamaño, número de lotes, orientación del envase y cierre:* los estudios de estabilidad a largo plazo deben llevarse a cabo por lo menos en tres lotes de igual formulación, proceso de elaboración y envase. Dichos lotes deben estar elaborados en planta piloto que simule la planta de producción.
- *Plan de muestreo:* se refiere a los tiempos de muestreo, ya indicados para cada estudio.

- *Especificaciones*: Los límites de aceptabilidad deberían derivarse de los estudios preclínicos y los ensayos clínicos. Las especificaciones deben incluir límites superiores individuales y totales para impurezas y sustancias relacionadas. Habitualmente se utilizan las especificaciones que figuran en las farmacopeas.
- *Aplicación de un método analítico adecuado y obtención de resultados del estudio*. Se desarrolla a continuación.
- *Evaluación estadística de los datos obtenidos durante el estudio*. Idem.
- *Establecimiento de la fecha de reanálisis y fecha de vencimiento*. Idem.
- *Compromiso de estabilidad*: asumido por el laboratorio elaborador, como ya se indicó.

Características que debe reunir el método analítico

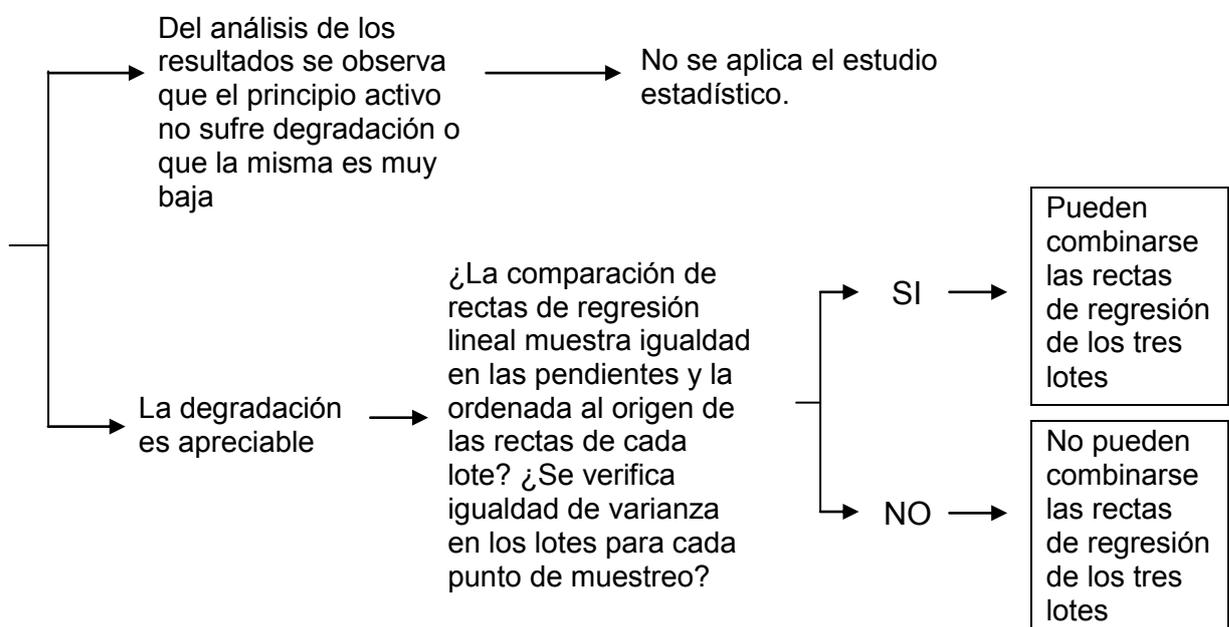
Un método analítico indicativo de estabilidad es aquel que permite cuantificar con exactitud y precisión el o los principios activos intactos en presencia de sus productos de degradación, impurezas de síntesis y –en el caso de un producto medicamentoso– de otros componentes de la formulación. De ahí que sea fundamental la validación del método analítico para que sea considerado método indicativo de estabilidad.

Entre los parámetros que hay que determinar es de suma importancia, sobre todo en este caso, la especificidad que, si recordamos, se define como la capacidad de determinar un analito en presencia de compuestos que son esperables de encontrar en la muestra analizada, es así que se comprenderá que la especificidad es un requisito fundamental de cualquier método indicativo de estabilidad.

Los métodos más utilizados son los separativos, como los cromatográficos, HPLC, GC, TLC, y Electroforesis capilar.

Evaluación estadística de los datos obtenidos durante el estudio y establecimiento de la fecha de vencimiento

Si el análisis estadístico de los tres lotes utilizados muestra que la variabilidad lote a lote es pequeña, resultará ventajoso combinar los datos de los tres lotes en una única estimación total. A continuación se presenta un árbol de decisiones en el que se indica si la combinación de los resultados obtenidos es o no posible.



En el caso de que el análisis estadístico indique que la información dada por los tres lotes no puede combinarse, la vida útil deberá determinarse a partir del lote que se haya mantenido dentro de las especificaciones durante el menor tiempo.

Según las guías internacionales (ICH, FDA, WHO, USP) y según la Farmacopea Argentina, una aproximación aceptable para los atributos cuantificables que disminuyen con el tiempo (como por ejemplo cantidad de principio activo intacto) consiste en determinar el tiempo al cual el límite inferior del intervalo de confianza ($p=95\%$) para la curva media de degradación se intercepta con el límite inferior del intervalo de aceptación.

Se utiliza el límite inferior del IC como modo de extremar las precauciones y garantizar la eficacia y seguridad del medicamento.

Si se tratara de una propiedad cuantificable que aumenta con el tiempo (como ser, por ejemplo, cantidad presente de una determinada sustancia relacionada o de un producto de degradación) la situación se invierte y se determina el tiempo para el cual el límite de aceptación se intercepta con el límite superior del intervalo de confianza ($p=95\%$).

Es importante considerar que cualquier evaluación de la estabilidad de una droga o un medicamento debería cubrir no sólo el contenido de principio activo, sino también los niveles de sustancias relacionadas y otros atributos apropiados, como velocidad de disolución, % de impurezas, etc.

En ese marco, debe hacerse notar que la fecha de vencimiento de un medicamento está dada por el menor tiempo en el cual deja de cumplirse alguna de esas especificaciones (cantidad de principio activo intacto, cantidad total de sustancias relacionadas, cantidad de una sustancia relacionada en particular, velocidad de disolución, etc.). A modo de ejemplo, supongamos que las especificaciones de un medicamento determinado indican que la cantidad de principio activo del mismo debe estar entre el 90 y 110 % del valor declarado y que la cantidad de sustancia relacionada X no debe ser mayor al 1% del valor declarado de principio activo. Si los estudios de estabilidad indicaran que el principio activo alcanza el 90% del valor declarado en cuatro años y que en cambio la sustancia relacionada X sobrepasa el 1% especificado en tan sólo dos años, se elegirá como fecha de vencimiento no cuatro, sino dos años a partir de la fecha de elaboración del medicamento.

Factores que afectan la estabilidad

En general, podemos clasificarlos en :

- Factores que dependen de las condiciones de almacenamiento: como ser Temperatura, Luz, Gases atmosféricos, Humedad
- Factores que dependen de la interacción con el envase y con excipientes.

Respecto a los primeros, los factores ambientales que pueden afectar a las drogas y a los medicamentos son:

- **Temperatura:** las altas temperaturas pueden acelerar la velocidad de las reacciones degradativas y, en el caso de formulaciones líquidas, aumentar la evaporación de disolventes. Las bajas temperaturas pueden facilitar el deterioro de algunos materiales plásticos.
- **Luz:** este factor es una amenaza para los compuestos fotolábiles. Para evitar esto se utilizan, en los envases primario y secundario, materiales opacos o que bloqueen radiaciones de ciertas longitudes de onda particularmente nocivas (por ejemplo, frascos de color caramelo-inactínicos).

Gases atmosféricos: Si bien el oxígeno es el que más inconvenientes puede causar, dado que favorece la oxidación de muchas sustancias, el dióxido de carbono también debe ser tomado en cuenta, ya que puede alterar el pH de las soluciones (con la subsecuente precipitación potencial de algún compuesto de características ácido-base) y dar lugar a la formación de carbonatos insolubles. El uso de envases fabricados a partir de materiales impermeables y de cierres herméticos es una buena estrategia para evitar las consecuencias de la exposición a la atmósfera, al mismo tiempo que se minimiza la pérdida de sustancias volátiles presentes en la formulación. En el caso de formas farmacéuticas multidosis sólidas (por ejemplo comprimidos) conviene recurrir a envases con compartimentos separados para cada una de las dosis. En el caso de formas farmacéuticas líquidas (por ejemplo un jarabe) interesa que el cierre mantenga su característica hermética con el uso sucesivo, es decir que siga siendo efectivo al cerrarlo luego de la primera vez de uso.

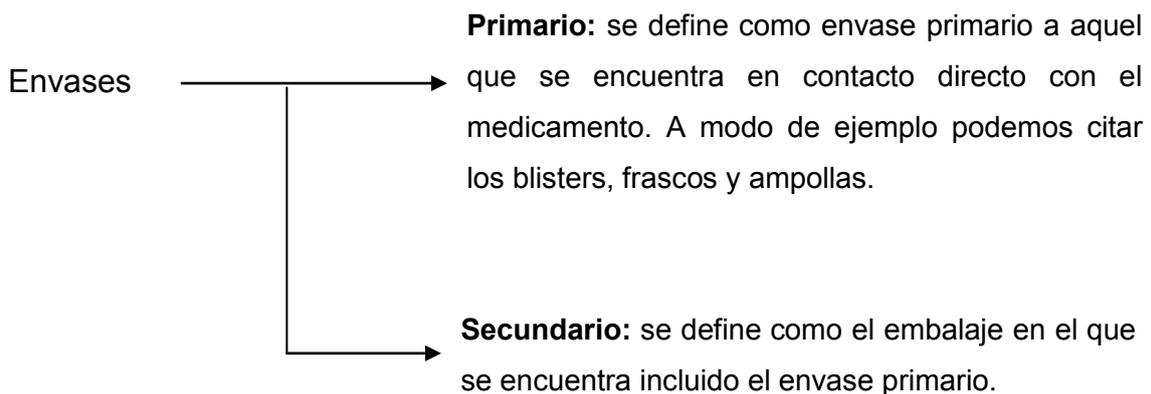
Recordemos que una estrategia adicional de naturaleza farmacotécnica es, en el caso de sustancias de alto potencial de oxidación, la inclusión en la formulación de sustancias antioxidantes.

- **Humedad:** el agua, tanto en su forma líquida como en su forma vapor, puede producir daños de tipo físico (tales como ablandamiento de una

cápsula y endurecimiento de un comprimido), como químico (efervescencia, hidrólisis). Una buena estrategia para proteger drogas y medicamentos de la humedad es el uso de envases fabricados en materiales impermeables y con cierres herméticos. Es una práctica común incluir, dentro del envase secundario, alguna sustancia desecante (por ejemplo, sílicagel).

Hay factores que dependen del envase, para comprenderlos se deben tener en cuenta los distintos tipos de envase, funciones, etc.

Envases – Clasificación



Funciones del envase

Las principales funciones del envase (entendido como la suma de los envases primario y secundario y el prospecto) son dos, a saber:

- Proporcionar protección frente a agentes externos, tanto los de tipo mecánico (golpes, caídas, presiones) como los de naturaleza ambiental (humedad, temperatura, luz, gases atmosféricos) y biológica (insectos, bacterias, hongos).

- Proporcionar identificación e información necesaria para su adecuada administración y conservación, tanto al paciente como al profesional sanitario. En el prospecto debe incluirse la formulación y los aspectos farmacológicos y toxicológicos, con el objeto de conseguir una administración más segura. El paciente tiene el derecho y la obligación de conocer qué laboratorio ha fabricado el medicamento, su fecha de vencimiento, las contraindicaciones y reacciones adversas, etc. Una buena medida para inducir al paciente a leer el prospecto es la inclusión, en el envase primario o secundario, de una invitación expresa y claramente visible a leer las instrucciones que figuran en el prospecto. Entre las buenas prácticas de atención farmacéutica figura que, al dispensar un medicamento, el profesional farmacéutico no sólo instruya sobre las características más generales que el paciente debe tener en cuenta para garantizar la administración segura, minimizar efectos adversos y favorecer la observación rigurosa del tratamiento, sino también que invite a conocer la información dada por el prospecto y por los envases primario y secundario.

Características del envase primario

El envase primario debería cumplir con las siguientes características:

- No debe reaccionar con ningún componente de la forma farmacéutica.
- No debe ceder ningún componente al medicamento.
- No se debe producir ni adsorción ni absorción de ningún componente del medicamento sobre el mismo.
- No debe afectar negativamente ninguna de las características que hacen a la estabilidad y calidad del medicamento.
- Como mínimo, debe incluir la siguiente información: nombre del medicamento, lote de fabricación, fecha de vencimiento, vía de administración y peso o volumen del medicamento contenido en el envase.

Características del envase secundario

El envase secundario suele estar constituido por una caja de cartón satinada con el fin de mejorar la presentación y dar mayor protección frente a la humedad y la luz. Una de sus principales funciones es proteger al envase primario contra golpes y caídas. También actúa como elemento de identificación externa.

La información que debe contener el envase secundario es:

- Nombre del medicamento y nombre genérico del principio activo
- Composición cuali – cuantitativa.
- Forma farmacéutica y contenido en peso o volumen.
- Vía de administración.
- La advertencia “Manténgase fuera del alcance de los niños”.
- Fecha de vencimiento.
- Precauciones que deben tenerse en cuenta para su adecuada conservación.
- Nombre y dirección del titular de la autorización del medicamento.
- Identificación del lote de fabricación.
- Las leyendas “Venta Libre” o “Venta bajo receta”, según corresponda.

En cuanto a los factores que pueden afectar la estabilidad dependientes de la interacción con excipientes, debemos tener en cuenta que éstos no deben reaccionar entre sí, ni con los principios activos, mediante distintos tipos de reacciones, por ejempl,: formación de complejos, de pares iónicos, transferencia de acilo, etc.

ENVASES PRIMARIOS CLASIFICADOS SEGUN TIPO DE FORMA FARMACEUTICA

FORMAS LIQUIDAS

Ampollas: recipientes de pequeño volumen, elaboradas con vidrio incoloro o color caramelo. El contenido se extrae en una sola vez, previa ruptura. La ampolla debe romperse por el estrangulamiento, limando esa zona con lima metálica o si se dispone de las llamadas ampollas de fácil ruptura, pueden abrirse ejerciendo una pequeña presión con las manos sobre una zona de fragilidad del estrangulamiento, señalada con un punto o una línea de pintura

Viales: recipientes de vidrio incoloro o color caramelo de capacidad variable; el cerrado se efectúa con un tapón de material elastomérico y el sellado con una cápsula de aluminio o aluminio – plástico

Jeringas prellenadas: su interés reside en la nula manipulación del inyectable para ser administrado. Se utiliza para la administración de insulinas, heparinas, etc.

FORMAS SEMISOLIDAS

Tubo de metal: si se utiliza correctamente, el riesgo de contaminación de la fracción remanente es mínimo ya que el tubo, al ser colapsable, no vuelve a inspirar aire hacia el interior una vez que cede la presión de la mano. Si la formulación es incompatible con el metal, el interior se recubre con sustancias ceras o resinas epoxi

Tubo de plástico: inodoro, irrompible, con gran inercia química. Son capaces de mantener su forma durante toda su vida útil, lo cual supone una ventaja estética compensada con una desventaja en lo que respecta a la estabilidad: al recuperar su forma original luego de la administración puede ocurrir la entrada de aire, lo que constituye un riesgo de alteración de la fracción remanente.

FORMAS SOLIDAS

Las formas sólidas de administración oral suelen acondicionarse en envases de tipo **blister**, constituidos por una lámina moldeada en forma de pequeñas cavidades sellada en su parte inferior. La superior puede ser de aluminio o cloruro de polivinilo. La inferior es de aluminio.

Otra forma menos común es envasar las formas sólidas de administración oral entre dos láminas de plástico, papel y aluminio, que mediante termosellado en los bordes alrededor de cada dosis da origen al **envase de tiras**, óptimo para comprimidos efervescentes por la baja permeación a la humedad.

Responsabilidades del farmacéutico respecto a la estabilidad de los medicamentos en la oficina de farmacia

Varias son las acciones mediante las cuales el farmacéutico debe asegurar que los productos bajo su supervisión cumplan los criterios de estabilidad:

- Dispensar siempre el stock más viejo; controlar la fecha de vencimiento de los productos en stock y, también, al momento de dispensarlos.
- Almacenar los productos medicamentosos y las materias primas bajo las condiciones de almacenamiento establecidas por la monografía correspondiente o indicadas en el envase y prospecto. Cuando un producto deba ser almacenado a resguardo de la luz y se encuentre en un envase primario transparente contenido a su vez en un envase secundario opaco, éste último no debe descartarse hasta que se haya terminado de administrar el medicamento. En ausencia de instrucciones específicas en el envase y prospecto, el medicamento o la droga deberían ser almacenados a temperatura ambiente controlada. Se debe evitar almacenar el medicamento o la materia prima en las proximidades de una fuente de calor o luz excesivos o variables, como puede ser, a modo de ejemplo, un tubo fluorescente.
- Observar los medicamentos en busca de evidencias de inestabilidad.
 - *Formas farmacéuticas sólidas:* la aparición de gotas de líquido condensadas dentro del envase es evidencia de condiciones inadecuadas. Algunas drogas como el ácido salicílico pueden sublimar y depositarse en las paredes del envase en forma de cristales. En el caso de las cápsulas el ablandamiento o endurecimiento de la cubierta son los principales indicativos de inestabilidad. Otro signo de inestabilidad lo constituye cualquier evidencia de desprendimiento gaseoso, como ser que parte del envase se encuentre distendida. En el caso de comprimidos, pueden citarse a modo de ejemplos de signos de inestabilidad: decoloración, distintos tipos de erosión y picado, fusión de comprimidos, aparición de cristales en las paredes del envase o sobre los comprimidos. Las cápsulas no deberán mostrar evidencia de

ablandamiento o endurecimiento de la cubierta. Los polvos y granulados no deberán aglomerarse formando partículas grandes.

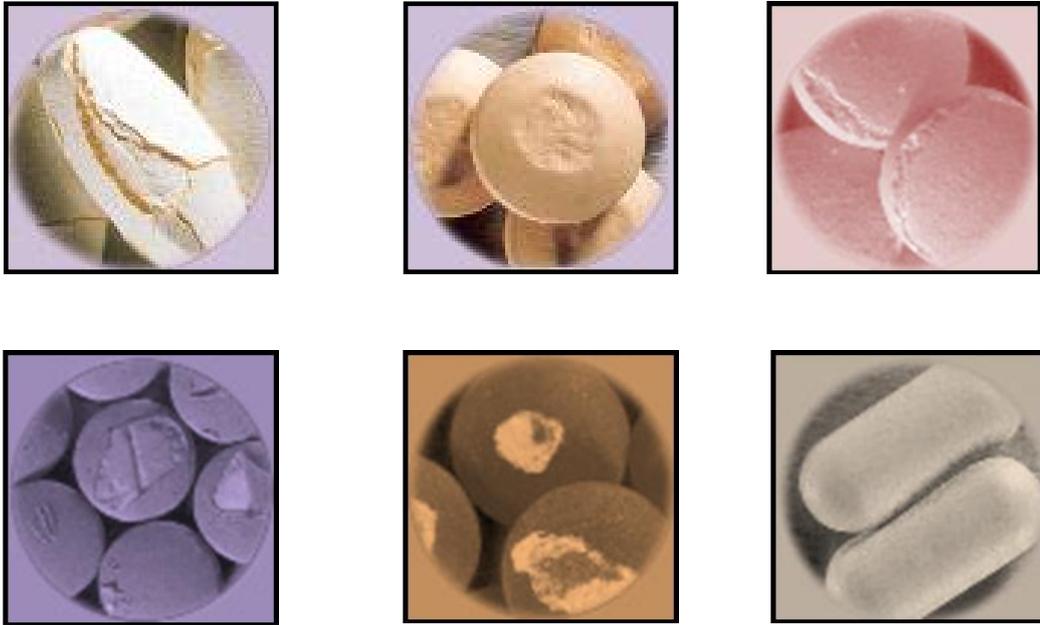


Figura 1. Ejemplos de erosión de núcleos, agrietamiento, erosión de bordes, descamación, picado y pegado.

- *Formas farmacéuticas líquidas:* Un aspecto de suma importancia en las formas farmacéuticas líquidas es la homogeneidad y la ausencia de desarrollo microbiano excesivo. El desarrollo microbiano puede ir acompañado de producción de gas. En el caso de suspensiones, se considerará evidencia de inestabilidad la formación de agregados que no sean fácilmente resuspendibles (coagulados).
- *Formas semisólidas:* La ruptura de una emulsión es uno de los signos más frecuentes de su inestabilidad (no debe confundirse con el cremado, una separación de la fase oleosa fácilmente reversible). Otros signos de inestabilidad son el crecimiento cristalino o la reducción por evaporación de la fase acuosa. Los ungüentos pueden sufrir “sangrado” (separación de cantidades excesivas de líquido). Los supositorios pueden liberar mal olor a causa de enranciamiento; como regla general, estos últimos siempre se almacenarán en heladera.

- Apropiado tratamiento de productos sometidos a manipulación adicional (reempacado, dilución o mezcla).
- Informar y educar al paciente: el farmacéutico está obligado a informar al paciente sobre las condiciones adecuadas de almacenamiento y es conveniente remarcar que la fecha de vencimiento tendrá validez sólo si dichas condiciones de almacenamiento se respetan.

Se debe recordar que los medicamentos una vez vencidos no se deben utilizar bajo ningún concepto y que se transforman en un tipo de residuos que pueden ser considerados peligrosos, pudiendo contener sustancias tóxicas o de especial cuidado.

Los medicamentos vencidos pueden provocar los siguientes efectos:

- Contaminación del agua potable
- Perjuicio de la vida acuática
- Muerte de microorganismos claves para el ecosistema
- Resistencia a microorganismos patógenos
- Liberación de contaminantes cuando son quemados en forma inapropiada
- Bioacumulación en tejidos de seres vivos
- Pasar a la cadena de distribución informal e ingresar nuevamente al mercado

Es muy importante recordar que la OMS establece que el concepto de Intercambiabilidad de medicamentos se debe aplicar no sólo a la forma farmacéutica sino también a las instrucciones de uso y a las especificaciones de los envases, cuando éstas son críticas para la estabilidad y vencimiento. Por ello es imprescindible que la información que aparece en los envases secundarios y en los prospectos de los medicamentos sea coherente y completa, respecto a condiciones de conservación: temperatura, luz, humedad. Sería deseable lograr una unificación de criterios en este sentido lo cual no crearía incertidumbre, ni en los farmacéuticos oficiales u hospitalarios, ni en los pacientes, respecto de cómo almacenar los productos.

En relación a la estabilidad y conservación de drogas y medicamentos que necesitan para ello ser mantenidos a bajas temperaturas, repasaremos a continuación conceptos relacionados a la llamada Cadena de Frío.

Cadena de Frío

Se define la *cadena de frío* como la serie de elementos y actividades necesarios para garantizar que, a lo largo de los procesos de distribución, almacenamiento y manipulación, las drogas, medicamentos y vacunas sean conservados dentro de los rangos de temperatura establecidos para que mantengan su potencia o, en el caso de las vacunas, su poder inmunológico.

Eslabones de la cadena de frío

Recursos Humanos. Se requieren recursos humanos capacitados y concientizados en la importancia de la cadena de frío. La capacitación deberá incluir todos los aspectos relativos a la cadena de frío (pautas para optimizar el rendimiento de los equipos de frío, horas de vida en frío de cada dispositivo) y a la termoestabilidad de las distintas vacunas. Las personas que forman parte de la cadena de frío deben comprender que si cada eslabón de la cadena no se utiliza eficazmente no sólo se pone en riesgo la salud de la población sino que la total inversión de un programa de vacunación puede perderse. Una de las tareas del farmacéutico, como responsable de la elaboración y dispensación de vacunas y medicamentos, consiste en formar y concientizar al eslabón humano de la cadena de frío.

Recursos materiales. Se refiere a los dispositivos y elementos utilizados para asegurar que la temperatura de las vacunas y medicamentos se mantenga dentro del rango de temperaturas óptimo para su conservación (incluyen vehículos frigoríficos, refrigeradores portátiles, cajas isotérmicas, portavacunas, controladores de temperatura, cámaras frigoríficas, congeladores, heladeras,

etc). Respecto a la autonomía de las heladeras (denominada *hold over*, es decir, tiempo en el que la temperatura se mantiene entre 0 y 10°C luego de un corte en el suministro eléctrico), la OMS establece que debe ser, como mínimo, de seis horas.

Indudablemente el eslabón más débil de la cadena es el transporte, algunas soluciones para reforzarlo son utilizar:

- Indicadores electrónicos, con software de monitoreo y alarma
- Indicadores de temperatura (etiquetas sensibles a cambios de temperatura, con cambios de color)
- Registradores de datos
- Tecnología de identificación de frecuencia de radio (RFID)
- Contenedores aislados de poliestireno expandido o de espuma de uretano
- Refrigerantes

Pautas para el almacenaje de vacunas y medicamentos

En todos los niveles de almacenaje se deberá disponer o tener identificada una heladera auxiliar de referencia donde almacenar las vacunas en caso de avería de la heladera principal o durante la limpieza de ésta.

Realizar controles diarios de la temperatura de la heladera (se requiere de un termómetro o controlador de temperatura fiable). Llevar un registro de temperaturas.

En caso de no disponer de registro continuo de temperatura, ésta deberá ser controlada y registrada dos veces al día, una por la mañana y otra por la tarde. Cualquier anomalía detectada deberá comunicarse rápidamente a servicios de mantenimiento

Ubicación de las vacunas. Deberán tenerse en cuenta varios aspectos:

Termoestabilidad: es conveniente almacenar las vacunas más termolábiles en las zonas más frías de la cámara o heladera, reservando las zonas menos frías para el almacenamiento de las vacunas más termoestables. Nunca colocar vacunas en la puerta o en el estante inferior.

Accesibilidad: conviene que las vacunas de salida más frecuente se ubiquen en los espacios más fácilmente accesibles; no sólo se busca limitar el número de veces que se abre la cámara o heladera para minimizar las variaciones de temperatura, sino también la duración de dichas aperturas.

Caducidad: las vacunas que se encuentren más próximas a su fecha de vencimiento deberán ubicarse en los espacios más accesibles.

Señalización. Es aconsejable la señalización (mediante un plano o croquis colocado en el exterior de la cámara, heladera o frigorífico) de la ubicación de las vacunas en el interior, con la finalidad de facilitar su localización, evitar aperturas innecesarias y limitar el tiempo de éstas. En el interior de la cámara también deben señalizarse los estantes o las zonas de almacenaje indicando: el tipo de vacuna, el laboratorio, el lote, la caducidad y el número de dosis almacenadas.

Control de la congelación de las vacunas. En el caso de no disponer de registro continuo de temperatura, es conveniente verificar, al iniciar la jornada, que las vacunas no han estado congeladas. Para lo cual deberá realizarse el test de agitación. Este es un test práctico, económico y fiable que consiste en agitar enérgicamente un vial de vacuna presuntamente congelada colocándolo después sobre una superficie plana y ante una luz. Se repite la operación con otro vial que no haya sido congelado, de la misma vacuna y del mismo fabricante y se comparan. En el momento mismo de la realización del test la vacuna no congelada aparece lisa y turbia, mientras que la congelada presenta gránulos o flóculos y menos turbidez. Esta diferencia se hace más evidente pasados unos minutos, así pues, si observamos el vial a los quince minutos de la realización del test, observaremos que la vacuna no congelada permanece lisa y turbia, mientras que en la congelada aparece un sedimento en el fondo del vial. Pasados treinta minutos, la vacuna no congelada empieza a aclararse pero no tiene sedimento, mientras la vacuna congelada es casi completamente

clara y con un sedimento denso. Si finalmente observamos los viales al cabo de una hora, veremos que la vacuna no congelada se mantiene medio clara con un sedimento turbio y espeso que se mueve cuando se inclina el frasco mientras que la vacuna congelada aparece completamente sedimentada, con un sedimento que apenas se mueve al inclinar el frasco. Es recomendable realizar este test en el momento de la recepción de las vacunas y ante la sospecha de que hayan podido congelarse durante el almacenamiento. Si la vacuna ha sido congelada debe desecharse.

Control de la caducidad de las vacunas. Llevar un registro de la fecha de vencimiento de cada uno de los lotes almacenados.

Mantenimiento del congelador. Inspeccionar diariamente el congelador y comprobar que no haya habido descongelación o que la capa de hielo no tiene un grosor superior a 5mm. Un sistema práctico para poder comprobar si se ha producido descongelación, es colocar sobre la placa del congelador un par de cubitos de hielo. Si, al inspeccionar el congelador, los cubitos han perdido su forma inicial, significará que ha existido un ciclo de descongelación-congelación. Cuando el grosor de la capa de hielo del congelador supere los 5mm, deberá procederse a su descongelación. Si se utilizan acumuladores de frío se refrigerarán en la heladera antes de colocarlos en el congelador. Al almacenarlos en el congelador deberán colocarse sobre la placa de éste y no apilados unos sobre otros. En el congelador es conveniente disponer siempre de acumuladores congelados. Esto contribuirá a que la temperatura del congelador sea más fría y por tanto a que los nuevos acumuladores se congelen con mayor rapidez.

Mantenimiento de la heladera y de las heladeras portátiles. Tener siempre botellas de agua (o acumuladores llenos de agua) colocados en los espacios libres de la heladera con la finalidad de estabilizar más rápidamente la temperatura en caso de aperturas y de aumentar la duración de la refrigeración en caso de avería. Evitar siempre el almacenamiento de bebidas o alimentos en la heladera, ya que el calor de los alimentos y de las bebidas, así como la apertura reiterada de la puerta, harán aumentar la temperatura interior de la heladera, lo cual puede deteriorar las vacunas. Cuando se utilicen las

heladeras portátiles, deberá tenerse la precaución de limpiarlas después de cada uso y quitarles la tapa, para facilitar su secado. Después de cada utilización es conveniente examinar las paredes internas y externas de la heladera para detectar la aparición de fisuras o grietas, en cuyo caso, y de no poder repararlas, se deberá cambiar la heladera. La exposición directa al sol de estas heladeras puede provocar la aparición de estas fisuras o abombamiento, por lo que siempre deberá evitarse dicha exposición.

Controlar la autonomía de la heladera.

Otras estrategias para garantizar la cadena de frío

Uso de sensores de control de los viales de vacuna. Un cuadrado sensible al calor situado en el interior de un círculo cambia de color bajo la influencia combinada del calor y del tiempo. Si tras la exposición al calor durante un cierto lapso el cuadrado alcanza el mismo color que el círculo, o lo supera en intensidad, debe descartarse el vial.

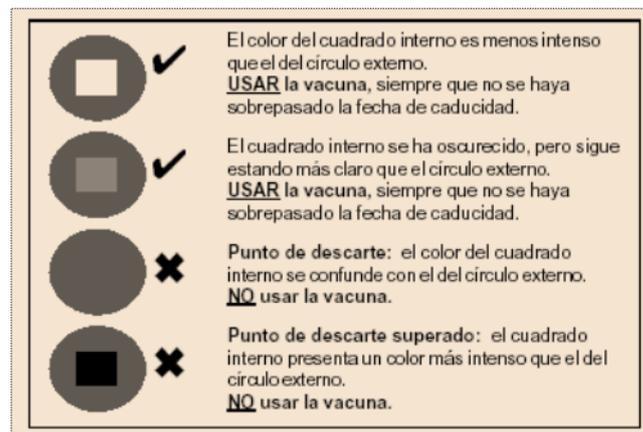
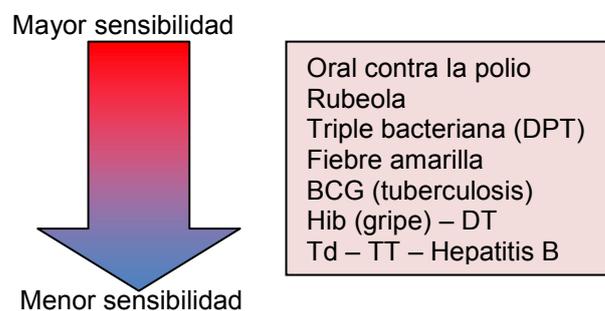


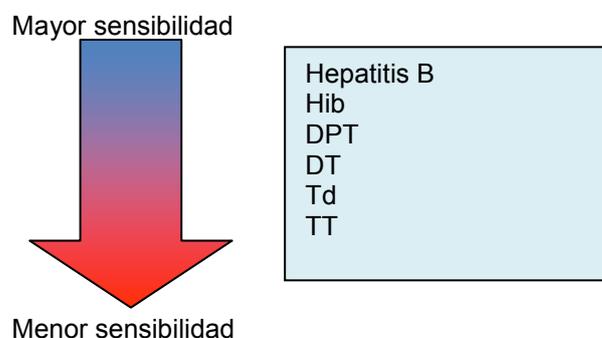
Figura 2. Indicadores de control de temperatura

Recordar que la sensibilidad a la temperatura en el caso de las vacunas no sólo implica sensibilidad al calor, sino también al exceso de frío.

Sensibilidad de las vacunas al calor:



Sensibilidad de las vacunas al frío:



Preguntas Orientadoras

1. Objetivos de un estudio de estabilidad. Cómo se determina la fecha de vencimiento de una especialidad y cómo se estima el período útil de una preparación magistral?
2. Qué tipos de estudios de estabilidad conoce?
3. Como elaboraría un protocolo para determinar la fecha de vencimiento de una formulación farmacéutica?

4. Enumere los estudios de estabilidad de los productos destinados para almacenar a Temperatura Ambiente. Describa condiciones y tiempo/s de muestreo/s.
5. Qué factores pueden afectar la estabilidad de un producto?
6. Qué medidas deben llevarse a cabo para controlar y optimizar el funcionamiento de un equipo de refrigeración destinado a almacenar vacunas y otros medicamentos que requieren cadena de frío.

Test de Autoevaluación

- 1.Cuál de estos factores afecta la estabilidad de una forma farmacéutica líquida?
 - (a) Humedad
 - (b) pH
 - (c) Solubilidad
 - (d) Índice de refracción
2. A cuál de estas materias primas hay que proteger en especial de la Humedad?
 - (a) Droga con una función fenólica
 - (b) Droga con una función éster
 - (c) Droga con una función aldehído
 - (d) Droga con una función alcohólica.
3. A cuál de estas materias primas hay que proteger en especial de la Oxidación?
 - (a) Droga con una función fenólica
 - (b) Droga con una función éster
 - (c) Droga con una función amina
 - (d) Droga con una función amida.

- 4.Cuál de estos factores puede afectar la estabilidad de una forma farmacéutica sólida?
- (a) Humedad
 - (b) pH
 - (c) Solubilidad
 - (d) Índice de refracción
5. Las reacciones de Hidrólisis afectan a las materias primas con el siguiente grupo funcional
- (a) Función fenólica
 - (b) Función éster
 - (c) Función amina
 - (d) Función cetona.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud – ANMAT. *Farmacopea Argentina*. VII ed. (2003) Buenos Aires.
2. International Conference on Harmonisation (ICH) *Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products* (1996) Silver Spring.
3. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 34) (2011) Rockville.
4. US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, ICH. *Guidance for industry Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products, Revision I*. (2001)
5. Trissell L. A.; Flora K. P. (1998) *Stability studies: five years later*. Am J Hosp Pharm., 45:1569-1571
6. Nichols C. A.; Welsh O. H. Jr. (1998) *AJHP policy on manuscripts dealing with drug stability*. Am J Hosp Pharm., 45:1571-1572

7. Soriano M. C.; Sánchez – Lafuente C.; Álvarez – Puentes J.; Holgado M. A. (2000) *Acondicionamiento de medicamentos: funciones y tipos de envasado*. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla.
8. Departamento de Vacunas y Productos Biológicos, Organización Mundial de la Salud. (2000) *Uso de los sensores de control de los viales de vacuna*. Ginebra.
9. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and American Academy of Family Physicians (AAFP). (2003) *Guidelines for Maintaining and Managing the Vaccine Cold Chain*. MMWR Weekly
10. Boletín de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. (2003) *Cadena de frío y logística de los programas de vacunación*.