



Estabilidad de los medicamentos después del primer uso

[Beyond use date of drugs]

Laura M. Rendón^{1,2*}, Sara Lopera¹, Naira Y. Valencia^{1,3}

¹Servicio de Vigilancia Farmacológica, Hospital Universitario de San Vicente Fundación, calle 64 No 51d - 154, Código Postal 050010, Medellín, Colombia.

²Centro de Información y Estudio de Medicamentos y Tóxicos (CIEMTO), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, carrera 51d No 62 - 42, Código Postal 050010, Medellín, Colombia.

³Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Universidad de Antioquia, calle 67 No. 53 - 108, Código Postal 050010, Medellín, Colombia.

*E-mail: laura.rendon@udea.edu.co

Abstract

Context: There are standards that allow establishing the microbiological and physicochemical stability of a medicine; however, beyond use date of drugs depends not only on these criteria, but also on individual institutional characteristics. The multiple factors that involve the allocation of the stability of a medication, if not properly articulated, can lead to therapeutic failures and adverse events in patients.

Aims: To design an algorithm to determine the stability beyond use date of a drug in a high complexity healthcare institution.

Methods: Pharmaceutical form, packaging, and administration route were defined for each drug. Physicochemical and microbiological stability were assigned to each product. An algorithm was built with the collected information. The stability beyond use date was the shortest time registered between microbiological and physicochemical stability, however, the information of the manufacturer was respected.

Results: A total of 938 drugs were analyzed, which 606 (64.6%) were considered as single-dose and 332 (35.4%) as multiple-dose. The mean reason to assign a drug as a single-dose with 90.9% was pharmaceutical form unable to storage, tablet, capsule, and ampoule the most frequent. The main cause with 54.4% to assign a drug as multiple-dose was synthetic products with liquid and semisolid pharmaceutical forms whose packaging materials were allowed to storage after its first use.

Conclusions: An algorithm was designed, which can assign the stability beyond use date of drugs using an easy and reliable, generating a more safety use inside the institution.

Keywords: dosage forms; drug packaging; drug stability; drug storage; pharmaceutical preparations; pharmaceutical technology.

Resumen

Contexto: Existen normas que permiten establecer la estabilidad microbiológica y fisicoquímica de un medicamento; sin embargo, la estabilidad después del primer uso depende no solo de estos criterios, sino también de características institucionales individuales. Los múltiples factores que involucran la asignación de la estabilidad de un medicamento, de no articularse adecuadamente, pueden llevar a fallos terapéuticos y eventos adversos en los pacientes.

Objetivos: Diseñar un algoritmo que permita asignar la estabilidad después del primer uso a cada medicamento de un hospital de alta complejidad.

Métodos: Se estableció la forma farmacéutica, envase y vía de administración de cada medicamento. Se asignó a cada producto la estabilidad fisicoquímica y microbiológica. Se construyó un algoritmo con la información recolectada, considerando como estabilidad después del primer uso el menor tiempo registrado entre la estabilidad microbiológica y la estabilidad fisicoquímica, respetando la información proporcionada por el fabricante.

Resultados: Se analizaron 938 medicamentos, de los cuales 606 (64,6%) fueron considerados unidosos y 332 (35,4%) multidosos. La principal causa para asignar un medicamento como unidosos con 90,9%, fue presentación comercial que impedía el almacenamiento, siendo tableta la más frecuente. La principal causa con 54,5%, para asignar un medicamento como multidosos, fue productos sintéticos con formas farmacéuticas líquidas o semisólidas cuyo envase permitía el almacenamiento posterior al primer uso.

Conclusiones: Se diseñó un algoritmo con el cual se logró asignar la estabilidad después del primer uso de manera fácil y confiable a todos los medicamentos, generando mayor seguridad en el uso de estos en la institución.

Palabras Clave: almacenamiento de medicamentos; empaque de medicamentos; forma farmacéutica; preparaciones farmacéuticas; tecnología farmacéutica.

ARTICLE INFO

Received: April 30, 2018.

Received in revised form: July 5, 2018.

Accepted: July 9, 2018.

Available Online: July 27, 2018.

Declaration of interests: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The authors confirm that the project has not funding or grants.



INTRODUCCIÓN

La estabilidad se define como la capacidad o característica de un medicamento de mantener o conservar por un tiempo definido, sus propiedades originales dentro de especificaciones (USP, 2017e). Esta capacidad depende de dos factores: la estabilidad microbiológica y la estabilidad fisicoquímica (WHO, 1994). La estabilidad microbiológica hace relación a la cantidad de partículas viables que pueda contener el medicamento y la estabilidad fisicoquímica a la modificación estructural del principio activo o los excipientes.

Las condiciones de almacenamiento de un medicamento, en conjunto con la estabilidad fisicoquímica y microbiológica, son la base para asignar la fecha de vencimiento. Esta se caracteriza por ser el tiempo en el cual el fabricante garantiza, mediante estudios de estabilidad, que el medicamento se encuentra dentro de límites permitidos (USP, 2017b). Las condiciones de almacenamiento establecidas por la organización mundial de la salud son: (1) Temperatura: refrigeración de 2 a 8°C, temperatura ambiente de 15 a 25°C y congelación de -20°C y (2) Humedad: menos de 60% (Snow, 2003). La fecha de vencimiento y las condiciones de almacenamiento son generalmente exigidas por las agencias reguladoras de medicamentos de los diferentes países y deben estar presentes en todos los medicamentos comercializados (De La Rubia 2006; MINSALUD, 2007).

Una vez un medicamento es destapado o puncionado, la fecha de vencimiento deja de ser un respaldo de la calidad del producto, debido a factores que podrían modificar la estabilidad, como son: (1) Químicos: reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis, racemización, descarboxilación y polimerización; (2) Físicos: fotólisis y aglomeración y (3) Microbiológicos: alteración de la esterilidad (De La Rubia, 2006; Lou Diorio, 2009). Lo anterior de no ser considerado, podría resultar en modificaciones en la eficacia y seguridad de los medicamentos. Por lo anterior, una vez un medicamento es destapado o puncionado, la estabilidad después del primer uso (EDU), adoptado del inglés *beyond-use dating* (Lou Diorio, 2009; USP 2017c;

2017d), reemplaza a la fecha de vencimiento, siempre y cuando esta sea menor.

La EDU de un medicamento, la cual no debe ser confundida con la estabilidad de dilución, se establece mediante la relación entre la estabilidad microbiológica después del primer uso (EDU_m) y la estabilidad fisicoquímica después del primer uso (EDU_f) (Engel and Lazar, 2016).

La EDU_m se encuentra descrita en la farmacopea estadounidense en el capítulo 795 para medicamentos no estériles (productos para administración por vías diferentes a oftálmica y parenteral) y en el 797 para medicamentos estériles (productos para administración por vía parenteral y oftálmica) (USP, 2017c; 2017d). Los medicamentos cuyos fabricantes reportan conservantes cuentan con análisis de EDU que hace innecesario verificar la EDU_m .

La EDU_f es propia de cada medicamento lo que dificulta extrapolar la información de un producto a otro (USP, 2017e). Para medicamentos biológicos (moléculas grandes), caracterizados por ser moléculas complejas, en general inestables y cuyos competidores son considerados biosimilares (diferentes del innovador), asignar la estabilidad fisicoquímica descrita por un fabricante a otro fabricante es controversial (Blandizzi et al., 2017). Para medicamentos sintéticos (moléculas pequeñas), caracterizados por ser medicamentos molecularmente simples y cuyos competidores son considerados genéricos (iguales al innovador), asignar la EDU_f de un fabricante a otro fabricante, es aceptado (Eleryan et al., 2016).

La EDU depende también del envase del medicamento. Presentaciones comerciales que impiden sellar el medicamento posterior al primer uso, dificultan asignar la EDU_m y la EDU_f , ya que la interacción del medicamento con el entorno facilita la degradación, confusión entre productos y contaminación.

El objetivo de este estudio fue diseñar un algoritmo que permitiera asignar la estabilidad después del primer uso, a cada medicamento disponible en un hospital de alta complejidad, el cual fue-

ra útil para estandarizar la información y de manera rápida indicar dicha estabilidad a medicamentos nuevos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Medicamentos

Se incluyeron los medicamentos del catálogo institucional de un hospital de alta complejidad, prescritos por paciente y codificados hasta junio del año 2017, incluyendo, además, los productos considerados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), como cosméticos, alimentos o suplementos dietarios, siempre que fuesen utilizados con fines farmacológicos. Estos fueron clasificados de acuerdo con su esterilidad, forma farmacéutica (FF) y presentación comercial. Se consideraron como medicamentos biológicos aquellos fabricados a partir de organismos vivos o parte de estos y cuyo peso molecular superara los 4000 Daltons.

Búsqueda de información y bases de datos

Para la asignación de forma farmacéutica y presentación comercial se utilizó la página del INVIMA (MINSALUD, 2002; INVIMA, 2017), así como la revisión visual de las etiquetas, empaques primarios y empaques secundarios de medicamentos almacenados en el servicio farmacéutico de la institución. Para la estandarización de la estabilidad, se consultaron las páginas oficiales de las agencias reguladoras de medicamentos de Colombia (INVIMA), Estados Unidos (FDA) (FDA, 2017), Unión Europea (EMA) (EMA, 2017) y Organización Mundial de la Salud (OMS) (OMS, 2017), así como el Handbook de medicamentos® (Lexicomp's Inc., Hudson, Ohio, Estados Unidos), Micromedex® (Thomson Reuters Healthcare Inc., Greenwood Village, Colorado, Estados Unidos) y la farmacopea estadounidense USP40 (USP, 2017a). Como fuente secundaria de información, se utilizó la ficha técnica del producto y el buscador Google. Para los productos oftálmicos, se solicitó a los proveedores y fabricantes vía correo electrónico, la información de la estabilidad, así como la bibliografía que la soportara. La información fue tabulada en Excel® (Microsoft Office, Redmond, Wa-

shington, Estados Unidos) para su posterior análisis.

Clasificación de los medicamentos según su esterilidad

La clasificación de la esterilidad de los medicamentos se realizó de acuerdo con la vía de administración. Las vías de administración oftálmica y parenteral fueron consideradas estériles y todas las demás no estériles.

Asignación de la estabilidad microbiológica después del primer uso (EDU_m)

Los medicamentos con presentaciones comerciales que impiden sellar el envase posterior a destaparlos o al primer uso (ISE) fueron considerados con EDU_m de cero: ampolla, jeringa, sobre, blíster, vial listo para usar (cuando es puncionado con equipo de infusión), tubo colapsible con medicamento que tienen contacto directo con mucosas y bolsa (cuando contenía FF líquidas) (MINSALUD, 2001).

A los medicamentos biológicos se asignó como no aplica, ya que solo se tuvo en cuenta la EDU reportada por el fabricante.

La EDU_m para medicamentos sintéticos no ISE, fue establecida de acuerdo con lo indicado por la farmacopea estadounidense USP40 en los capítulos 795 (medicamentos no estériles) y 797 (medicamentos estériles) (USP 2017c; 2017d), siguiendo siempre la recomendación de temperatura reportada por el fabricante o en la literatura. Si el fabricante reportaba explícitamente contaminación, se asignó EDU_m como cero.

Los medicamentos estériles preparados en central de mezclas bajo condiciones ISO Clase 5 o superior, con material estéril exclusivo, manipulación única de medicamento y solvente, fueron clasificados como bajo riesgo de contaminación, asignando una EDU_m de 14 días bajo refrigeración, 48 horas en un área de temperatura controlada (ATC) o 45 días bajo congelación. Los medicamentos preparados en las mismas condiciones, pero combinando manipulaciones asépticas complejas, o con tiempos de preparación prolongados fueron clasificados como mediano riesgo de contaminación,

asignando una EDU_m de 9 días bajo refrigeración, 30 horas en un ATC o 45 días bajo congelación.

Los medicamentos estériles preparados en áreas con calidad de aire inferior a ISO Clase 5 fueron clasificados como alto riesgo de contaminación, asignando una EDU_m de 3 días bajo refrigeración, 24 horas a un ATC o 45 días bajo congelación.

A los medicamentos no estériles líquidos o semisólidos para administración oral, se les asignó una EDU_m de 14 días, con excepción de las fórmulas lácteas o nutriciones enterales a las cuales se les asignó 24 h por riesgo de contaminación (Kawano, 2012). A Los medicamentos no estériles líquidos o semisólidos para administración por vías diferentes a la oral se les asignó una EDU_m de 30 días.

A los medicamentos no estériles en formas farmacéuticas sólidas para reconstitución total se les asignó una EDU_m de 14 días y para reconstitución parcial, aerosoles o inhaladores 180 días (máxima estancia hospitalaria) o la fecha de vencimiento, lo que primero ocurra (USP, 2017c), con excepción de las nutriciones enterales o fórmulas lácteas en FF granulada, ya que por el riesgo de contaminación se asignó 30 días (recomendación general de los fabricantes de dichos productos).

Asignación de la estabilidad fisicoquímica después del primer uso (EDU_f)

A los medicamentos con presentaciones comerciales líquidas, semisólidas, ISE, aerosoles, inhaladores o granulados de reconstitución parcial, así como a los medicamentos biológicos, se les asignó EDU_f como no aplica (NA). Cuando el fabricante o la bibliografía indicaron degradación del medicamento, se asignó la EDU_f descrita o cero, según fuera el caso.

Para formas farmacéuticas sólidas, la EDU_f fue definida según el tipo de medicamento, siempre asumiendo reconstitución en el solvente que soportara mayor estabilidad y condiciones de almacenamiento óptimas. Para moléculas pequeñas (medicamentos sintéticos) fue asignada extrapolando la información aportada por fabricante del principio activo innovador o aquel comercializado

en las agencias reguladoras de medicamentos EMA o FDA, en aquellos casos donde el fabricante utilizado en la institución no especificara condiciones especiales de degradación. En caso de no encontrar reporte bibliográfico de la estabilidad del medicamento, fue clasificada su EDU_f como cero.

Para medicamentos no estériles granulados en los cuales se desconocía la estabilidad fisicoquímica, se asignaron 7 días (50% del tiempo promedio registrado para medicamentos de igual forma farmacéutica).

Asignación de estabilidad de medicamentos después de su primer uso (EDU)

Los medicamentos sintéticos para los cuales el fabricante informa la EDU soportada en degradación o contaminación tendrán la EDU definida por ellos. Todas las EDU de medicamentos biológicos fueron establecidas por los fabricantes. Esta estabilidad no fue extrapolable entre marcas comerciales y si fue inferior a 4 horas, el medicamento se clasificó con EDU igual a cero.

La EDU para medicamentos sintéticos a los cuales no se encontró información por parte del fabricante fue establecida como el menor valor entre la estabilidad fisicoquímica y microbiológica y siguiendo lo descrito en la Fig. 1. A medicamentos con $EDU > 0$ se les denominó multidosis y con $EDU = 0$, unidosis.

RESULTADOS

Se analizaron 938 medicamentos (541 principios activos), de los cuales 401 (42,8%) fueron medicamentos estériles y 537 (57,2%) no estériles.

De los 938 medicamentos, 606 (64,6%) se consideraron unidosis. Un total de 551 (90,9%) de estos medicamentos fueron presentaciones comerciales ISE, de los cuales el 68,1% fueron medicamentos no estériles, representados principalmente por FF en tableta o capsula y 31,9% fueron estériles, representados principalmente por FF en ampolla y bolsa.

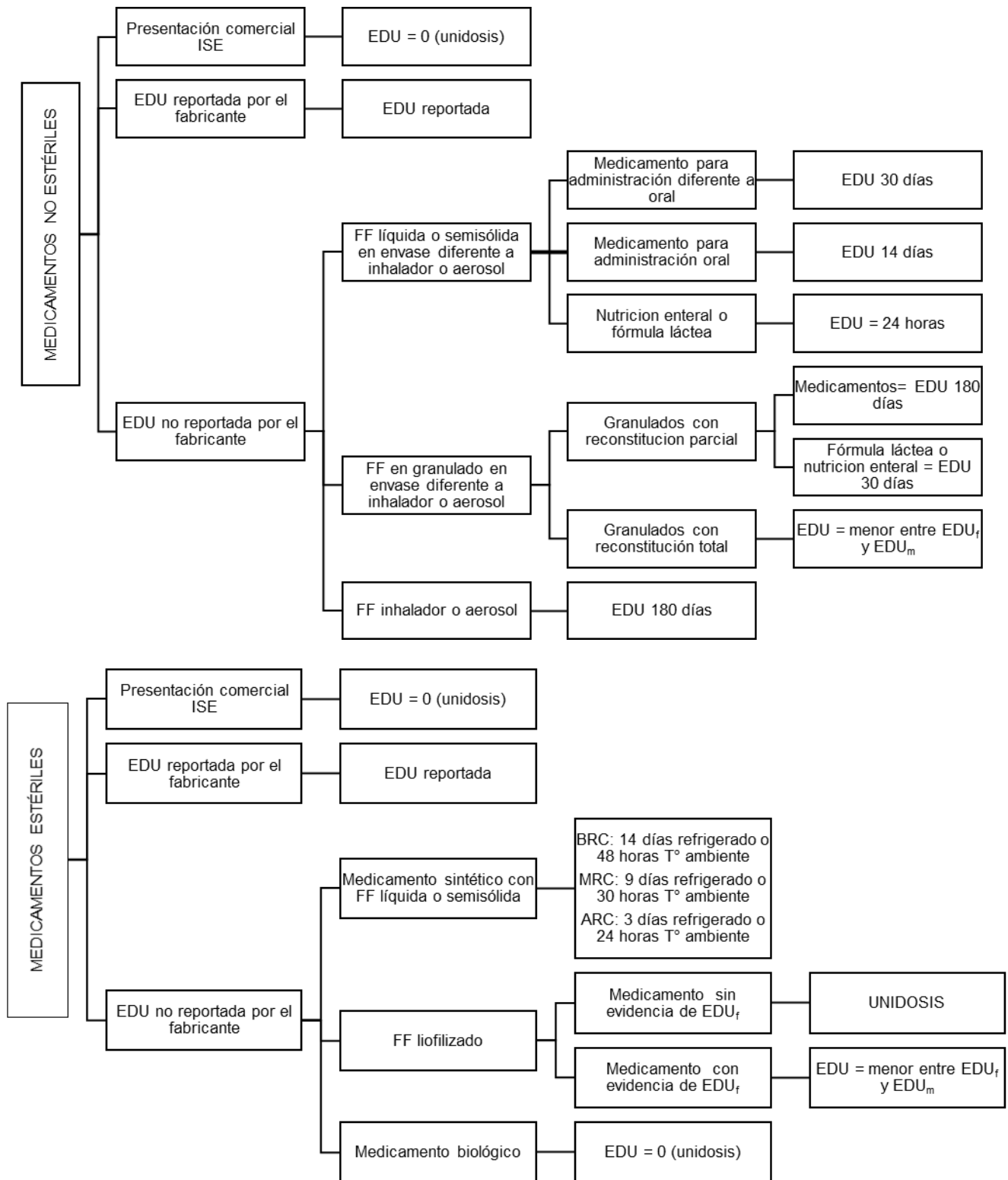


Figura 1. Flujograma para establecer la estabilidad después del uso (EDU) de un medicamento.

ISE: Impide sellar el medicamento después del primer uso. FF: Forma farmacéutica.

Las demás causas para la asignación de EDU = 0 se encuentran descritas en la Tabla 1 y corresponden a: (1) Medicamento con EDU reportada = 31 (5,1%), de los cuales el 45,2% poseen EDU >0 h y <4 h y 54,8% una EDU igual a cero, (2) Medicamento biológico del cual se desconoce EDU = 17 (2,8%) y (3) Medicamento sintético estéril liofilizado sin evidencia de EDU_f = 7 (1,2%).

Del total de medicamentos, 332 (35,4%) fueron considerados multidosis. La principal causa con 181 (53,2%) medicamentos, correspondió a productos sintéticos con formas farmacéuticas líquidas o semisólidas cuyo envase permite el almacenamiento posterior al primer uso; de los cuales, 53 medicamentos correspondieron a medicamentos no estériles con formas farmacéuticas diferentes a inhalador o aerosol y cuya vía de administración es diferente de la oral (EDU = 30 días), 50 medicamentos correspondieron a medicamentos no estériles con formas farmacéuticas diferentes a inhalador o aerosol y cuya vía de administración es la oral (EDU = 14 días), 16 a nutriciones enterales o fórmulas lácteas (EDU = 24 horas) y 62 a medicamentos estériles (la EDU para cada medicamento se encuentra descrita en la Tabla 2).

La segunda causa para asignar un medicamento como multidosis con 52 medicamentos (15,7%), correspondió a EDU ≥ 4h reportada por el fabricante (la EDU para cada medicamento se encuentra descrita en la Tabla 3). El 98,1% de estos medicamentos fueron estériles, de los cuales 35,3% fueron biológicos.

La tercera causa para asignar un medicamento como multidosis con 57 medicamentos (17,2%), fue por medicamentos sintéticos liofilizados de los cuales se tiene información que soporta la EDU_f, seguido de 14 (4,2%) medicamentos no estériles granulados con reconstitución total (la EDU para cada medicamento de ambos grupos se encuentra descrita en la Tabla 2).

Las demás causas para asignación de medicamentos multidosis fueron: 13 (3,9%) medicamentos

en presentaciones comerciales en aerosol o inhalador (EDU = 180 días), 5 (1,5%) medicamentos en FF de granulados no estériles de reconstitución parcial (EDU = 180 días) y 10 (3,0%) alimentos granulados de reconstitución parcial (EDU = 30 días).

DISCUSIÓN

La EDU de un medicamento es el resultado de múltiples factores (farmacéuticos, físicos, microbiológicos), que dificultan la estandarización de políticas institucionales que permitan su control (Grissinger, 2017). Con las directrices establecidas por la farmacopea estadounidense se puede asignar EDU basada en la estabilidad microbiológica, pero considerar la estabilidad fisicoquímica, el envase y las condiciones ambientales, es indispensable para lograr una gestión adecuada de los medicamentos.

Asegurar que las descripciones de los medicamentos incluyan: principio activo, concentración, volumen, FF, vía de administración y envase, podría ser el punto de partida para estandarizar políticas institucionales de estabilidad. Las diferentes marcas comerciales de un mismo medicamento solo deberían ser ubicadas en un mismo código (caracteres utilizados para la compra de un insumo), si las descripciones son iguales; lo anterior impide asignar erróneamente la EDU a un medicamento (e.j. EDU de cafeína 20 mg/mL 1 mL solución inyectable x amp = 0, EDU de cafeína 20 mg/mL 1mL solución inyectable x vial = 3 días refrigerada). Teniendo presente que los competidores biológicos son diferentes del innovador (MeSH), no se recomienda incluir diferentes marcas de un medicamento biológico bajo un mismo código (Klein et al., 2017). Se ha demostrado con medicamentos sintéticos complejos, como los antibióticos, que los competidores pueden tener diferencias en términos de eficacia y seguridad con el innovador (Rodríguez et al., 2012; 2017), lo que podría indicar que la EDU también podría ser diferente.

Tabla 1. Medicamentos con EDU = 0 (unidosis) por causas diferentes a presentaciones comerciales que impiden sellar el envase posterior a destaparlos o al primer uso (ISE).

Clasificación	Descripción del medicamento
Medicamento con EDU = 0 reportada	Amfotericina B liposomal solución inyectable. VL (Ambullet®)
	Asparaginasa liposomal (pegasparaginasa) solución inyectable. VL (Oncaspar®)
	Bevacizumab solución inyectable. VL (Avastin®)
	Cetuximab solución inyectable. VL (Erbix®)
	Eculizumab solución inyectable. VL (Sorilis®)
	Eritropoyetina humana alfa solución inyectable. VL (Eprex®)
	Factor VIII humano + factor VON Willebrand liofilizado inyectable. VL (Haemate®)
	Factor VIII humano + factor VON Willebrand liofilizado inyectable. VL (Wilate®)
	Inmunoglobulina humana anti-D solución inyectable. VL (Rhophylac®)
	Inmunoglobulina humana con anticuerpos anti-hepatitis B solución inyectable. VL (Hepatect®)
	Interferón alfa 2 beta solución inyectable. VL (Intron®)
	Oprelvekin recombinante liofilizado inyectable. VL (Neumega®)
	Ranibizumab solución inyectable. VL (Lucentis®)
	Rituximab solución inyectable. VL (Mabthera®)
	Surfactante pulmonar (fracción fosfolípida de pulmón bovino) suspensión intracavitaria. VL (Infasurf®)
	Surfactante pulmonar (fracción fosfolípida de pulmón porcino) suspensión intracavitaria. VL (Curosurf®)
	Vacuna hepatitis B suspensión inyectable. VL (Recombax®)
Medicamento con EDU >0h y <4h reportada	Ampicilina liofilizado inyectable. VL
	Anidulafungina liofilizado inyectable. VL
	Bendamustina clorhidrato liofilizado inyectable. VL
	Caspofungina liofilizado inyectable. VL
	Dexrazoxane liofilizado inyectable. VL
	Doripenem liofilizado inyectable. VL
	Ertapenem liofilizado inyectable. VL
	Factor VIIA recombinante liofilizado inyectable. VL (Novoseven®)
	Factor VIII humano liofilizado inyectable. VL (Optivate®)
	Factor VIII recombinante liofilizado inyectable. VL (Advate®)
	Infliximab liofilizado inyectable. VL (Remicade®)
	Melfalan liofilizado inyectable. VL
	Olanzapina liofilizado inyectable. VL
Proteína plasmática humana contra inhibidores del factor VIII liofilizado inyectable. VL (Feiba®)	
Medicamento biológico del cual se desconoce EDU	Activador tisular del plasminógeno recombinante liofilizado inyectable. VL (Actilyse®)
	Albumina humana solución inyectable. VL (Zenalb®)
	Estreptoquinasa liofilizado inyectable. VL (Streptonase®)
	Faboterapéutico antialacrán (género centrúroides) liofilizado inyectable. VL (Alacramyn®)
	Faboterapéutico antifúngico polivalente (género bothrops + crotalus + lachesis) liofilizado inyectable. VL (Antivipmyn-tri®)
	Factor IX humano liofilizado inyectable. VL (Replene®)
	Filgrastim solución inyectable. VL (Neupogen®)
	Gonadotropina coriónica humana liofilizado inyectable. VL (Choragon®)
	Heparina solución inyectable. VL (Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk)
	Inmunoglobulina humana enriquecida (IgG + IgM + IgA) solución inyectable. VL (Pentaglobin®)
	Inmunoglobulina humana solución inyectable. VL (Gammaraas®)
	Palivizumab liofilizado inyectable. VL (Synagis®)
	Vacuna antitetánica (toxide inactivo) suspensión inyectable. VL (Instituto Finlay)
	Vacuna conjugada (polisacárido meningocócico + toxide diftérico) solución inyectable. VL (Menactra®)
Vacuna DPT acelular (tétano + difteria + tosferina) suspensión inyectable. VL (Adacel®)	
Vacuna meningocócica (polisacárido inactivo serotipo b y c) suspensión inyectable. VL (Va-Mengoc-BC®)	
Vacuna varicela zoster (virus vivo cepa oka) liofilizado inyectable. VL (Biken®)	
Medicamento sintético estéril liofilizado sin evidencia de EDUf	Capreomicina liofilizado inyectable. VL
	Ceftarolina liofilizado inyectable. VL
	Fosfomicina liofilizado inyectable. VL
	Kanamicina liofilizado inyectable. VL
	Penicilina G benzatínica liofilizado inyectable. VL
	Penicilina G procaínica liofilizado inyectable. VL
Pralidoxima liofilizado inyectable. VL	

Si no se incluye el símbolo ® posterior al nombre comercial, significa que el medicamento se comercializa en denominación común internacional y el nombre referenciado corresponde al titular del registro sanitario. Si no posee nombre comercial significa que es un medicamento sintético cuya estabilidad asignada no dependió de la marca comercial. Siglas: EDU: Estabilidad después del primer uso, VL: Vial, EDUf: Estabilidad fisicoquímica después del primer uso.

Tabla 2. EDU para medicamentos multidosis no reportada por el fabricante.

Descripción del medicamento	EDU _f	EDU _m	EDU _m	EDU _m	EDU BRC	EDU ARC
		(BRC)	(MRC)	(ARC)		
Medicamentos estériles sintéticos en forma farmacéutica líquida o semisólida con envases que permiten el almacenamiento posterior al primer uso						
Adenosina solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Cafeína citrato oral-solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Carboplatino solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Ciprofloxacina solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Cisplatino solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Citarabina solución inyectable. VL	NA	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Cladribine solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Clofarabina solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Dexametasona fosfato solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Dexmedetomidina solución inyectable. VL	NA	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Dobutamina solución inyectable. VL	NA	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Doxorubicina liposomal solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Doxorubicina liposomal solución inyectable. VL	NA	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Doxorubicina solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Epirubicina solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Esmolol solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Etoposido solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Fentanilo solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Fluorouracilo solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Folinico ácido solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Gadobutrol solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Gadoterico ácido solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Ibandronico ácido solución inyectable. VL	NA	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Irinotecan solución inyectable. VL	NA	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Ketamina solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Lacosamida solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
L-carnitina solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Leuprolide acetato solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Levetiracetam solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Levosimendan solución inyectable. VL	NA	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Lidocaina + adrenalina solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Medroxiprogesterona suspensión inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Meglumina amidotriazoato solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Metilprednisolona acetato suspensión inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Metotrexate solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Milrinona solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Mitoxantrona solución inyectable. VL	NA	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Multivitaminas complejo b solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Nimodipino solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Nitrito de sodio solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Nitroglicerina solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Nitroprusiato sódico solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Octreotide solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Oxaliplatino solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Paclitaxel solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Rocuronio bromuro solución inyectable. VL	NA	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Succinilcolina solución inyectable. VL	NA	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Sugammadex solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Tirofiban solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Triamcinolona suspensión inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Tuberculina purificada solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Valproico ácido solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Vinblastina solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Vincristina solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Vinorelbina solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Vitamina a palmitato (retinoico ácido) solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Vitamina b1 (tiamina clorhidrato) solución inyectable. VL	NA	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Yodo (iohexol) solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Yodo (iopamidol) solución inyectable. VL	NA	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	2 d (A)	24 h (A)
Yodo (iopromida) solución inyectable. VL	NA	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Zidovudina solución inyectable. VL	NA	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Zoledronico ácido solución inyectable. VL	NA	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Medicamentos sintéticos liofilizados de los cuales se tiene información que soporta la EDU_f						
Aciclovir liofilizado inyectable. VL	12 h (A-P)	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	12 h (A-P)	12 h (A-P)
Actinomicina-D liofilizado inyectable. VL	24 h (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	24 h (R-P)	24 h (R-P)

Tabla 2. EDU para medicamentos multidosis no reportada por el fabricante (continuación...).

Descripción del medicamento	EDUf	EDUm	EDUm	EDUm	EDU BRC	EDU ARC
		(BRC)	(MRC)	(ARC)		
Anfotericina B 50 mg liofilizado inyectable. VL	24 h (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	24 h (R-P)	24 h (R-P)
Anfotericina B liposomal liofilizado inyectable. VL	24 h (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	24 h (R)	24 h (R)
Amoxicilina + clavulanato liofilizado inyectable. VL	24 h (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	24 h (R)	24 h (R)
Ampicilina + sulbactam liofilizado inyectable. VL	3 d (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	3 d (R)	3 d (R)
Azacidina liofilizado inyectable. VL	22 h (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	22 h (R-P)	22 h (R-P)
Aztreonam liofilizado inyectable. VL	7 d (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	7 d (R)	3 d (R)
Bleomicina liofilizado inyectable. VL	28 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Bortezomib liofilizado inyectable. VL	5 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	5 d (R-P)	3 d (R-P)
Carmustina liofilizado inyectable. VL	24 h (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	24 h (R-P)	24 h (R-P)
Cefazolina liofilizado inyectable. VL	10 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	10 d (R-P)	3 d (R-P)
Cefepime liofilizado inyectable. VL	7 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	7 d (R-P)	3 d (R-P)
Cefotaxima liofilizado inyectable. VL	10 d (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	10 d (R)	3 d (R)
Cefradina liofilizado inyectable. VL	24 h (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	24 h (R)	24 h (R)
Ceftazidima liofilizado inyectable. VL	3 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	3 d (R-P)	3 d (R-P)
Ceftriaxona liofilizado inyectable. VL	10 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	10 d (R-P)	3 d (R-P)
Ciclofosfamida liofilizado inyectable. VL	6 d (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	6 d (R)	3 d (R)
Claritromicina liofilizado inyectable. VL	2 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	2 d (R-P)	2 d (R-P)
Cloranfenicol liofilizado inyectable. VL	24 h (A)	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	24 h (A)	24 h (A)
Colistina sodica liofilizado inyectable. VL	24 h (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	24 h (R)	24 h (R)
Dacarbazina liofilizado inyectable. VL	4 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	4 d (R-P)	3 d (R-P)
Dantroleno liofilizado inyectable. VL	6 h (A-P)	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	6 h (A-P)	6 h (A-P)
Daptomicina liofilizado inyectable. VL	2 d (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	2 d (R)	2 d (R)
Daunorubicina liofilizado inyectable. VL	3 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	3 d (R-P)	3 d (R-P)
Decitabina liofilizado inyectable. VL	7 h (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	7 h (R)	7 h (R)
Deferoxamina liofilizado inyectable. VL	24 h (A-P)	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	24 h (A-P)	24 h (A-P)
Docetaxel liofilizado inyectable. VL	8 h (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	8 h (R)	8 h (R)
Epoprostenol liofilizado inyectable. VL	2 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	2 d (R-P)	2 d (R-P)
Esomeprazol liofilizado inyectable. VL	12 h (A)	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	12 h (A)	12 h (A)
Estreptomicina liofilizado inyectable. VL	14 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Fludarabina liofilizado inyectable. VL	16 d (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Ganciclovir liofilizado inyectable. VL	12 h (A)	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	12 h (A)	12 h (A)
Gemcitabina liofilizado inyectable. VL	2 d (A-P)	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	2 d (A-P)
Glucagón liofilizado inyectable. VL	2 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	2 d (R-P)	2 d (R-P)
Hidrocortisona liofilizado inyectable. VL	3 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	3 d (R-P)	3 d (R-P)
Idarubicina liofilizado inyectable. VL	2 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	2 d (R-P)	2 d (R-P)
Ifosfamida liofilizado inyectable. VL	21 d (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	14 d (R-P)	3 d (R-P)
Imipenem + cilastatina liofilizado inyectable. VL	24 h (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	24 h (R)	24 h (R)
Metilprednisolona succinato liofilizado inyectable. VL	24 h (A)	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	24 h (A)	24 h (A)
Mitomicina liofilizado inyectable. VL	24 h (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	24 h (R-P)	24 h (R-P)
Omeprazol liofilizado inyectable. VL	4 h (A)	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	4 h (A)	4 h (A)
Oxacilina liofilizado inyectable. VL	7 d (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	7 d (R)	3 d (R)
Pemetrexed liofilizado inyectable. VL	24 h (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	24 h (R-P)	24 h (R-P)
Penicilina G sodica liofilizado inyectable. VL	3 d (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	3 d (R)	3 d (R)
Piperacilina+tazobactam liofilizado inyectable. VL	2 d (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	2 d (R)	2 d (R)
Remifentanil liofilizado inyectable. VL	24 h (A)	2 d (A)	30 h (A)	24 h (A)	24 h (A)	24 h (A)
Risperidona liofilizado inyectable. VL	6 h (A-P)	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	6 h (A-P)	6 h (A-P)
Temsirolimus liofilizado inyectable. VL	24 h (A-P)	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	24 h (A-P)	24 h (A-P)
Terlipresina liofilizado inyectable. VL	8 h (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	8 h (R)	8 h (R)
Thiotepa liofilizado inyectable. VL	8 h (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	8 h (R-P)	8 h (R-P)
Tigeciclina liofilizado inyectable. VL	2 d (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	2 d (R)	2 d (R)
Tiopental liofilizado inyectable. VL	7 d (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	7 d (R)	3 d (R)
Tirotropina alfa liofilizado inyectable. VL	24 h (R-P)	14 d (R-P)	9 d (R-P)	3 d (R-P)	24 h (R-P)	24 h (R-P)
Topotecan liofilizado inyectable. VL	28 d (A-P)	2 d (A-P)	30 h (A-P)	24 h (A-P)	2 d (A-P)	24 h (A-P)
Vancomicina liofilizado inyectable. VL	14 d (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	14 d (R)	3 d (R)
Vecuronio bromuro liofilizado inyectable. VL	5 d (R)	14 d (R)	9 d (R)	3 d (R)	5 d (R)	3 d (R)
Medicamentos granulados de reconstitución total						
Amoxicilina granulado oral. FCO	14 d (R)	NA	NA	14 d (R)	14 d (R)	14 d (R)
Amoxicilina + clavulanato granulado oral. FCO	10 d (R)	NA	NA	14 d (R)	10 d (R)	10 d (R)
Azitromicina granulado oral. FCO	NR	NA	NA	14 d (A)	7 d (A)	7 d (A)
Bario sulfato granulado oral. FCO	NR	NA	NA	14 d (A)	7 d (A)	7 d (A)
Cefalexina granulado oral. FCO	14 d (R)	NA	NA	14 d (R)	14 d (R)	14 d (R)
Cefuroxima granulado oral. FCO	10 d (R)	NA	NA	14 d (R)	10 d (R)	10 d (R)
Claritromicina granulado oral. FCO	14 d (A)	NA	NA	14 d (A)	14 d (A)	14 d (A)
Dicloxacilina granulado oral. FCO	10 d (R)	NA	NA	14 d (R)	10 d (R)	10 d (R)
Eritromicina granulado oral. FCO	10 d (R)	NA	NA	14 d (R)	10 d (R)	10 d (R)
Fluconazol granulado oral. FCO	14 d (A-P)	NA	NA	14 d (A-P)	14 d (A-P)	14 d (A-P)

Tabla 2. EDU para medicamentos multidosis no reportada por el fabricante (continuación...).

Descripción del medicamento	EDU _f	EDU _m (BRC)	EDU _m (MRC)	EDU _m (ARC)	EDU BRC	EDU ARC
Naproxeno granulado oral. FCO	NR	NA	NA	14 d (A)	7 d (A)	7 d (A)
Penicilina V granulado oral. FCO	14 d (R)	NA	NA	14 d (R)	14 d (R)	14 d (R)
Secnidazol granulado oral. FCO	NR	NA	NA	14 d (A)	7 d (A)	7 d (A)
Valganciclovir granulado oral. FCO	49 d (R-P)	NA	NA	14 d (R)	14 d (R)	14 d (R)

Siglas: EDU: Estabilidad después del primer uso, EDU_f: Estabilidad fisicoquímica después del primer uso, EDU_m: Estabilidad microbiológica después del primer uso, BRC: Bajo riesgo de contaminación, MRC: Mediano riesgo de contaminación, ARC: Alto riesgo de contaminación, VL: Vial, NA: No aplica, (A): Almacenar a temperatura ambiente, (R): Almacenar bajo refrigeración, (P): Almacenar protegido de la luz, d: días, h: horas.

Tabla 3. EDU reportada por el fabricante del medicamento ≥4h.

Descripción del medicamento	Tipo de medicamento	EDU
Acetilcisteína solución nebulización. FCO (Fluimucil®)	Sintético	4 d (R)
Aciclovir ungüento oftálmico. TU (Arbofarma)	Sintético	30 d (A)
Asparaginasa liofilizado inyectable. VL (Elspar®)	Biológico	8 h (R)
Atropina solución oftálmica. GTR (Isopto atropina®)	Sintético	28 d (A)
Basiliximab liofilizado inyectable. VL (Simulect®)	Biológico	24 h (R)
Brentuximab liofilizado inyectable. VL (Adcetris®)	Biológico	24 h (R)
Brimonidina solución oftálmica. GTR (Alphagan®)	Sintético	90 d (R)
Brinzolamida + timolol suspensión oftálmica. GTR (Azarga®)	Sintético	28 d (A)
Carboximetilcelulosa solución oftálmica. GTR (Lubrioph®)	Sintético	30 d (A)
Ciclopentolato solución oftálmica. GTR (Cyclogyl®)	Sintético	28 d (A)
Ciprofloxacina solución oftálmica. GTR (Ophardex®)	Sintético	30 d (A-P)
Cloranfenicol solución oftálmica. GTR (Wasser)	Sintético	30 d (A)
Complejo protrombínico (fac II + fac VII + fac IX + fac X) liofilizado inyectable. VL (Octaplex®)	Biológico	8 h (A)
CRH (hormona liberadora de corticotropina) liofilizado inyectable. VL (Acthrel®)	Biológico	8 h (R-P)
Cromoglicato de sodio solución oftálmica. GTR (Ryan)	Sintético	28 d (A-P)
Dexametasona solución oftálmica. GTR (Ophthasona®)	Sintético	30 d (A)
Dexametasona + tobramicina suspensión oftálmica. GTR (Tobraoftal D®)	Sintético	30 d (A)
Dorzolamida solución oftálmica. GTR (Dorzolam®)	Sintético	30 d (A)
Fenilefrina clorhidrato + prednisolona suspensión oftálmica. GTR (Cortioftal F®)	Sintético	30 d (A)
Fenilefrina solución oftálmica. GTR (Quifarmed)	Sintético	30 d (A)
Gentamicina solución oftálmica. GTR (Corpaul)	Sintético	8 d (A)
Hialuronato de sodio solución oftálmica. GTR (Lagricel®)	Sintético	3 d (A)
Inmunoglobulina antitímocito origen de conejo liofilizado inyectable. VL (Timoglobulina®)	Biológico	24 h (A)
Inmunoglobulina humana anti-D liofilizado inyectable. VL (Winrho®)	Biológico	12 h (A)
Insulina cristalina (zinc humana) solución inyectable. VL (Humulin-R®)	Biológico	31 d (R-P)
Insulina cristalina (zinc humana) + insulina NPH (isofana) suspensión inyectable. VL (Humulin 70/30®)	Biológico	31 d (R-P)
Insulina glargina solución inyectable. VL (Lantus®)	Biológico	28 d (R-P)
Insulina glulisina solución inyectable. VL (Apidra®)	Biológico	28 d (R-P)
Insulina lispro solución inyectable. VL (Humalog®)	Biológico	28 d (R-P)
Insulina NPH (isofana) suspensión inyectable. VL (Humulin-N®)	Biológico	31 d (R-P)
Ketorolaco solución oftálmica. GTR (Ophthaker®)	Sintético	30 d (A-P)
Latanoprost solución oftálmica. GTR (Latanox®)	Sintético	42 d (R-P)
Lidocaína solución inyectable. VL (Roxicaina®)	Sintético	30 d (A-P)
Lidocaína + adrenalina solución inyectable. VL (Roxicaina epinefrina®)	Sintético	15 d (A-P)
Meropenem liofilizado inyectable. VL (Meronem®)	Sintético	12 h (R)
Moxifloxacina solución oftálmica. GTR (Moxflodel®)	Sintético	30 d (A)
Natamicina suspensión oftálmica. GTR (Natacyn®)	Sintético	28 d (A-P)
Pilocarpina solución oftálmica. GTR (Isopto carpina®)	Sintético	28 d (A)
Poliacrílico ácido gel oftálmico. TU (Acrylarm®)	Sintético	30 d (A)
Prednisolona solución oftálmica. GTR (Cortioftal®)	Sintético	30 d (A)
Sellante de trombina granulado tópico. VL (Floseal®)	Biológico	4 h (A)
Sellante fibrina. vial 1(fibrinógeno) + vial 2 (trombina) granulado tópico. UN (Evicel®)	Biológico	24 h (A)
Sulfacetamida solución oftálmica. GTR (Corpaul)	Sintético	8 d (A)
Sulfacetamida solución oftálmica. GTR (Opharm)	Sintético	30 d (A-P)
Timolol solución oftálmica. GTR (Expofarma)	Sintético	180 d (A-P)
Tobramicina solución oftálmica. GTR (Opharm)	Sintético	30 d (A)
Toxina botulínica tipo A liofilizado inyectable. VL (Botox®)	Biológico	24 h (R)
Toxina botulínica tipo A liofilizado inyectable. VL (Dysport®)	Biológico	24 h (R-P)
Trastuzumab liofilizado inyectable. VL (Herceptin®)	Biológico	28 d (R)
Tropicamida solución oftálmica. GTR (Mydriacyl®)	Sintético	28 d (A)
Tropicamida + fenilefrina solución oftálmica. GTR (Fotorretin®)	Sintético	30 d (A)
Voriconazol liofilizado inyectable. VL (Vfend®)	Sintético	24 h (R)

Si no se incluye el símbolo ® posterior al nombre comercial, significa que el medicamento se comercializa en denominación común internacional y el nombre referenciado corresponde al titular del registro sanitario. Siglas: EDU: Estabilidad después del primer uso, VL: Vial, GTR: Gotero, FCO: Frasco, TU: Tubo, (A): Almacenar a temperatura ambiente, (R): Almacenar bajo refrigeración, (P): Almacenar protegido de la luz, d: días, h: horas.

Infecciones, consecuencia de la administración de medicamentos, que superan los límites permitidos de partículas viables, e intoxicación o fallo terapéutico por degradación, son algunos de los problemas relacionados con medicamentos que se pueden evitar al asignar correctamente la EDU (Tabatabaei et al., 2017). Además de la seguridad, la EDU permite optimizar los recursos económicos y aumentar la rentabilidad (Grissinger, 2017), al evitar el descarte de medicamentos que pueden ser utilizados con seguridad durante un tiempo más prolongado. La compra de un medicamento también puede estar basada en la EDU, favoreciendo aquellos fabricantes de medicamentos que soportan mayores EDU sobre los que comercializan sus productos con presentaciones farmacéuticas ISE.

Este estudio posee las limitaciones propias de un estudio descriptivo. Debido a que los datos son obtenidos de fuentes de libre acceso, podría existir información de relevancia no publicada o con dificultad para el acceso que impiden contar con toda la información para ser analizada.

CONCLUSIONES

Hasta donde se pudo constatar es la primera vez que se diseña un algoritmo que permite asignar fácilmente y de manera confiable la EDU de un medicamento incluyendo todos los factores que intervienen en la modificación de la estabilidad de un medicamento. Para futuros análisis se recomienda retar la EDU construida a través del algoritmo con la recomendada por los fabricantes de cada medicamento.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Los autores confirman que el proyecto no tuvo fondos ni subvenciones para llevar a cabo el presente estudio. Los autores agradecen al departamento de Vigilancia Farmacológica del Hospital Universitario de San Vicente Fundación, por su disposición en la implementación de las políticas derivadas de la puesta en marcha del protocolo de estabilidad de medicamentos en la institución.

<http://jppres.com/jppres>

REFERENCIAS

- Blandizzi C, Meroni PI, Lapadula G (2017) Comparing originator biologics and biosimilars: A review of the relevant issues. *Clin Ther* 39: 1026-1039.
- De La Rubia A (2006) Conservación de medicamentos termolábiles. *Farm Hosp* 30: 1-3.
- Eleryan MG, Akhiyat S, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A (2016) Biosimilars: potential implications for clinicians. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 9: 135-142.
- EMA (2017) European Medicines Agency [Online]. Available: www.ema.europa.eu/ema [Consultado noviembre 23, 2017].
- Engel J, Lazar N (2016) Guidelines for the establishment of appropriate beyond use dating of sterile compounded admixtures. *Hosp Pharm* 51: 654-655.
- FDA (2017) U.S. Food and Drug Administration [Online]. United States. Available: www.fda.gov [Consultado noviembre 23, 2017].
- Grissinger M (2017) The "Dirty Dozen": Twelve persistent safety gaffes that we need to resolve. *P T* 42: 219-273.
- INVIMA (2017) Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Online]. Available: www.invima.gov.co [Consultado noviembre 23, 2017].
- Kawano A (2012) Quality and safety in compounding non-sterile preparation. *ISMP Canada Report*: 29-32.
- Klein AV, Wang J, Feagan BG, Omoto M (2017) Biosimilars: State of clinical and regulatory science. *J Pharm Pharm Sci* 20: 332-348.
- Lou Diorio DT (2009) Assigning Beyond-Use Dates for Compounded Sterile Preparations: Evaluating Stability Data. *PHARMACY Purchasing Products*, p. 12-14.
- MINSALUD (2001) Ministerio de la Protección Social, Resolución número 1267. Colombia, p. 3.
- MINSALUD (2002) Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Manual de normas técnicas de calidad. Guía Técnica de Análisis.
- MINSALUD (2007) Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Ministerio de la Protección Social, Resolución número 1403. Colombia, p. 109.
- OMS (2017) Organización Mundial de la Salud [Online]. Available: <http://www.who.int/es> [Consultado noviembre 23, 2017].
- Rodríguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O (2012) Generic vancomycin enriches resistant subpopulations of *Staphylococcus aureus* after exposure in a neutropenic mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 243-247.
- Rodríguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. 2017. In vivo pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam: implications for antimicrobial efficacy and resistance

- suppression with innovator and generic products. *Int J Antimicrob Agents* 49: 189-197.
- Snow J (2003) Recepción y ordenamiento de los insumos. Directrices para el almacenamiento de los medicamentos esenciales y otros insumos de salud, Ginebra: John Snow, Inc./DELIVER.
- Tabatabaei SM, Khorashad AS, Shahraki S, Elhami FM (2017) A study on bacterial contamination of multidose vaccine vials in Southeast of Iran. *Int J Infect*: e62887. doi: 10.5812/iji.62887.
- USP (2017a) Pharmacopeia, US, National Formulary (NF) 40.
- USP (2017b) Pharmacopeia, US, National Formulary (NF) 40, general chapter <71> Sterility tests.
- USP (2017c) Pharmacopeia, US, National Formulary (NF) 40, general chapter <795> Pharmaceutical compounding-nonsterile preparations.
- USP (2017d) Pharmacopeia, US, National Formulary (NF) 40, general chapter <797> Pharmaceutical compounding-sterile preparations.
- USP (2017e) Pharmacopeia, US, National Formulary (NF) 40, general chapter <1150> Pharmaceutical stability.
- WHO - World Health Organization. Pharmaceuticals Unit (1994) WHO guidelines on stability testing of pharmaceutical products containing well-established drug substances in conventional dosage forms. Geneva: World Health Organization.

AUTHOR CONTRIBUTION:

Contribution	Rendón LM	Lopera S	Valencia NY
Concepts or ideas	x		x
Design	x		
Definition of intellectual content	x	x	x
Literature search	x	x	
Experimental studies	x	x	
Data acquisition	x	x	
Data analysis	x	x	x
Statistical analysis	x	x	x
Manuscript preparation	x		
Manuscript editing	x	x	x
Manuscript review	x	x	x

Citation Format: Rendón LM, Lopera S, Valencia NY (2018) Estabilidad de los medicamentos después del primer uso [Beyond use date of drugs]. *J Pharm Pharmacogn Res* 6(5): 412-423.