



UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO

ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN LOS SISTEMAS DE DOSIFICACIÓN PERSONALIZADOS (SPD). A PROPÓSITO DE UN CASO.

M.C. Lozano¹, M. Valero, C.S. Romero y F. de Jesús.

Facultad de Farmacia. Universidad Alfonso X El Sabio. Avda. de la Universidad, 1.
28691 Villanueva de Cañada. Madrid (España)

RESUMEN

En el plausible intento de mejorar el cumplimiento terapéutico de los pacientes polimedcados con dificultades para realizar una correcta posología, se están empezando a utilizar los llamados Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD), sin los necesarios estudios previos de estabilidad, seguridad y eficacia de estos sistemas. La estabilidad de algunos medicamentos reenvasados puede verse comprometida al no existir datos concluyentes sobre la estabilidad de los mismos.

El presente estudio pretende ofrecer datos fiables sobre la estabilidad de algunos medicamentos dispensados mediante un sistema de dosificación personalizado, utilizando para ello la medicación habitualmente reenvasada en un sistema de dosificación personalizado, de un paciente real, con una medicación concreta necesaria para una semana de utilización.

Se ha estudiado la estabilidad física de medicamentos que contienen ácido acetil salicílico, atenolol, atorvastatina, dutasterida y pantoprazol. Para todos ellos se ha determinado la variación día a día, durante una semana, de su uniformidad de masa, higroscopicidad, tiempo de disgregación y friabilidad.

En ausencia de datos en la bibliografía sobre estabilidad de estos medicamentos, pretendemos que el farmacéutico cuente con los datos necesarios para tomar una decisión informada al dispensar medicamentos mediante sistemas personalizados de dosificación.¹

¹ Autor a quien dirigir la correspondencia: mloza@uax.es

INTRODUCCIÓN

La edad media de la población aumenta en todo el mundo y por tanto también lo hace el número de medicaciones administradas a los pacientes. El uso de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) está también en aumento debido a las posibles ventajas en términos de resultados de salud y costo de asistencia médica. A pesar de los intentos de empleo de estos dispositivos, son muy pocos e insuficientes los datos disponibles sobre la estabilidad de los medicamentos reenvasados en SPDs. [1-6].

Los SPD pudieran, a priori, reducir los errores de medicación en la población de edad avanzada, mejorar el cumplimiento terapéutico y su eficacia [7-13] y pudieran minorar los efectos adversos resultado de posologías erróneas e incluso los ingresos hospitalarios debidos a errores de administración [14,15].

A pesar de las ventajas que podamos intuir en este tipo de sistemas de dosificación, todavía queda mucho por estudiar en esta área. Una de las principales desventajas, entre otras, que poseen los Sistemas de dosificación personalizados es que únicamente se pueden reenvasar formas farmacéuticas sólidas, y no todos los tipos [16].

Por tanto, la decisión de utilizar un sistema de dosificación personalizada, no sólo depende de la disposición y autorización del paciente, ni de la disponibilidad del farmacéutico, ni siquiera de la voluntad de la Administración Sanitaria, sino que, además, hay que tener en cuenta factores de tipo galénico como el tipo de forma farmacéutica y la posible pérdida de estabilidad que puede sufrir el medicamento una vez reenvasado [1, 17], anteponiendo los criterios de seguridad del paciente a cualquier otro.

Estabilidad de medicamentos

La estabilidad de un producto farmacéutico se puede definir como la capacidad de un medicamento de mantener por un tiempo definido sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad existentes (química, física, microbiológica, toxicológica y terapéutica [6, 18]. Las características que identifican a un medicamento son:

- Físicas: propiedades galénicas inherentes a la forma farmacéutica.
- Químicas: identidad, pureza y contenido en principio activo.
- Microbiológicas o Biológicas: condición de esterilidad, requerida por ciertas formas farmacéuticas, contenido mínimo de microorganismos.
- Toxicológicas: toxicidad sistémica o local.
- Terapéuticas: eficacia, potencia, seguridad.

Estos cinco grupos están relacionados entre sí. Frecuentemente una alteración de alguna de ellas conduce a una alteración de las demás [19].

Se espera que los medicamentos mantengan sus especificaciones de identidad, pureza, calidad y eficacia a lo largo del periodo de almacenamiento en las condiciones especificadas. Las pruebas de estabilidad de las formas farmacéuticas son realizadas por el fabricante y remitidas a las autoridades regulatorias para su aprobación [20], donde se recogen los estudios de estabilidad sobre formas farmacéuticas envasadas mediante pruebas a tiempo real y también a largo plazo simulando temperaturas específicas, humedad relativa y otros parámetros que reproduzcan las condiciones de almacenaje experimentadas en la cadena de distribución de la zona o zonas climáticas del país o región a donde serán comercializadas. Los acondicionamientos primarios del medicamento se diseñan para proteger el fármaco de los factores ambientales a los que será expuesto el medicamento durante el almacenaje y su distribución, tales como la luz, el aire (oxígeno, dióxido de carbono y otros gases), y humedad asegurando que no existen interacciones significativas entre el medicamento y su acondicionamiento primario [21].

Sin embargo estos estudios no garantizan la estabilidad del principio activo y sus excipientes cuando el medicamento es extraído de su acondicionamiento primario y reenvasado en un sistema SPD. Aunque la estabilidad de un medicamento sea responsabilidad del laboratorio fabricante, esta no incluye la posibilidad de ser reenvasado en un SPD. Ante la decisión de extraer un medicamento de su acondicionamiento primario para reenvasarlo en un SPD, el farmacéutico debería considerar las implicaciones que sobre la estabilidad del mismo pudiera ocasionar esta manipulación.

La caducidad de una forma farmacéutica sólida se puede ver afectada por la estabilidad intrínseca del principio activo y por posibles interacciones entre el principio activo y los excipientes (inestabilidad química). La inestabilidad puede conducir a: pérdida de eficacia debido a la degradación del principio activo; posibilidad de originar productos de degradación potencialmente tóxicos que causen reacciones adversas en los pacientes y cambios del apariencia física de un producto que puede afectar al cumplimiento terapéutico por pérdida de confianza en la medicación. Adicionalmente la descomposición química por hidrólisis, oxidación, isomerización, polimerización o degradación fotoquímica del principio activo y/o los excipientes; alteraciones físicas de la dureza del comprimido, tableta o cápsula; friabilidad, velocidad de disolución o disgregación suponen una alteración en la biodisponibilidad y por tanto en la eficacia del medicamento [21].

Evidentemente el hecho de que exista una inestabilidad de tipo químico afecta a la biodisponibilidad del principio activo, pero también las propiedades físicas de la forma farmacéutica pueden afectar a dicha biodisponibilidad. Determinar la inestabilidad física tiene dos objetivos fundamentales, asegurar la biodisponibilidad del principio activo y por tanto el efecto terapéutico, y evitar durante el proceso de almacenamiento cambios físicos que pueden acarrear la descomposición química [20].

Un reciente estudio efectuado sobre 392 medicamentos reveló que aunque existen datos proporcionados por los fabricantes en cuanto a la posible estabilidad de algunos medicamentos para ser utilizados en sistemas SPD, existe todavía una importante escasez de datos de estabilidad a corto plazo para la gran mayoría de medicamentos de ese estudio [1].

MATERIAL Y MÉTODO

Productos

Los medicamentos utilizados en el estudio formaban parte del tratamiento real prescrito a un paciente de 72 años. El tratamiento terapéutico estaba compuesto por:

1. Atorvastatina 20 mg (PFIZER, Cardyl 20 mg), comprimidos recubiertos con película. [22].
2. Atenolol 50 mg (CINFA, Atenolol Cinfa 50 mg), comprimidos [23].
3. Ácido Acetil Salicílico 100 mg (BAYER, Adiro 100mg), comprimidos de liberación retardada con película [24].
4. Pantoprazol 20 mg (NICOMED PHARMA, Pantecta 20 mg), comprimidos gastroresistentes [25].
5. Dutasterida 0,5 mg (GLAXO SMITHKLINE, Avidart 0,5 mg), cápsulas blandas. [26].
6. Paracetamol 650 mg (KERN PHARMA, Paracetamol Kern Pharma 650 mg), comprimidos [27].
7. Hidrocloruro de Tamsulosina 0,4 mg (ASTELLAS PHARMA, Omnic Ocas 0,4 mg), comprimidos de liberación prolongada recubiertos con película [28].

Reenvasado

Para realizar el reenvasado de los medicamentos se utilizó una máquina envasadora de termosellado tipo Lavezzini FAST45 AUTO. El funcionamiento de la máquina es semiautomático (temperatura, vacío y tiempo de sellado regulable). Las características técnicas de la máquina de termosellado son: dimensiones de 47x30x20cm (máximo tamaño de sellado), caudal de vacío de 30 L/min, presión vacío de 80 cm./Hg. (1,06 bar), carcasa de acero inoxidable y bomba de vacío de doble cuerpo en seco.

Los cartuchos empleados se elaboraron con bolsas coextrusionadas de poliamida y polietileno de 90 micras de grosor cuyas dimensiones eran 10x5 cm. El proceso de reenvasado se realizó bajo campana de flujo laminar en una sala del laboratorio con aire filtrado. El personal implicado en el acto fue siempre el mismo, y se comprobó que cumpliera con las recomendaciones descritas en los PNTs de indumentaria (PN/L/PG/002/00) e higiene (PN/L/003/00) antes de iniciar la actividad, descritos en el Formulario Nacional [29].

Antes de comenzar se realizó una limpieza exhaustiva de la máquina. En el área de reenvasado debía disponerse del material necesario, y realizar un reconocimiento del medicamento del envase original para descartar deterioro por humedad, contaminación y otros factores que pudieran afectar a la muestra. El equipo y material necesario para el reenvasado debía utilizarse siguiendo las instrucciones del fabricante.

Se realizó el envasado del tratamiento del anciano polimedcado durante una semana. Para disponer de suficientes muestras este proceso se repitió 40 veces, quedando los cartuchos reenvasados como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de la muestra por cartuchos y días.							
	DIA 1	DIA2	DIA3	DIA 4	DIA5	DIA 6	DIA7
X 40	Cartucho A1	Cartucho B1	Cartucho C1	Cartucho D1	Cartucho E1	Cartucho F1	Cartucho G1
DESAYUNO	Adiro 100 Paracetamol ½ Atenolol 0.5	Adiro 100 Paracetamol ½ Atenolol 0.5	Adiro 100 Paracetamol ½ Atenolol 0.5	Adiro 100 Paracetamol ½ Atenolol 0.5	Adiro 100 Paracetamol ½ Atenolol 0.5	Adiro 100 Paracetamol ½ Atenolol 0.5	Adiro 100 Paracetamol ½ Atenolol 0.5
	Cartucho A2	Cartucho B2	Cartucho C2	Cartucho D2	Cartucho E2	Cartucho F2	Cartucho G2
COMIDA	Paracetamol Omic Ocas Avidart 0.5 Atenolol 0.5	Paracetamol Omic Ocas Avidart 0.5 Atenolol 0.5	Paracetamol Omic Ocas Avidart 0.5 Atenolol 0.5	Paracetamol Omic Ocas Avidart 0.5 Atenolol 0.5	Paracetamol Omic Ocas Avidart 0.5 Atenolol 0.5	Paracetamol Omic Ocas Avidart 0.5 Atenolol 0.5	Paracetamol Omic Ocas Avidart 0.5 Atenolol 0.5
	Cartucho A3	Cartucho B3	Cartucho C3	Cartucho D3	Cartucho E3	Cartucho F3	Cartucho G3
CENA	Paracetamol Cardyl 20 Atenolol 0.5 Pantecta	Paracetamol Cardyl 20 Atenolol 0.5 Pantecta	Paracetamol Cardyl 20 Atenolol 0.5 Pantecta	Paracetamol Cardyl 20 Atenolol 0.5 Pantecta	Paracetamol Cardyl 20 Atenolol 0.5 Pantecta	Paracetamol Cardyl 20 Atenolol 0.5 Pantecta	Paracetamol Cardyl 20 Atenolol 0.5 Pantecta

Una vez reenvasadas las muestras se guardaron en una cámara cerrada con unas condiciones de almacenamiento correspondientes a la "zona II" descrita por la *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registraron of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) [20]. La temperatura era de 25° C y la humedad relativa del 60 %. La cámara se abría 3 veces al día simulando la toma de medicamentos en las fracciones horarias prescritas para su toma.

Diseño experimental

Antes del reenvasado se estudió la estabilidad física de los medicamentos que componían el tratamiento, tomándose los valores obtenidos como punto de referencia. Posteriormente, cada día, después del reenvasado se realizaron los mismos ensayos para la determinación de la estabilidad física a lo largo de una semana.

Estudio de estabilidad física

La estabilidad física de los medicamentos que componían el tratamiento, se evaluó antes y después del reenvasado mediante los métodos especificados en la Real Farmacopea Española y en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), a excepción del ensayo de higroscopicidad que se realizó sólo antes del reenvasado.

1. Higroscopicidad

Se aplica este ensayo según lo descrito en la Real Farmacopea Española [30]. El método proporciona una indicación del grado de higroscopicidad de la sustancia sin ser una verdadera determinación.

Para llevar a cabo el ensayo se utilizó un recipiente de vidrio para pesada de 50 mm de diámetro externo y 15 mm de altura. Se pesó el recipiente y el tapón (m_1). Se introdujo la cantidad de sustancia prescrita para el ensayo en el recipiente y se pesó (m_2). Se colocó el recipiente sin tapón en una cabina climática fijada a 25 ± 1 se y con una humedad relativa del 80 ± 2 por ciento. Se dejó en reposo durante 24 h. Se tapó el recipiente y se procedió a la pesada (m_3). Una vez realizado el ensayo se calculó el aumento de masa en porcentaje utilizando la siguiente expresión:

$$\frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100$$

El resultado se expresó en porcentaje de aumento de masa sobre el control, pudiéndose categorizar de la siguiente forma:

- 1.- delicuescente: es absorbida suficiente agua para que se forme un líquido.
- 2.- muy higroscópica: el aumento de masa es igual o superior al 15 por ciento.
- 3.- higroscópica: el aumento de masa es inferior al 15 por ciento e igual o superior al 2 por ciento.
- 4.- ligeramente higroscópica: el aumento de masa es inferior al 2 por ciento e igual o superior al 0,2 por ciento.

Este ensayo se realizó con todos los medicamentos, y es el único que se realiza antes del proceso de reenvasado.

2. Uniformidad de masa

Se aplica este ensayo según lo descrito en la Real Farmacopea Española [31]. El método proporciona una indicación del grado de uniformidad de masa en un lote de muestras. En el caso del estudio sirvió para realizar la comparación entre la masa *media* de los comprimidos antes y después del reenvasado.

Se pesaron individualmente 20 unidades de las 40 muestras, y se determinó la masa media. La masa individual, de como máximo 2 de las 20 unidades, podía desviarse de la masa media en un porcentaje más elevado que el indicado en la Tabla 2; pero la masa de ninguna unidad puede desviarse en más del doble de este porcentaje.

Forma Farmacéutica	Masa media	Porcentaje de desviación
Comprimidos (sin cubierta y con cubierta pelicular)	<80mg	10
	80-250 mg	7,5
	>250mg	5
Cápsulas	Menos de 300 mg '	10
	300 mg o más	7,5

Este ensayo se realizó con todos los medicamentos antes del reenvasado y, día a día, después del reenvasado.

3. Friabilidad

Se aplica este ensayo según lo descrito en la USP [32]. Sólo está diseñado para aquellos medicamentos cuya forma farmacéutica sea la de comprimidos no recubiertos. El ensayo tiene como objetivo la determinación, en condiciones definidas, de la pérdida de masa de los comprimidos no recubiertos por abrasión o de ruptura bajo el efecto de choques mecánicos o del roce.

El aparato empleado es un Friabilómetro Erweka con un bombo de 20 cm de diámetro externo que presenta 12 paletas o costillas internas de 3,5 cm de longitud.

Se pesaron 10 comprimidos y se introdujeron en el interior del friabilómetro, se mantuvo la muestra durante 4 minutos a 25 rotaciones por minuto. Una vez fuera del aparato se volvieron a pesar los comprimidos.

La friabilidad se expresa como porcentaje de pérdida de masa respecto a la masa inicial. La pérdida de masa máxima que se considera aceptable, para la mayor parte de los productos, es del 1 por ciento de la masa de los comprimidos sometidos al ensayo [32].

Este ensayo se realizó con el Paracetamol y el Atenolol, ya que son los únicos medicamentos con forma farmacéutica que cumplen las especificaciones del ensayo, antes y, cada día, después del reenvasado.

4. Disgregación

Se aplica este ensayo según lo descrito en la Real Farmacopea Española [33]. Este ensayo está destinado a determinar la mayor o menor aptitud de los comprimidos y las cápsulas para disgregarse, en medio líquido en el tiempo prescrito y en las condiciones experimentales que se describen a continuación.

El aparato utilizado fue un equipo Erweka cuya parte principal estaba constituida por un conjunto rígido de *cesta soporte* que alojaba 6 tubos cilíndricos transparentes. Cada uno de estos tubos estaba provisto de un disco de material plástico transparente. En cada uno de los tubos cilíndricos se introdujo un comprimido o cápsula, de tal forma que se analizaba el tiempo de disgregación de 6 muestras del mismo medicamento.

El sistema se introducía en líquido apropiado, para los comprimidos gastrorresistentes ácido clorhídrico 0,1 M, y para el resto de medicamentos agua destilada.

La disgregación se considera terminada cuando:

- a) no queda residuo sobre la rejilla, o
- b) si queda residuo, éste está constituido solamente por una masa blanda que no constituye un núcleo no impregnado palpable, o
- c) no permanecen sobre la rejilla más que fragmentos de recubrimiento (comprimidos) o fragmentos de cubierta (cápsulas) que pueden eventualmente adherirse a la cara inferior del disco en caso de utilización de éste (cápsulas).

Este ensayo se realizó con todos los medicamentos antes del reenvasado y, día a día, después del reenvasado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Respecto a los resultados obtenidos en el ensayo de higroscopicidad, en la Tabla 3 se muestra como todos los medicamentos que componían el tratamiento presentan cierta capacidad higroscópica. Según diversos autores, [1-3, 9] cuando la forma farmacéutica que se va a reenvasar en un sistema de dosificación personalizado es higroscópica el reenvasado no se puede llevar a cabo, ya que puede ser causa de inestabilidad tanto física como química.

Tabla 3.- Porcentaje de higroscopicidad de la muestra y clasificación según la RFE				
	DELICUESCENTE	MUY HIGROSCÓPICA (>15%)	HIGROSCÓPICA (>2%)	LIGERAMENTE HIGROSCÓPICA (<2% Y >0,2%)
Atorvastatina 20 mg		15,96		
Atenolol 50 mg		15,07		
Ácido Acetil Salicílico 100 mg			5,83	
Pantoprazol 20 mg		16,03		
Dutasterida 0,5 mg	LÍQUIDO			
Paracetamol 650 mg		16,33		
Hidrocloruro de Tamsulosina 0,4 mg		15,32		

De hecho Church [1] expone en un estudio realizado con datos aportados diferentes laboratorios farmacéuticos que, según los datos aportados por éstos, no se recomienda bajo ningún concepto reenvasar medicamentos higroscópicos.

En el caso concreto del Ácido Acetil Salicílico la captación de humedad una vez reenvasado puede suponer la hidrólisis del principio activo tal y como se muestra en la Figura 1.

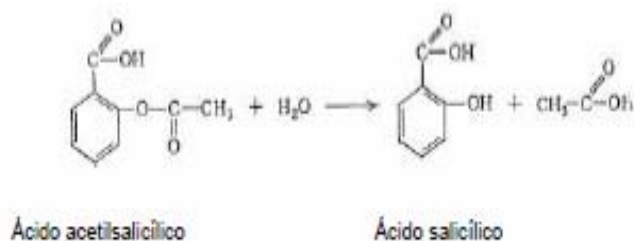


Figura 1.- Hidrólisis del Ácido Acetil Salicílico

En el ensayo de uniformidad de masa se obtuvieron los resultados que se muestran en la Tabla 4. Como se puede observar el porcentaje de desviación respecto a la masa media de las muestras a lo largo de la semana se mantienen dentro de los rangos establecidos por la RFE [34], excepto para el atenolol. Las medidas para éste medicamento muestran que todos los porcentajes de desviación a excepción de uno se salen del rango establecido del 7,5% respecto a la masa media de la muestra. Tomando como referencia la Monografía 2.9.5 de la RFE [31], (la masa individual de como máximo 2 de las 20 unidades puede desviarse de la masa media en un porcentaje más elevado que el indicado) en la Tabla 2 se consideraría que el lote de Atenolol 50 mg después de abrir el reenvasado de los días 1, 2, 3, 5, 6 y 7, no sería apto para el consumo por variación en el peso del comprimido. La variación de masa podría ser futura causa de pérdida de principio activo y por tanto de inestabilidad terapéutica [19].

El ensayo de friabilidad, como se ha mencionado anteriormente, se llevo a cabo sólo con Paracetamol 650 mg y Atenolol 50 mg. En ambos casos el porcentaje de pérdida de masa por abrasión, en la mayoría de los días, superaba el 1% de pérdida de masa respecto a la masa media inicial especificada en la USP [32], tal y como se muestra en las Tabla 5, lo que suponía que en los días donde el ensayo de friabilidad superaba el 1% de pérdida de masa el lote no podría ser apto para la administración al paciente.

Para el ensayo de tiempo de disgregación, tal y como se muestra en las Figuras 1-4, en el caso de algunos medicamentos, existía una correlación negativa, estadísticamente significativa (Atenolol, $r=0,878$; Paracetamol 650 mg, $r=0,975$; Hidrocloruro de Tamsulosina 0,4 mg, $r=0,895$ y Dutasterida 0,5 mg, $r=0,954$) entre los días que había permanecido reenvasado el medicamento y la disminución del tiempo de disgregación.

Figura 1.- Tiempo de Disgregación (min) de comprimidos de Atenolol 50 mg

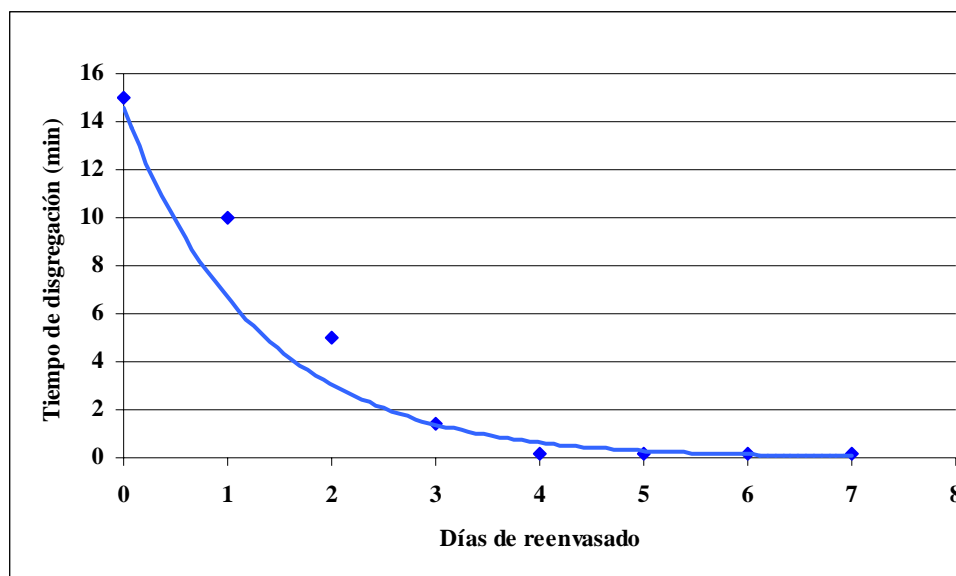


Figura 2.- Tiempo de Disgregación (min) de comprimidos de Paracetamol 650 mg

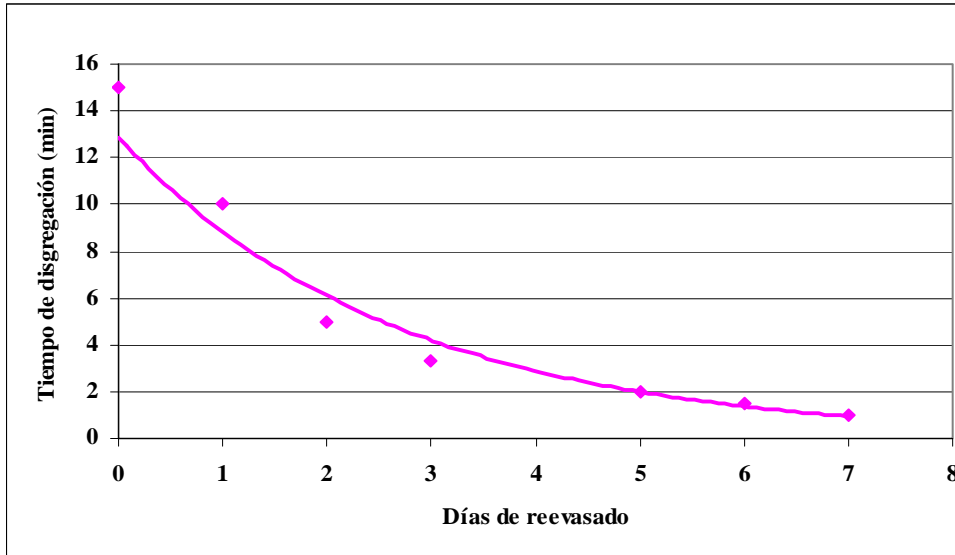


Figura 3.- Tiempo de Disgregación (min) de comprimidos de Hidrocloruro de Tamsulosina 0,4 mg

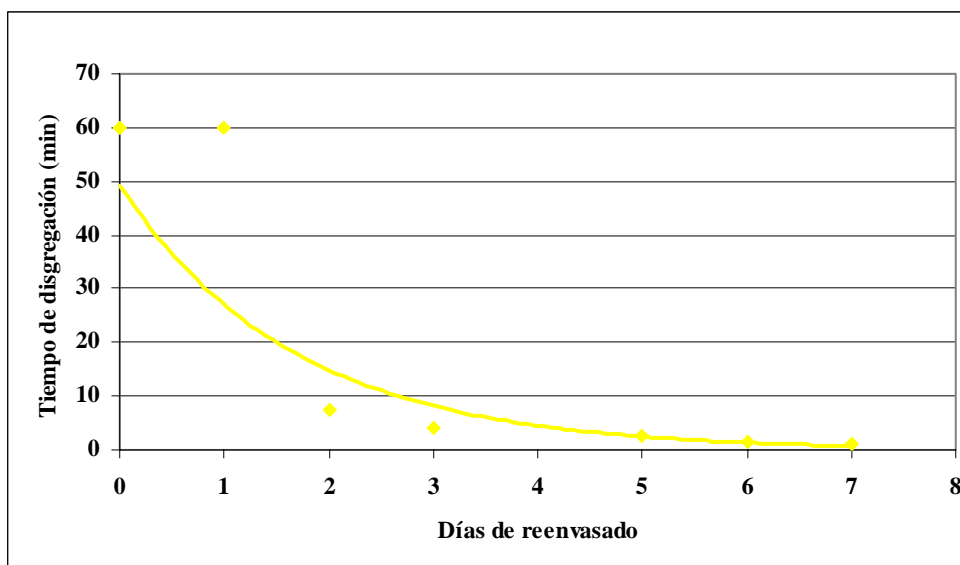
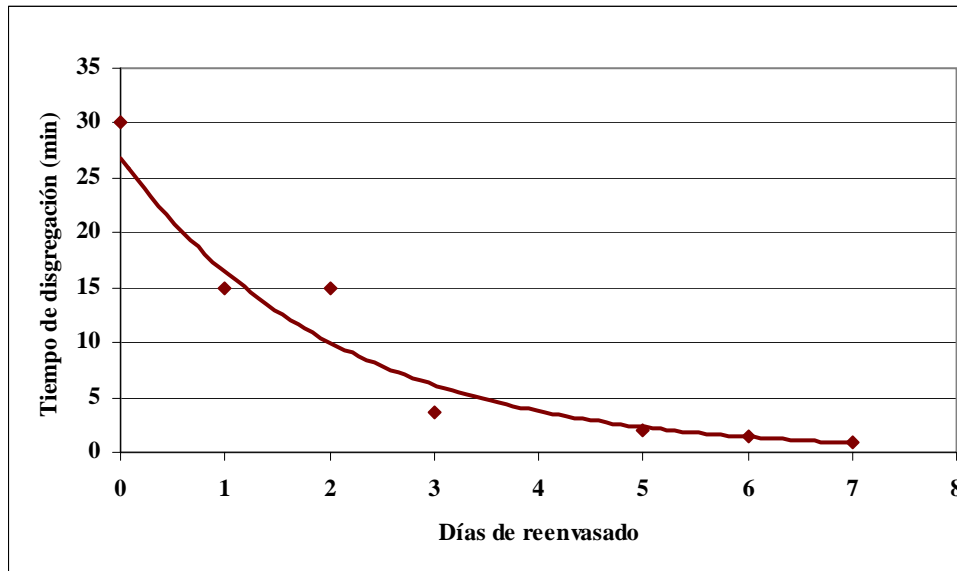


Figura 4.- Tiempo de Disgregación (min) de cápsulas de Dutasterida 0.5 mg



El hecho de que cada día que está reenvasado el medicamento pueda disminuir el tiempo de disgregación supone una posible causa de inestabilidad terapéutica, ya que pueden modificarse los parámetros de biodisponibilidad del principio activo [19].

CONCLUSIONES

Los sistemas de dosificación personalizada podrían, a priori, constituir una herramienta adecuada para conseguir una adherencia al tratamiento por parte de los pacientes polimedcados. Sin embargo, y a la vista de los resultados obtenidos en el estudio, no todos los medicamentos pueden ser reenvasados en dichos sistemas. La estabilidad física de los medicamentos introducidos en los cartuchos termosellados, objeto del estudio, se vio comprometida por uno o varios factores físicos estudiados.

Para poder utilizar el reenvasado de medicamentos en sistemas personalizados de dosificación se deberían tener en cuenta:

- 1. El aumento real y efectivo de la adherencia al tratamiento por parte del paciente.*
- 2. Los factores que pueden modificar la estabilidad física del medicamento (forma farmacéutica, friabilidad, uniformidad de masa, uniformidad de contenido, tiempo de disgregación, higroscopicidad, dureza).*
- 3. Los factores que pueden afectar a la estabilidad química (exposición a la humedad y a la luz)*

En la actualidad existen protocolos de actuación para poder reenvasar en dichos sistemas, pero los avances que se producen día a día hacen necesario un estudio constante de la estabilidad de nuevas formas farmacéuticas reenvasadas, y no sólo de las formas farmacéuticas aisladas, sino de las posibles combinaciones de medicamentos que puedan formar parte de un tratamiento.

Debido a la gran variabilidad en la combinación de tratamientos para los pacientes polimedcados, cada vez que se quisiera realizar un reenvasado en un sistema de dosificación personalizado sería necesario, por parte del farmacéutico, realizar todos y cada uno de los ensayos de estabilidad requeridos para asegurar la eficacia del tratamiento, la estabilidad y la seguridad plena de cada uno de los medicamentos. El éxito del tratamiento sólo se conseguirá si farmacéutico y paciente colaboran íntimamente; el farmacéutico asegurando las especificaciones de calidad existentes de los medicamentos, y el paciente cumpliendo el tratamiento a través de diferentes métodos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado por encargo de la Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles (FEFE) y ha sido posible gracias a su participación y colaboración en el mismo.



Tabla 4.- Resultados del ensayo de uniformidad de masa de cada uno de los medicamentos del tratamiento. Masa media (mg); Porcentaje Desviación (%)

	MUESTRA CONTROL (n=20)	DÍA 1 (n=20)	DÍA 2 (n=20)	DÍA 3 (n=20)	DÍA 4 (n=20)	DÍA 5 (n=20)	DÍA 6 (n=20)	DÍA 7 (n=20)	(A) (%)	(B)
Atorvastatina 20 mg	0,307;0	0,312;1,63	0,316;2,93	0,314;2,28	0,314;2,14	0,309;0,65	0,311;1,30	0,307;0,23	5	0
Atenolol 50 mg	0,109;0	0,083;-23,92	0,126;15,70	0,099;-9,58	0,110;0,45	0,121;10,50	0,098;-10,50	0,094;-14,15	7,5	6
Ácido Acetil Salicílico 100 mg	0,137;0	0,1424;3,94	0,135;-1,46	0,137; 0	0,135;-1,46	0,132;-3,65	0,136;-0,73	0,135;-1,46	7,5	0
Pantoprazol 20 mg	0,106;0	0,107;0,94	0,101;-0,94	0,107;-1,88	0,104;0,94	0,105;-4,72	0,107;0,94	0,106;0	5	0
Dutasterida 0,5 mg	0,627;0	0,617;-1,64	0,631;0,52	0,632;0,68	0,612;-2,50	0,638;1,64	0,634;1,00	0,631;0,63	7,5	0
Paracetamol 650 mg	0,753;0	0,751;-0,26	0,747;-0,79	0,755;0,26	0,744;-1,19	0,753;0	0,758;0,66	0,743;-1,22	7,5	0
Hidrocloruro Tamsulosina 0,4 mg	0,250;0	0,249;-0,64	0,250;-0,04	0,249;-0,64	0,249;-0,64	0,248;-0,04	0,250;-0,64	0,244;-1,04	7,5	0

(A) Porcentaje máximo de desviación de la masa media de la muestra permitido por la RFE [32].

(B) Unidades de la muestra que sobrepasan el porcentaje máximo de desviación de la masa media de la muestra permitido por la RFE [31].

Tabla 5.- Resultados del ensayo friabilidad de 2 de los medicamentos del tratamiento. Porcentaje de pérdida de masa respecto a la inicial (%)

	MUESTRA CONTROL (n=10)	DÍA 1 (n=10)	DÍA 2 (n=10)	DÍA 3 (n=10)	DÍA 4 (n=10)	DÍA 5 (n=10)	DÍA 6 (n=10)	DÍA 7 (n=10)	(A) (%)	(B)
Atenolol 50 mg	0,91	1,02	1,03	1,02	0,90	1,80	1,01	0,91	1	6
Paracetamol 650 mg	0,26	0,14	0,13	1,31	0,8	0,9	1,02	0,26	1	3

(A) Porcentaje máximo de pérdida de masa por friabilidad respecto al inicial permitido por la USP [32].

(B) Unidades de la muestra que sobrepasan el porcentaje de pérdida de masa por friabilidad respecto al inicial permitido por la USP [31].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Church C, Smith J. How stable are medicines moved from original packs into compliance aids? *Pharm J* 2006; 276: 75-81.
- [2] Nunney JM, Rayner DKT. How are multi-compartment compliance aids used in primary care? *Pharm J* 2001; 267: 784-9.
- [3] Walker R. Stability of medicinal products in compliance devices. *Pharm J* 1992; 25: 124-6.
- [4] Ware GJ, Holford NH, Davison JG, Harris RG. Unit-of-issue medicine administration: time and cost-benefits in a geriatric unit. *Aust J Hosp Pharm* 1994; 24(4): 329-32.
- [5] Pharmaceutical Services Negotiating Committee. Accesible en: <http://www.psn.org.uk> (Último acceso 3 de Julio de 2010)
- [6] Glass BD, Haywood A, Llewelyn V, Mangan M. Compliance aids and medicine stability: new evidence of quality assurance. *Current drug safety* 2009; 4: 74-78.
- [7] Gil Guillén V, Molinos Uríen A. Métodos para evaluar el cumplimiento terapéutico. En: *Prevención de la progresión de la enfermedad cardiovascular. Importancia del cumplimiento terapéutico*. Farmacia Comunicación,S.L.: 2006; 41-60.
- [8] Serra-Prat M, Bartolomé M, Fité B, Agustí C. Eficacia de un sistema personalizado de dosificación (SPD) en la mejoría del cumplimiento terapéutico en ancianos polimedcados. *Aten Primaria* 2006; 37(9): 524-526.
- [9] Borrás Vivés R. Sistemas personalizados de dispensación desde la farmacia comunitaria. *Aula de la farmacia* 2005; 20(2): 8-22.
- [10] Estrada M. Pauta posológica y su cumplimiento. *Offarm* 2006; 10(25):96-102.
- [11] Cramer JA. Enhancing patient compliance in the elderly. Role of packaging aids and monitoring. *Drugs Aging* 1998; 12(1): 7-15.
- [12] Kippen S, Fraser M, Ellis J. As time goes by: issues for older people with their medication use. *Australia J Ageing* 2005; 24(2): 103- 107.
- [13] Van Eijken M, Tsang S, Wensing M, de Smet PA, Grol RP. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: A sistematic review of the literature. *Drugs Aging* 2003; 20(3): 229-240.
- [14] Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and lowdensity lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *Jama* 2006; 296(21): 2563-2571.
- [15] The Pharmacy Guild of Australia. Professional Programs and Services: Dose Administration Aids Program .September 2008
- [16] Rees A, Marshall D. The use of monitored dosage system in care homes for adults and 24 hours respite service. Health Guidance for Care Commision Staff. Scottish Commision for the Regulation Care. May 2009.
- [17] Donyai P. Quality of medicines stored together in multi-compartment compliance aids. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2010; 1365: 1-11.
- [18] Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad. 5ª Edición. Madrid. 2005.
- [19] Aulton ME. *Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Ed. Michael E. Aulton. 2ª ed. Madrid: Elsevier, 2004.
- [20] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2): ICH Steering Committee; 2003.
- [21] Banker GS. *Modern pharmaceutics*. Eds. Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes. 4th ed. Nueva York ; Basel (Suiza): Marcel Dekker, 2002
- [22] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Medicamento. Accesible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61717&formato=pdf&formulario=FICHAS>. (Último acceso 12 de Julio de 2010).

- [23] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Medicamento. Accesible en:
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63147&formato=pdf&formulario=FICHAS> (Último acceso 12 de Julio de 2010).
- [24] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Medicamento. Accesible en:
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62828&formato=pdf&formulario=FICHAS> (Último acceso 12 de Julio de 2010).
- [25] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Medicamento. Accesible en:
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62580&formato=pdf&formulario=FICHAS> (Último acceso 12 de Julio de 2010).
- [26] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Medicamento. Accesible en:
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65178&formato=pdf&formulario=FICHAS>
(Último acceso 12 de Julio de 2010).
- [27] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Medicamento. Accesible en:
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65719&formato=pdf&formulario=FICHAS>(Último acceso 12 de Julio de 2010).
- [28] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Medicamento. Accesible en:
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=66678&formato=pdf&formulario=FICHAS> (Último acceso 12 de Julio de 2010).
- [29] Ministerio de Sanidad y Consumo. Formulario Nacional. Publicado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, por mandato de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo: Boletín Oficial del Estado, 2003.
- [30] Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad. 5ª Edición. Monografía 5.11. Madrid. 2005.
- [31] Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad. 5ª Edición. Monografía 2.9.5. Madrid. 2005.
- [32] United States Pharmacopoeia 23. 2008. The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Mack Printing Company, Rockville.
- [33] Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad. 5ª Edición. Monografía 2.9.1. Madrid. 2005.
- [34] Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad. 5ª Edición. Monografía 01/2005-0478. Madrid. 2005.
- [35] Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad. 5ª Edición. Monografía 01/2005-0016. Madrid. 2005.