

Estabilidad de preparados inyectables

La estabilidad de un medicamento es una característica que impacta directamente sobre la calidad, seguridad y efectividad del mismo, por lo que es un factor que debemos tener en cuenta para obtener el efecto terapéutico deseado.

Estabilidad: grado en que un medicamento retiene, durante su período de almacenamiento y uso, las mismas características y propiedades físico químicas que posee al momento de su fabricación.

Compatibilidad: implica que no se produce alteración en la integridad de dos o más medicamentos que se mezclan. La alteración generada por la incompatibilidad no siempre presenta signos físicos perceptibles (precipitados, cambios de color, etc) lo cual dificulta identificarla y puede causar una falla terapéutica. También se consideran las interacciones con los materiales de los envases.

En este informe los propios solventes y/o diluyentes son especialidades medicinales, **no se incluye información sobre estabilidad/ compatibilidad de una mezcla con otros principios activos/medicamentos.**

La tabla siguiente presenta información sobre **estabilidad de preparados inyectables** que resume numerosos estudios y publicaciones sobre medicamentos de uso parenteral, disponible en bibliografía científica.

La información que se presenta es una guía para la toma de decisiones que contribuyan a un uso adecuado de estos medicamentos.

Es importante definir tres conceptos presentes en la Tabla:

- **reconstitución:** proceso que transforma a un producto del estado sólido (generalmente un polvo liofilizado) al líquido, mediante el agregado de un solvente. Siempre agregar el solvente con aguja y jeringa estéril; agitar fuertemente hasta disolución total.
- **dilución posterior o final:** cuando dicho liofilizado reconstituido o un medicamento en solución inyectable es diluido para ser administrado por infusión intravenosa.
- **Estabilidad** del preparado inyectable: considera la compatibilidad con solventes y/o diluyentes, así como condiciones de almacenamiento tales que aseguren que la droga no se altere o que la degradación no supere el 10% .

Considerar:

- **Tiempos:** los que figuran en esta tabla son acotados en base a estabilidad, pérdidas de potencia de principio activo y/o probabilidad de contaminación. En muchos casos se aclara la concentración de principio activo con que se determinó dicha estabilidad. **Las horas de estabilidad a temperatura ambiente incluyen los tiempos destinados a la administración de dicho medicamento.**
- **Solventes y diluyentes:** los recomendados, con los cuales no se observó precipitación.
- **Temperatura ambiente: 21 a 25°C** (nunca superior a 30°C).
- **Almacenamiento en heladera:** la misma debe ser exclusiva para medicamentos, con registros de control diario de temperatura. Temperatura entre **2 y 8°C**, no congelar ni colocar en freezer.
- En todos los casos se considera que las mezclas se manipulan con **técnica aséptica.**
- Considerar también la información del propio **fabricante**, que figura en el prospecto del medicamento.

Medicamento	Reconstitución			Dilución final			Observaciones
	Solvente	Estabilidad		Diluyente	Estabilidad		
		Tº amb	Heladera		Tº amb	Heladera	
Aciclovir	agua	12 hs	puede pp	D5% - SF	24 hs	-----	Puede pp con frío
Acido ascórbico	(*)			D5% - SF	24 hs	-----	
Adrenalina	(*)			D5% - SF	24 hs	24 hs	

Medicamento	Reconstitución			Dilución final			Observaciones
	Solvente	Estabilidad		Diluyente	Estabilidad		
		Tº amb	Heladera		Tº amb	Heladera	
Alprostadil				D5%-SF	24 hs	24 hs	(1)
Amikacina				D5% - SF	24 hs	30 días	
Aminofilina				D5% - SF	24 hs	48 hs	
Amiodarona				D5% - SF	24 hs	---	En ambos puede perder potencia la droga. No usar ringer / lactato.
Ampicilina	agua 100mg/mL	1 h	4 hs	SF	24 hs	5 días	Concent:1g/100mL
Ampicilina + sulbac	agua	1 h	4 hs	SF	8 hs	48 hs	D5% menor estabilidad
Anfotericina B (comun y liposomal)	agua	----	24hs	D5%	4 hs	24 hs	sólo usar D5%, pp con otros diluyentes (*)
Atenolol				D5%- SF	48 hs	-----	
Atracurio				D5% - SF	24 hs	24 hs	
Azitromicina	agua	24 hs	---	D5% - SF	24 hs	7 días	
Aztreonam	agua	48 hs	7 días	SF	48 hs	7 días	Concent < 2gr en 100mL
Cefalotina	agua	12 hs	96 hs	D5% - SF	24 hs	-----	Puede pp con frío
Cefazolina	agua,no#, (*)	24 hs	7 días	D5% - SF	24 hs	7 días	
Cefepime	agua	24 hs	7 días	D5%- SF	24 hs	7 días	
Cefoperazona	agua, #	24 hs	5 días	D5% - SF	24 hs	5 días	
Cefotaxima	agua	12 hs	7 días	D5% - SF	24 hs	5 días	
Cefoxitina	agua, #	48 hs	7 días	D5% - SF	24 hs	48 hs	
Ceftazidima	agua, #	24 hs	7 días	D5% - SF	24 hs	7 días	
Ceftazidima + Avibactam	agua, SF	30 minutos	----	D5% - SF	12 hs	24 hs	
Ceftriaxona	Agua, # 100mg/ml	24 hs	10 días		2 días	7 días	Concent 1 a 2 gr/100 mL
Cefuroxima	agua, # 100 mg/mL	24 hs	48 hs	D5% - SF	24 hs	7 días	Concent 1 a 30 mg/mL
Ciclosporina				D5% - SF	24 hs	24 hs	alta Ads PVC
Claritromicina	agua	24 hs	48 hs	D5% - SF	6 hs	48 hs	concent: 200mg/100mL
Clindamicina				D5% - SF	24 hs	24 hs	concent hasta 600 mg/100 mL
Clorpromazina				SF	7días	---	Concent 1mg/ml puede Ads PVC
Colistina	agua	--	24 hs	D5% - SF	--	48 hs	Se recomienda usar inmediatamente
Diazepam				D5% - SF	24 hs	----	ads PVC (2)
Diclofenac				D5% - SF	4 hs	----	no hay estudios
Difenhidramina				D5% - SF	6 hs	24 hs	concentración entre 0,2 y 1,0 mg/mL
Digoxina				D5% - SF	48 hs	48 hs	
Diltiazem				D5% - SF	24 hs	24 hs	
Dobutamina				D5% - SF	24 hs	24 hs	Leve color rosado
Dopamina				D5% - SF	24 hs	-----	
Enalapril				D5%- SF	24 hs	-----	
Estreptomina	agua	48 hs	-----	-----	-----	-----	
Fenitoína				SF	2 a 4 hs	-----	pp con D5%
Fenobarbital				SF	30 min	24 hs	poca información

Medicamento	Reconstitución			Dilución final			Observaciones
	Solvente	Estabilidad		Diluyente	Estabilidad		
		Tº amb	Heladera		Tº amb	Heladera	
Fentanilo				D5% - SF	48 hs	-----	
Filgrastim				D5%		24 hs	no usar SF evitar formación de burbujas, no sacudir
Fluconazol				D5%	24 hs	-----	
Flumazenil				D5%- SF	24 hs	----	
Fosfomicina	agua	24 hs (*)	24 hs	D5%	24 hs	24 hs	no usar SF
Fursemida				D5% - SF	24 hs	-----	
Ganciclovir	agua	12 hs	Puede pp	D5% - SF	24 hs	5 días	citotóxico
Gentamicina				D5% - SF	24 hs	24 hs	
Heparina sódica				D5% - SF	24 hs	24 hs	mezclar bien, invertir varias veces el sachet, para asegurar distribución de la heparina
Hidrocortisona	agua	24 hs	---	D5% - SF	24 hs	24 hs	
Ibuprofeno lisinato				D5%- SF%	1 hora	----	
Imipenem-Cilast.	SF	4 hs	24 hs	SF	6 hs	24 hs	D5% menor estabilidad
Inmunoglobulina G humana					usar inmediatamente para evitar contaminación		concent 50 mg/ml no congelar
Insulina corriente				SF	4 hs	----	ads a PVC y otros materiales de tubuladuras no congelar
Labetalol	(*)			D5% - SF	24 hs	24 hs	no congelar
Levetiracetam				D5% - SF	24 hs	---	
Levofloxacin				D5% - SF	3 días	14 días	
Lidocaína				D5% - SF	24 hs	24 hs	
Linezolid				D5%-SF	---		no congelar
Lorazepam	Refrigerar (*)			D5%	4 hs	---	pérdida por adsorción a tubuladuras
Meropenem	agua	2 hs	12 hs	D5% - SF	2 hs	18 hs	hasta 10% de pérdida de potencia
Metilprednisolona succinato	agua	24 hs	24 hs	SF	24 hs	24 hs	con D5% menor tiempo
Midazolam	(*)			D5% - SF	24 hs	24 hs	Estable 8 hs c/fentanilo
Molgramostim	agua	---	24 hs	D5% - SF	24 hs	24 hs	
Milrinona				D5%- SF	72 hs	---	
Morfina	(*)			D5% - SF	36 hs	7 días	en heladera puede pp pero se redisuelve
Nalbufina				D5% - SF	48 hs	---	Concentración 300 a 1000mg/100 mL
Nimodipina	(*) 24 hs una vez perforado el envase			D5% - SF	24 hs	24 hs	Alta Adsorc PVC
Nitroglicerina				D5% - SF	24 hs	48 hs	Alta Adsorc PVC
Nitroprusiato Na	agua	24 hs	----	D5% - SF	24 hs	----	siempre (*)
Noradrenalina				D5% - SF	24 hs	24 hs	D5% protege de oxidación
Occitocina				D5% - SF	6 hs	----	
Octreotide				SF	48 hs		
Omeprazol /	diluy espec.	4 hs	----	SF	12 hs	----	D5% menor estabilidad
Ondansetrón				D5% - SF	48 hs	7 días	
Pancuronio	Refrigerar (*)			D5% - SF	48 hs	----	

Medicamento	Reconstitución			Dilución final			Observaciones
	Solvente	Estabilidad		Diluyente	Estabilidad		
		Tº amb	Heladera		Tº amb	Heladera	
Pantoprazol	SF	6 hs	---	D5% - SF	24 hs	96 hs	no congelar
Penicilina G	agua, #	---	3 días	D5% - SF	8 hs	24 hs	
Piperac + Tazobact	agua, SF	24 hs	48 hs	D5% - SF	24 hs	7 días	
Polivitamínicos	agua(*)	4 hs	----	D5% - SF	24 hs	24 hs	
Propofol	descartar después de 12 hs de primer perforación.			D5%	6 hs	---	concent mayor a 2mg/ml
Ranitidina	(*)			D5% - SF	24 hs	48 hs	
Remifentanilo	agua, SF	24 hs	24 hs	D5% - SF	24 hs	---	concentración entre 20 y 250 mcg /mL
Rifampicina	agua	24 hs	----	D5%	3 hs	----	SF menor estabilidad
Rocuronio				D5% - SF	24 hs	24 hs	
Somatostatina	SF	12 hs	----	SF	12 hs	----	
Teicoplanina	agua	0 hs	24 hs	D5% - SF	24 hs	-----	no agitar, evitar espuma
Tigeciclina	SF, D5%	6 horas	---	D5% - SF	18 hs	48 hs	Conc máx 1mg /ml
Tiopental	agua, D5%, SF	6 hs	24 hs	D5% - SF	24 hs	24 hs	
Tramadol				D5% - SF	24 hs	24 hs	
Trimetoprima + Sulfametoxazol				D5%	4 hs	---	Concent: 6 amp en 500ml
Vancomicina	agua	24 hs	96 hs	D5% - SF	24 hs	7 días	
Vasopresina				SF- D5%	18 hs	24hs	

Referencias:

Agua: agua destilada esterilizada para uso inyectable, sin agregados ni conservantes.

: se puede reconstituir con lidocaína al 0,5% ó 1%, para uso intramuscular.

D5% : dextrosa 5% en agua

SF: solución fisiológica de cloruro de sodio al 0,9%

Pp: precipita

(*): proteger de la luz

Concent: concentración de droga recomendada para esa estabilidad

≤ : menor o igual a esa concentración

Ads PVC: se observó pérdida de medicamento por adsorción a envases o tubuladuras con PVC

(1): Alprostadil: evitar contacto de la solución de principio activo con las paredes del recipiente donde se hace la dilución porque se genera turbidez y debe desecharse el preparado, agregar directamente a la solución, sin tocar paredes.

(2): Diazepam: pp en concentraciones mayores a 250 mg por litro, pero en concentraciones menores sufre pérdida de potencia, la concentración con mayor estabilidad sería la de 20 mg/100 mL.

Estabilidad medicamentos oncológicos: ver Boletín CIM N° 204, disponible en el transparente virtual del CIM. Acceso: BOLETINES CIM <https://bit.ly/3kfJV82> ó desde: https://www.fbioyf.unr.edu.ar/?page_id=1022

Bibliografía:

- Clinicians Guide to Drug Therapy. Global RPh. Disponible en: <https://globalrph.com/dilution/>
- Drugs. Micromedex. Drug Information Database. Disponible en: www.drugs.com
- Electronic Medicines Compendium (emc). UK. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1339#ref>
- Medicines Information services- Society of Hospital Pharmacists Australia. Disponible en: <https://www.shpa.org.au/medicines-information-services>
- Product Monograph. Flumazenil. Disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00030329.PDF
- Trissel, LA. Handbook on Injectable Drugs. American Society of Health-System Pharmacists. E.U.A. 17ª Ed. 2013- 2014.
- Vademecum Nacional de Medicamentos. Prospectos. Disponible en: <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/>
- Van Matre, E. Extended stability of vasopressin injection in polyvinyl chloride bags and syringes. Critical Care Medicine. 2019; 47(1):463.