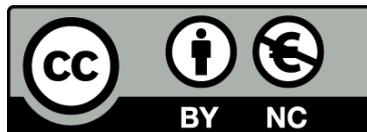




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Los sistemas personalizados de dosificación y su aportación a la seguridad de los pacientes

Hèctor Ruiz Loscertales



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

LOS SISTEMAS PERSONALIZADOS DE DOSIFICACIÓN Y
SU APORTACIÓN A LA SEGURIDAD DE LOS PACIENTES

TESIS DOCTORAL

HÈCTOR RUIZ LOSCERTALES

Barcelona, 2017



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN, DESARROLLO Y CONTROL DE
MEDICAMENTOS

**LOS SISTEMAS PERSONALIZADOS DE DOSIFICACIÓN Y SU
APORTACIÓN A LA SEGURIDAD DE LOS PACIENTES**

Memoria presentada por Hèctor Ruiz Loscertales para optar al título de Doctor por la
Universitat de Barcelona

Los Directores de la Tesis:

Dr. Eduardo L. Mariño Hernández

Dra. M. Pilar Modamio Charles

El Tutor de la Tesis:

El doctorando:

Dr. Eduardo L. Mariño Hernández

Hèctor Ruiz Loscertales

HÈCTOR RUIZ LOSCERTALES, 2017

A mis "hermanos"

David Camacho Marín y Víctor Martínez Carrascoso.

*Pese a que os fuisteis demasiado pronto,
sé que allí donde estéis os sentiréis orgullosos de mí.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sentido agradecimiento:

Al Profesor Eduardo L. Mariño por abrirme la tan pequeña puerta de la investigación y la docencia universitarias, por depositar su confianza en mí para el desarrollo de este proyecto y por sus buenos consejos tanto en el ámbito profesional como humano.

A la Doctora Pilar Modamio, por su ayuda como co-directora de la presente Tesis, por haberme enseñado tanto, por sus siempre acertados consejos y por su esfuerzo incondicional para que todos y cada uno de los proyectos que pasaban por mis manos salieran adelante.

A todos los miembros de la Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia del antiguo Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universitat de Barcelona con los que he compartido momentos. Guardo especial cariño de la Profesora Cecilia Fernández por sus valiosas recomendaciones y su calidad humana. Quiero también agradecer a las estudiantes Sara Ahmad y Stefanie Thalhauser quiénes, a su paso por la Unidad, me ayudaron de una forma u otra en este proyecto.

A la Farmacia Altés (hoy Farmacia Garrido) de Viladecans, porque me permitió desarrollar mi profesión de farmacéutico comunitario de forma paralela a mis estudios de doctorado. Donde otros me hubiesen puesto piedras, vosotros me allanasteis el camino. Siempre recordaré vuestra comprensión y flexibilidad.

Gracias a los amigos a los que he robado horas de compañía. Nombraros a todos sería muy extenso y podría cometer la injusticia de olvidarme de alguno de vosotros.

Y por último quiero agradecer a toda mi familia. En especial a mi padre José Antonio, a mi madre M^a Isabel y a mi hermana Andrea. Sentiros cerca y confiar en mí siempre ha sido un apoyo. Pero sobre todo a ti Rebeca, mi mejor compañera de viaje tanto en los buenos como en los malos momentos. Gracias por ser mi motor desde el primer día. Sin ti no lo hubiese conseguido.

ÍNDICE

INDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	3
ÍNDICE GENERAL.....	7
ÍNDICE DE FIGURAS.....	10
ÍNDICE DE TABLAS.....	11
ABREVIACIONES.....	13
PRÓLOGO.....	17
1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1. Adherencia terapéutica.....	21
1.1.1. Factores que influyen en la adherencia.....	25
1.1.1.1. Relacionados con el paciente.....	25
1.1.1.2. Características del entorno familiar y social.....	25
1.1.1.3. Relacionados con la enfermedad.....	26
1.1.1.4. Relacionados con el fármaco/medicamento y el régimen terapéutico.....	26
1.1.1.5. Relacionados con el profesional sanitario.....	27
1.1.1.6. Características de la estructura sanitaria.....	27
1.1.2. Métodos para valorar la adherencia.....	27
1.1.2.1. Métodos directos.....	27
1.1.2.2. Métodos indirectos.....	28
1.1.2.2.1. Entrevista clínica.....	28
1.1.2.2.2. Medición de recuento de comprimidos.....	30
1.1.2.2.3. Control de la retirada de recetas/dispensaciones.....	31
1.1.2.2.4. Valoración de asistencia a las citas programadas.....	31

1.1.2.2.5. Evaluación de los resultados terapéuticos esperados.....	31
1.1.3. Estrategias para mejorar la adherencia.....	32
1.1.3.1. Conductuales.....	32
1.1.3.2. Técnicas.....	33
1.1.3.3. Educativas.....	33
1.1.3.4. De apoyo social y familiar.....	33
1.1.3.5. Dirigidas al profesional sanitario, la administración y la industria farmacéutica.....	34
1.2. Sistemas de re-acondicionado (SRA).....	34
1.2.1. Tipos de sistemas de re-acondicionado.....	38
1.2.1.1. Sistemas multi-compartimentales (SMC) de plástico.....	38
1.2.1.2. Sistemas personalizados de dosificación (SPD).....	39
1.2.1.3. SRA automatizados.....	44
1.3. Los SPD en nuestro entorno.....	45
1.3.1. Guía de SFT con SPD.....	47
1.4. Propiedades barrera de los SPD.....	54
1.4.1. Materiales.....	54
1.4.2. Test de permeabilidad a la humedad.....	56
1.5. Estabilidad de un medicamento.....	56
1.5.1. Estabilidad química.....	57
1.5.2. Estabilidad física.....	61
1.5.3. Guías para los ensayos de estabilidad.....	61
1.5.4. ICH Q1A (R2).....	63
1.5.4.1. Estabilidad para un medicamento.....	64
1.6. Estabilidad de medicamentos re-acondicionados en SPDs.....	69

1.6.1. Guías.....	70
1.6.2. Bases de datos.....	71
1.6.3. Estudios formales de estabilidad en SPD	73
1.7. Omeprazol	74
1.7.1. Omeprazol y adherencia	76
1.7.2. Omeprazol y estabilidad potencial en SPD	77
1.8. Enalapril	79
1.8.1. Enalapril y adherencia	80
1.8.2. Enalapril y estabilidad potencial en SPD	82
1.9. Lamotrigina	83
1.9.1. Lamotrigina y adherencia	85
1.9.2. Lamotrigina y estabilidad potencial en SPD	87
2. OBJETIVOS	89
3. RESULTADOS	93
3.1. Primer artículo	95
3.2. Segundo artículo	103
3.3. Tercer artículo	109
3.4. Cuarto artículo	117
3.5. Comunicaciones a congresos	127
4. DISCUSIÓN	129
5. CONCLUSIONES	141
6. ANEXOS	145
7. BIBLIOGRAFÍA	163

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Impacto de (A) régimen de medicación complejo, (B) introducción de un sistema de re-acondicionado.....	36
Figura 2: Ejemplos de SMC de plástico	38
Figura 3: Ejemplo de SPD de tipo blíster (Anota®).....	40
Figura 4: Ejemplo de (A) Sistema SPD en bolsas y (B) contenedor dispensador de bolsas (HD Medi B.V.).....	42
Figura 5. Ejemplo de maquina re-acondicionadora automatizada de SPD tipo bolsas (MDM 3 series & Winder. Global Factories B.V.).....	42
Figura 6. Ejemplo de sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias (Dosiroller®)	43
Figura 7: Ejemplo de sistema electrónico para monitorizar la adherencia con SPD de tipo blíster	45
Figura 8: Ejemplo de etiqueta (A) anterior y (B) posterior de un SPD.....	53
Figura 9. Presentación esquemática de las partes de un SPD tipo blíster	54
Figura 10. Ejemplos de los principales grupos químicos susceptibles de hidrólisis	57
Figura 11: Leyenda de recomendaciones generales del UKMi, sobre la idoneidad de re-acondicionar medicamentos en SPD	72
Figura 12. Consumo de IBP en España durante el periodo 2000-2012	77
Figura 13. Consumo de los principales principios activos antiepilépticos en España en 2006.....	86

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales predictores de la falta de adherencia.....	32
Tabla 2. Limitaciones de los SRA.....	37
Tabla 3. Códigos y títulos usados en las Guías ICH.	62
Tabla 4. Zonas climáticas	64
Tabla 5. Estabilidad para un medicamento. Caso General	68
Tabla 6. Diferencias entre las principales guías para elaboración de SPDs en base a las características del SPD y el periodo máximo de re- acondicionado.....	71
Tabla 7. Estudios formales de estabilidad de medicamentos en SRA.....	73
Tabla 8. Indicaciones y posología (en adultos) de omeprazol.....	75
Tabla 9. Presentaciones de omeprazol en España	76
Tabla 10. Información sobre estabilidad de omeprazol cápsulas re- acondicionado en SPD.....	78
Tabla 11. Indicaciones y posología (en adultos) de enalapril.....	80
Tabla 12. Presentaciones de enalapril en España	80
Tabla 13. Información sobre estabilidad de enalapril maleato comprimidos re-acondicionado en SPD	83
Tabla 14. Indicaciones y posología (en adultos) de lamotrigina.	84
Tabla 15. Presentaciones de lamotrigina en España.....	85
Tabla 16. Información sobre estabilidad de lamotrigina CMD re- acondicionada en SPD	88

ABREVIACIONES

AEMPS	Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios
AAS	Ácido acetilsalicílico
AINE	Anti-inflamatorios no esteroideos
CE	Comunidad Europea
CGCOF	Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
CIMA	Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS
CMD	Comprimidos masticables/dispersables
COF	Colegio Oficial de Farmacéuticos
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products (ingl.)
DHD	Dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día
EMA	European Medicines Agency (ingl.)
EUA	Estados Unidos de América
HR	Humedad relativa
HTA	Hipertensión arterial
IBP	Inhibidor de la bomba de protones
ICH	International Conference on Harmonization (ingl.)
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
MEMS	Medication Event Monitoring System (ingl.)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (ingl.)
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia (ingl.)
PNT	Procedimiento normalizado de trabajo

PRM	Problemas relacionados con los medicamentos
PVC	Polyvinyl chloride (ingl.)
RNM	Resultados negativos asociados a la medicación
SEFIG	Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica
SFT	Seguimiento farmacoterapéutico
SMC	Sistemas multi-compartmentales
SPD	Sistemas personalizados de dosificación
SPFA	Servicio profesional farmacéutico asistencial
SPS	Specialist Pharmacy Service (ingl.)
SRA	Sistemas de re-acondicionado.
TB	Trastorno bipolar
UK	United Kingdom (ingl.)
UKMi	United Kingdom Medicines Information (ingl.)
USP	United States Pharmacopoeia (ingl.)

PRÓLOGO

Los Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) son un sistema de re-acondicionado donde un profesional sanitario, habitualmente el farmacéutico, organiza los medicamentos de forma farmacéutica sólida que toma un determinado paciente durante una semana, siguiendo la pauta prescrita. El uso de los SPD está incluido en las prácticas y políticas de salud de diferentes países con el objetivo de facilitar la administración de los medicamentos por parte de los pacientes y, por lo tanto, aumentar la adherencia a los tratamientos. En España, el Real Decreto Ley 9/2011, autorizó legalmente a los farmacéuticos para la preparación de SPDs a los pacientes que lo necesiten, cita textual: *“En las oficinas de farmacia, los farmacéuticos, como responsables de la dispensación de medicamentos a los ciudadanos, velarán por el cumplimiento de las pautas establecidas por el médico responsable del paciente en la prescripción, y cooperarán con él en el seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de atención farmacéutica, contribuyendo a asegurar su eficacia y seguridad. Asimismo participarán en la realización del conjunto de actividades destinadas a la utilización racional de los medicamentos, en particular a través de la dispensación informada al paciente. Una vez dispensado el medicamento podrán facilitar sistemas personalizados de dosificación a los pacientes que los soliciten, en orden a mejorar el cumplimiento terapéutico, en los tratamientos y con las condiciones y requisitos que establezcan las administraciones sanitarias competentes”*. A día de hoy, sin embargo, son aún escasos los estudios que aportan información sobre las características del blíster y/o del sistema de cerrado.

El acondicionamiento de medicamentos en dispositivos tipo SPD implica extraerlos del envase o acondicionamiento primario, lo que anula la garantía de estabilidad establecida por los laboratorios fabricantes. Existen pocos datos sobre la estabilidad de los medicamentos en este tipo de dispositivos, constituyéndose en un tema de investigación prioritario y de interés en cuanto a la seguridad del paciente, ya que son muchos los medicamentos potencialmente inestables y potencialmente utilizables en SPDs para los que no existe información contrastada.

La presente Tesis se presenta como un compendio de 4 artículos publicados en revistas indexadas. En la primera publicación, se evalúa las características de transmisión de vapor de humedad de uno de los SPD más comúnmente usados en España, para conocer si éste cumple o no con los requisitos establecidos para este tipo de envases. La permeabilidad a la humedad es una de las principales características a

tener en cuenta, ya que la humedad ambiental es uno de los factores más importantes que pueden modificar la estabilidad de los medicamentos.

En las siguientes publicaciones se informa sobre la estabilidad de 3 medicamentos re-acondicionados en el SPD previamente estudiado, durante un tiempo muy superior al previsto para el uso de estos dispositivos y sometido a condiciones de temperatura y humedad controladas, correspondientes a las Zonas Climáticas I/II ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$). Estos artículos son los primeros estudios realizados y publicados acerca de la estabilidad a largo plazo en SPD de *omeprazol cápsulas*, *enalapril comprimidos* y *lamotrigina comprimidos dispersables/masticables* a nivel estatal, los cuales, debido a alguna de sus características físico-químicas, no se recomienda su uso en este tipo de dispositivos.

Además de tomar como eje central los resultados obtenidos a través de los estudios específicos reflejados en los 4 artículos citados, la revisión bibliográfica realizada para su correcto desarrollo y difusión, permitió obtener y reflejar en esta Tesis una visión general sobre la seguridad del paciente relacionada con los SPD, a través de recomendaciones sobre el servicio profesional farmacéutico asistencial con SPD.

I. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ADHERENCIA TERAPÉUTICA.

La autorización de un nuevo medicamento es el resultado final de un proceso de investigación largo y costoso que asegura la eficacia y seguridad en las condiciones que recoge la ficha técnica presentada a las autoridades competentes, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a nivel estatal, y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a nivel de la Comunidad Europea (CE). La utilización de los medicamentos en condiciones de práctica clínica real, diferentes a las condiciones controladas de los ensayos clínicos, hace que puedan tener una efectividad y/o seguridad diferente a las esperadas.^{1,2}

Uno de los principales motivos que influyen en la eficacia y seguridad del tratamiento, es el cumplimiento por parte del paciente. Hipócrates, considerado el padre de la medicina, ya vaticinaba como un problema el incumplimiento terapéutico cuando advertía a sus discípulos del hecho que cuando un paciente afirmaba cumplir lo que se le había indicado, habitualmente no manifestaba la verdad.³ En el año 1976, basado en el mismo concepto, Haynes *et al*⁴ propusieron la definición del término «cumplimiento» como *el grado en el cual la conducta del paciente, en relación con la toma de la medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación del estilo de vida, coinciden con la prescripción*. Sin embargo, con el paso de los años, este término se ha puesto en duda, al relacionarse con connotaciones paternalistas, implicando un rol pasivo por parte del paciente sobre su tratamiento que se limita a tomar el medicamento tal y como se lo han prescrito, culpabilizándole de no conseguir el éxito terapéutico como consecuencia de no seguir las instrucciones médicas.⁵

Dicha falta de colaboración del paciente, relegó el término cumplimiento a un segundo plano, y pese a que continúe utilizándose hoy en día, éste evolucionó hacia otro concepto, donde profesional sanitario y paciente participan conjuntamente en los objetivos de la medicación.^{5,6} Así, el término «adherencia», surge para resaltar tanto la participación activa del paciente como la responsabilidad del médico para crear un clima de diálogo que facilite la toma de decisiones compartidas, abarcando numerosos comportamientos relacionados con la salud que sobrepasan el hecho de tomar los medicamentos según lo prescrito.⁷

Son muchos los pacientes que abandonan su medicación en los primeros meses tras el inicio del tratamiento, a menudo sin informar a su prescriptor. Además, también son muchos los que pese a continuar con su medicación no lo hacen de forma sistemática según lo prescrito. Como resultado, no es extraño que la tasa de adherencia promedio ronde el 50% sin mostrar evidencia de mejora sustancial en los últimos 50 años.²

Una baja adherencia al tratamiento, lleva consigo importantes repercusiones sanitarias y económicas, tales como una disminución de la efectividad del medicamento, un empeoramiento o complicaciones de la enfermedad, incremento de las visitas a los centros de atención primaria así como a los servicios de urgencias, con el consiguiente aumento de los ingresos hospitalarios, incremento de pruebas diagnósticas adicionales, disminución de la calidad de vida e incluso un aumento del riesgo de muerte.^{1, 8, 9}

Por lo tanto, se puede asegurar que estamos frente a un problema de salud pública de primera magnitud cuya intervención debería considerarse prioritaria para mejorar los resultados de salud de los pacientes, primeramente gracias a un uso más correcto de los medicamentos, pero también a través de un comportamiento general asociado a un estilo de vida más saludable.²

Las tasas de adherencia para cada uno de los pacientes se calculan normalmente como el porcentaje de dosis prescritas de la medicación, tomadas correctamente por el paciente durante un período determinado. Algunos investigadores han refinado aún más la definición de adherencia para incluir datos sobre la toma de dosis (tomando el número prescrito de unidades cada día) y el momento de las dosis (tomar las unidades dentro de un período prescrito).⁶ Pese a que a menudo los datos de adherencia se muestran como una variable binaria (adherencia/no adherencia) esta puede variar a lo largo de un rango de entre 0% y más del 100%, ya que los pacientes también pueden tomar más cantidad de la medicación prescrita. Así, cuando el método utilizado permite una valoración cuantitativa, se considera cumplidor si se toma el 100% de la dosis recomendada; aunque se admiten variaciones, como observar una adherencia al tratamiento por encima del 75-80%, o bien dentro del intervalo entre el 80 y el 110% de la dosis prescrita, considerándose en estos casos incumplidores a los que toman dosis por debajo del valor inferior del intervalo e hipercumplidores a los que toman por encima del valor superior.^{7, 9}

1.1.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA.

Hay muchas causas que pueden derivar en una falta de adherencia al tratamiento, pero de forma general, pueden dividirse en dos categorías: intencionada y no intencionada. La falta de adherencia no intencionada ocurre cuando el paciente quiere seguir el tratamiento acordado, pero no lo consigue debido a barreras que están fuera de su control. Entre ellas se incluyen dificultades en la comprensión de las instrucciones, problemas con el uso de los medicamentos, incapacidad para pagarlos, o simplemente, olvidos por fallas de memoria. La falta de adherencia intencionada ocurre cuando el paciente decide no seguir las recomendaciones de uso del tratamiento. Esto se entiende mejor en términos de las creencias y preferencias que influyen en las percepciones de la persona sobre el tratamiento y su motivación para comenzar y/o continuar con él.^{7, 10}

La falta de adherencia, intencionada o no, es un problema complejo, influido por múltiples factores. Para abordarlo, es importante identificar cuáles son estos factores, de tal manera que permita diseñar estrategias individuales que corrijan y prevengan sus graves consecuencias. Los principales factores se resumen a continuación:^{5, 6, 10-12}

1.1.1.1. Relacionados con el paciente:

La edad, el entorno cultural y social del paciente, el nivel de educación, así como su personalidad, condicionan el resultado del tratamiento. Para entender la adherencia al tratamiento es necesario considerar los factores perceptivos (por ejemplo, creencias y preferencias) que influyen en la motivación para iniciar y/o continuar con el tratamiento, así como los factores prácticos que influyen en la capacidad de los pacientes para adherirse al tratamiento acordado. Se incluyen en este grupo el olvido, uno de los principales factores de falta de adherencia, y el acceso a la medicación. Son especialmente vulnerables las poblaciones anciana e infantil, donde aspectos como la seguridad o la simplificación de los regímenes terapéuticos son clave.

1.1.1.2. Características del entorno familiar y social:

El entorno familiar, especialmente en las edades extremas (ancianos y niños) y social (cultura, normas sociales y de conducta) pueden tener una gran influencia en el grado de cumplimiento. Factores como la soledad, la escasa

supervisión, los problemas de comunicación interfamiliares o sociales así como el conflicto entre las normas familiares/sociales y la conducta a seguir, son ejemplo de ello.

1.1.1.3. Relacionados con la enfermedad:

Tal y como se ha comentado anteriormente, las enfermedades crónicas presentan mayores tasas de falta de adherencia que las enfermedades agudas. Así, parece aceptarse que cuanto mayor es la sintomatología de la enfermedad, mayor es la adherencia, no dependiendo tanto de la gravedad de la patología sino de la percepción subjetiva que el paciente tenga de esta. Algunas características específicas relacionadas con determinadas patologías dificultan la correcta adherencia al tratamiento. Un ejemplo claro es la depresión, o la existencia de trastornos cognitivos como en la enfermedad de Alzheimer.

1.1.1.4. Relacionados con el fármaco/medicamento y el régimen terapéutico:

Incluye la interrupción del tratamiento debido a los efectos adversos del fármaco, otra de las causas más comunes de falta de adherencia, las características del principio activo (la farmacocinética y la farmacodinamia, entre otros) y del medicamento, como la forma farmacéutica y las características organolépticas. Es frecuente que el paciente abandone el tratamiento si no observa un resultado beneficioso a corto plazo. La falta de unas pautas comunes para homogeneizar los atributos físicos (color, forma, acondicionamiento, etc.) de los equivalentes genéricos, denominado bioinapariencia, puede dificultar la identificación de los medicamentos cuando se produce una sustitución entre ellos, y por lo tanto, afectar negativamente a la adherencia al tratamiento.¹³ También afectan al número de medicamentos prescritos, el número de tomas al día así como la duración y complejidad del tratamiento ya que cuando éstos aumentan también lo hace el riesgo de falta de adherencia. La disminución de los medicamentos financiados públicamente así como el aumento en el copago de estos, origina un incremento en el coste del medicamento para el paciente que puede constituir una barrera para la adherencia al tratamiento.

1.1.1.5. Relacionados con el profesional sanitario:

Se considera que la confianza, continuidad, accesibilidad, flexibilidad y confidencialidad son factores que influyen positivamente en la relación paciente - profesional sanitario y por lo tanto en la adherencia al tratamiento. Sin embargo, una mala comunicación entre ambos, debido entre otros motivos, a la falta de tiempo o empatía, supone una barrera importante para el uso efectivo de los medicamentos. Una correcta comunicación del profesional sanitario no solo consiste en aportar información clave durante la prescripción/dispensación de un medicamento sino que también debe proporcionar apoyo conductual para la consecución de los objetivos terapéuticos.

1.1.1.6. Características de las estructura sanitaria:

Los largos tiempos de espera, la burocracia asistencial, los cambios de médico que atiende al enfermo, las largas distancias y la dificultad de acceso a los centros sanitarios, los errores de conciliación de la medicación después de una transición asistencial, etc. son factores, que desmotivan al paciente y no favorecen la adherencia al tratamiento.

1.1.2. MÉTODOS PARA VALORAR LA ADHERENCIA.

La medición de la adherencia en la práctica clínica cuenta con numerosas dificultades que hacen que sea una tarea difícil de llevar a cabo. Actualmente existen diversos métodos para este propósito, pero ninguno de ellos se considera de referencia absoluta debido a que todos tienen sus limitaciones en sus aplicaciones y posibilidades de error.^{5, 6} La solución recomendada para realizar una aproximación más exacta es el uso simultáneo de, por lo menos, dos métodos, con el objetivo de que se complementen.¹⁴ De forma general los métodos disponibles se clasifican en métodos directos e indirectos:^{5, 6, 12, 15, 16}

1.1.2.1. Métodos directos:

Son métodos que se basan en la cuantificación de fármaco presente en muestras biológicas. Entre ellos se encuentran:

- Monitorización de las concentraciones de los fármacos en sangre.

- Medición de la excreción en orina de uno o varios fármacos o sus metabolitos.
- Empleo de marcadores asociados al fármaco.
- Medición de concentraciones de fármaco en saliva.
- Mediciones de concentraciones de fármaco en otros fluidos biológicos.

Suelen ser métodos más precisos pero tienen el inconveniente de ser caros al requerir de técnicas y métodos específicos que hace que sean poco aplicables en el ámbito comunitario o primario y que su utilización se restringe casi exclusivamente al ámbito hospitalario. Piñeiro *et al*¹⁷ los definen como objetivos, específicos, fiables, costosos, complejos, limitados a ciertos fármacos, exactos y útiles en ensayos clínicos.

1.1.2.2. Métodos indirectos:

Son los métodos más utilizados, aunque tienen la desventaja de ser poco objetivos, ya que la información suele provenir del propio enfermo. Piñeiro *et al*¹⁷ los caracteriza como inespecíficos, objetivos, válidos para cualquier tipo de fármaco y tienden, en general, a sobreestimar la adherencia al tratamiento. La ventaja que presentan es que sirven para valorar la adherencia al tratamiento en condiciones reales de práctica clínica y por lo tanto extrapolables a la farmacia comunitaria, donde el farmacéutico comunitario debería integrarlos en su actividad clínica habitual.¹¹ Los más comúnmente usados son:

1.1.2.2.1. Entrevista clínica:

Se basan en preguntar directamente al paciente sobre su adherencia. Se valora el grado de adherencia a través de las respuestas a unas preguntas previamente definidas y aplicadas durante la entrevista clínica. Son métodos muy fiables siempre y cuando el paciente reconozca ser no adherente, ya que entonces presentan un alto valor predictivo positivo. Entre los factores limitantes encontramos la pericia del entrevistador, disponer del tiempo suficiente para una intervención eficaz así como la adaptación al nivel lingüístico del paciente. Entre los test más habituales se encuentran:

Test de Morisky-Green-Levine:

Originalmente desarrollado para valorar la adherencia al tratamiento antihipertensivo,¹⁸ aunque desde entonces se ha utilizado para valorar la adherencia a multitud de patologías. Está validado para la población española.¹⁹

Valora si el paciente adopta actitudes correctas en relación con la terapéutica y se asume que si las actitudes son incorrectas el paciente es no adherente. Se basa en 4 preguntas:

¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?

¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?

Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?

Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?

Para considerar una buena adherencia, la respuesta de todas las preguntas debe ser adecuada (no, sí, no, no). Presenta la ventaja de que, en función de las respuestas incorrectas, nos puede proporcionar información sobre las causas de la no adherencia.

Test de Haynes-Sackett:

También denominado cuestionario de «cumplimiento autocomunicado». Consiste en realizar al paciente la siguiente pregunta:

La mayoría de la gente tiene dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos?

Si la respuesta es afirmativa se solicita al paciente el número medio de comprimidos olvidados en un periodo de tiempo (por ejemplo los últimos siete días o el último mes) y se determina el porcentaje con respecto al número de comprimidos indicado. Se considera buena adherencia en aquel paciente que declara haber tomado una cantidad de comprimidos comprendida entre el 80% y 110% de los prescritos.

Test de la comprobación fingida:

También denominado «bogus pipeline». Consiste en solicitar al paciente una muestra de orina, indicándole que es para detectar en ella la concentración del fármaco tomado. Si el paciente se resiste u ofrece dificultades para proporcionar la muestra de orina, o directamente declara que no toma los medicamentos, estamos ante un paciente no adherente. Si el paciente accede, se le preguntará que concentración de fármaco contendrá la muestra. Si la respuesta es -mucho-, el investigador se encuentra ante un paciente adherente, mientras que si la respuesta es -poco o nada-, puede que estemos frente a un paciente que no toma la medicación tal y como se le ha prescrito.

1.1.2.2.2. Medición de recuento de comprimidos:

Recuento de comprimidos:

Consiste en contar la medicación restante en un determinado envase, considerando el tiempo transcurrido desde la fecha de dispensación hasta la fecha de recuento. El cálculo se realiza a través de la fórmula:

$$\frac{N^{\circ} \text{ total de comprimidos administrados}}{N^{\circ} \text{ de comprimidos que debían haberse administrado}} \times 100$$

obteniendo así el porcentaje de adherencia terapéutica. Es un método objetivo, cuantificable y sencillo, cuyo mayor inconveniente es que puede ser fácilmente alterado por el paciente.

Sistemas electrónicos de monitorización de eventos asociados a la medicación (Medication Event Monitoring System -MEMS-):

Existe la posibilidad de realizar el recuento de comprimidos a través de MEMS, los cuales utilizan un registro informatizado a través de un microchip colocado en el tapón de cierre del envase que, mediante control automático de la apertura, produce un registro de la hora y fecha en que se abre el envase y, por tanto,

cuantifica la falta de adherencia sobre un patrón horario. Su mayor inconveniente es el precio.

1.1.2.2.3. Control de la retirada de recetas/dispensaciones:

Es una manera sencilla de obtener información sobre la adherencia al tratamiento, comúnmente realizado desde la farmacia. La actual informatización de la farmacia comunitaria, especialmente con la entrada de la receta electrónica, facilita el registro por paciente y por lo tanto la detección de pacientes no adherentes. Pese a que la información no proviene directamente del paciente, cabe la posibilidad de que la retirada de una prescripción no corresponda con la toma del medicamento.

1.1.2.2.4. Valoración de asistencia a las citas programadas:

Se basa en la estimación de que el paciente que no acude a las citas programadas, raramente cumple con cualquier otra indicación o recomendación por parte del prescriptor. Aun así, no se asume que todos los pacientes que si acuden sean adherentes, ni que los que si acuden sean siempre no adherentes. Se considera una correcta adherencia una asistencia situada entre el 80-100% de las visitas programadas en los últimos 6 meses.

1.1.2.2.5. Evaluación de los resultados terapéuticos esperados:

Método basado en los resultados de la terapia para controlar la enfermedad, tales como tensión arterial, glucemia, ritmo cardíaco, etc., ya que pueden denotar una correcta adherencia, debido a la relación directa entre adherencia y efectividad terapéutica. Muchos de ellos son fácilmente medibles, pero se debe tener en cuenta qué otros factores, además de la medicación, pueden influir sobre ellos.

Siguiendo las recomendaciones sobre adherencia a los tratamientos de la guía *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de Reino Unido (UK),¹⁰

dicha adherencia debería evaluarse de manera rutinaria cada vez que se prescriba, dispense o revise la medicación. Aun así, en la práctica clínica diaria, resulta prácticamente imposible evaluar la adherencia en todos los pacientes, siendo más realista centrarse en aquellos que tienen un mayor riesgo de falta de adherencia. De entre todos los factores que influyen sobre la adherencia, anteriormente citados, algunos se han identificado como clave y por lo tanto se pueden utilizar como predictores de una baja adherencia a la medicación (**Tabla 1**).⁶

Tabla 1. Principales predictores de la falta de adherencia.

PREDICTORES	ESTUDIO
Complejidad del tratamiento.	Ammassari <i>et al.</i> ²⁰
Efectos adversos de la medicación.	Van Servellen <i>et al.</i> ²¹
Inadecuada relación médico-paciente.	Okuno <i>et al.</i> ²² , Lacro <i>et al.</i> ²³
Enfermedad asintomática.	Sewitch <i>et al.</i> ²⁴
Seguimiento inadecuado o ausencia de plan terapéutico al alta.	Sewitch <i>et al.</i> ²⁴ , Lacro <i>et al.</i> ²³
Inasistencia a las citas programadas.	Van Servellen <i>et al.</i> ²¹ , Farley <i>et al.</i> ²⁵
Falta de confianza en el beneficio del tratamiento por parte del paciente.	Okuno <i>et al.</i> ²² , Lacro <i>et al.</i> ²³
Falta de conocimiento de la enfermedad por parte del paciente.	Lacro <i>et al.</i> ²³ , Perkins ²⁶
Deterioro cognitivo.	Stilley <i>et al.</i> ²⁷ , Okuno <i>et al.</i> ²²
Presencia de problemas psicológicos, particularmente depresión.	Van Servellen <i>et al.</i> ²¹ , Ammassari <i>et al.</i> ²⁰ , Stilley <i>et al.</i> ²⁷
Dificultades para acceder a la asistencia o a los medicamentos.	Van Servellen <i>et al.</i> ²¹ , Perkins ²⁶
Coste de la medicación.	Balkrishnan ²⁸ , Ellis <i>et al.</i> ²⁹

1.1.3. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA.

El desarrollo de estrategias para mejorar la adherencia es un proceso complejo que depende del tipo de tratamiento, de la enfermedad del paciente, y está condicionado por las causas reales que lo motivan.⁷ Los métodos usados para mejorar la adherencia se pueden agrupar, de manera general, en las siguientes categorías:^{2, 5, 6}

1.1.3.1. Conductuales:

Son las estrategias más comunes. Se basan en el desarrollo de habilidades en el paciente para mantener una correcta adherencia al tratamiento. Especialmente útiles

en casos de olvido o falta de motivación. Es frecuente el uso de herramientas para su consecución, tales como: recordatorios telefónicos, calendarios, pictogramas, sistemas de re-acondicionado (SRA) y más recientemente el uso de nuevas tecnologías como el uso de mensajes de texto a través del teléfono móvil, aplicaciones para Smartphone o soporte al tratamiento a través de Internet.

1.1.3.2. Técnicas:

Normalmente van dirigidas a reducir la complejidad de la medicación, en situaciones como politerapia y/o pautas posológicas complejas. La simplificación del régimen posológico es probablemente una de las intervenciones con mayores evidencias de utilidad. Una revisión sistemática³⁰ que incluyó 20 ensayos clínicos controlados prospectivos concluyó que disminuir la frecuencia de dosificación en pacientes con enfermedades crónicas mejora la adherencia, siendo esta mayor en pautas de una vez al día frente a dos y tres veces al día. Para ello se recomienda la adecuación de las formas farmacéuticas, como el uso de formulaciones de liberación controlada o fármacos en combinación a dosis fijas.

1.1.3.3. Educativas:

Basadas en aproximaciones formativas que favorezcan que el paciente adopte voluntariamente una actitud positiva frente a la medicación, mediante el aumento en el conocimiento de su enfermedad, tratamiento y la importancia de mantener una buena adherencia a éste.

1.1.3.4. De apoyo social y familiar:

Dirigidas a mejorar la adherencia a través de un buen soporte social (programas de ayuda domiciliaria, ayudas para el pago de la medicación, etc.) y la implicación de la familia y amigos en el control de la enfermedad, en aquellos pacientes que lo necesiten.

1.1.3.5. Dirigidas al profesional sanitario, la administración y la industria farmacéutica:

Tienen como objetivo ayudar al profesional sanitario a mejorar la adherencia del paciente mediante programas educacionales sobre técnicas de comunicación y enseñanza o estrategias conductuales. El papel de la industria se basa en intervenciones dirigidas a la investigación y desarrollo de formulaciones alternativas que permitan simplificar la posología o facilitar la administración de medicamentos.

Teniendo en cuenta la cantidad de factores que influyen sobre la falta de adherencia al tratamiento, la realización de una única intervención puede no ser suficiente y por lo tanto es frecuente el uso de métodos complejos compuestos de varias intervenciones llevadas a cabo forma paralela. Aun así, al esfuerzo realizado durante años y los recursos utilizados, pocas son las estrategias que han demostrado efectividad para mejorar la adherencia, y por lo tanto a día de hoy sigue siendo un problema pendiente de resolver.^{2, 31, 32}

1.2. SISTEMAS DE RE-ACONDICIONADO (SRA).

De forma general, los SRA se consideran organizadores de la medicación sólida que toma un determinado paciente, con el objeto de indicar el día y/o el tiempo en el cual deberían administrarse según la pauta posológica prescrita. La persona encargada de realizar el re-acondicionado puede ser el propio paciente, el cuidador o un tercero, generalmente, el farmacéutico comunitario.^{33, 34}

El uso de los SRA se integra en la práctica diaria y en las políticas de salud de varios países a nivel mundial, con el objetivo de mejorar el manejo de la medicación y por lo tanto la adherencia al tratamiento.^{35, 36} En este sentido, *The Pharmaceutical Services Negotiating Committee*, representante de la farmacia comunitaria en Inglaterra y Escocia, ya recomendaba bajo el *Equality Act 2010*, la prestación y evaluación de este tipo de herramientas a todos los pacientes que tuvieran problemas a la hora de tomar su medicación.³⁷ De igual forma, *The Australian Government, Department of Health and Ageing*, fundó el año 2005 bajo el *Fourth Community Pharmacy Agreement*, un

programa específico sobre SRA, con la idea de reducir los ingresos hospitalarios relacionados con la medicación y mejorar el cumplimiento terapéutico de la población que lo necesitara.³⁸ En una encuesta publicada el año 2014, aplicada a farmacias comunitarias australianas, se identificó que, entre las prescripciones dispensadas donde se llevaron a cabo estrategias para mejorar la adherencia (42%), la más utilizada fue la provisión de SRA (95%).³⁹ En Dinamarca, se evaluó el impacto de los SRA sobre el uso de la asistencia sanitaria, y debido a la reducción de los días de hospitalización y de las visitas médicas como consecuencia de la mejora en la adherencia terapéutica, se consiguieron importantes ahorros económicos.⁴⁰

Entre los beneficios de los SRA descritos y que han demostrado una mejora en la adherencia se incluyen: i) permiten un mejor control y organización por parte de los pacientes (autocontrol) y/ o de los cuidadores en la toma de medicamentos, ii) disminuyen el estrés de los pacientes a la hora de tomar decisiones sobre en qué momento deben tomar cada medicamento, sobretodo en caso de pacientes polimedcados, iii) ayudan a superar algunas de las barreras para la correcta adherencia al tratamiento, como por ejemplo, recordar si una determinada dosis se ha tomado o no (olvido), destreza necesaria para manipular varios envases en cada toma o dificultades para leer e identificar las cajas de los envases (**Figura 1**).^{33, 41-44}

Por el contrario, en los últimos años varios estudios han puesto en duda los beneficios y efectividad de los SRA⁴⁵⁻⁴⁷. Lo cierto es que los ensayos bien diseñados que evalúen el impacto de dichos sistemas sobre la adherencia al tratamiento y sobre todo, los resultados clínicos, son escasos. Además, muchos presentaban una metodología deficiente debido principalmente a una aleatorización inadecuada, corta duración, elevadas pérdidas durante el seguimiento y/o diferencias en las estrategias de adherencia llevadas a cabo de forma simultánea a los SRA.^{48, 49} Athwal *et al*⁵⁰ publicó en 2011 el artículo titulado *Compliance aids: an elephant in the room* donde expresa el riesgo de que los SRA, debido a su creciente uso, se consideren la *panacea* de las estrategias para la mejora de la adherencia. En él, ya subrayaban la importancia del uso apropiado de estos dispositivos, explicando que, la selección inadecuada de los pacientes candidatos a dispensar la medicación en un sistema de re-acondicionado podría llevar consigo una sobredosis o un fracaso en el tratamiento, así como un aumento del riesgo de errores de dispensación a través de dispensaciones concurrentes.

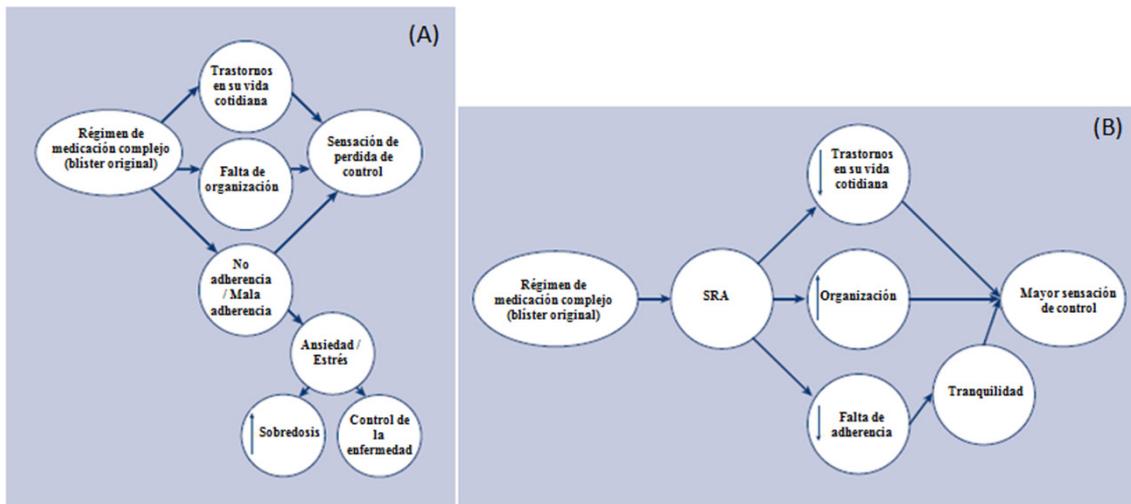


Figura 1: Impacto de (A) régimen de medicación complejo, (B) introducción de un sistema de re-acondicionado.⁴¹

Pese a ello, la mayoría de autores coinciden en que los SRA son una herramienta útil para mejorar la adherencia al tratamiento, siempre y cuando se tengan en cuenta sus limitaciones (**Tabla 2**), y se usen para superar problemas prácticos cuando existen necesidades específicas.^{34, 35, 41, 51} Una reciente revisión meta-analítica para determinar el efecto global de las intervenciones con SRA sobre la adherencia terapéutica, donde se encontraron un total de 48 estudios (21944 sujetos) que comparaban los resultados entre el grupo de intervención (usando SRA) y el grupo control (sin recibir SRA), mostró que el uso de este tipo de herramienta mejoraba significativamente la adherencia al tratamiento, pese a existir distintos niveles de éxito en función del tipo de sistema usado.³³

Tabla 2. Limitaciones de los SRA.³⁴

LIMITACIONES	REPERCUSIONES
No solucionan todos los problemas de manejo de la medicación (falta de adherencia intencionada, pobre motivación,...)	Otras estrategias para la mejora de la adherencia pueden ser más efectivas y por lo tanto es importante evaluar correctamente qué pacientes pueden beneficiarse del uso de este tipo de dispositivos.
No todos los medicamentos pueden ser re-acondicionados.	Muchos pacientes necesitaran coordinar dos sistemas de manejo de la medicación (los re-acondicionados y los no re-acondicionados). Es importante conocer las propiedades barrera de los dispositivos así como la estabilidad de los medicamentos re-acondicionados.
El re-acondicionado por parte de un tercero puede disminuir la autonomía y el conocimiento de su medicación.	Los pacientes pueden no tener conocimiento sobre qué medicación están tomando ni para qué la están tomado.
Cuando preparan y administran en casa, reducen la oportunidad del farmacéutico para revisar la medicación y aconsejar sobre esta.	En estos casos se debe intentar facilitar regularmente la revisión de la medicación y el consejo por parte del farmacéutico.
Personas con una motricidad disminuida, así como con problemas de visión, pueden tener problemas al usarlos.	La habilidad para el manejo de los SRA debería ensayarse y comprobarse antes de su implementación.
Existe riesgo de duplicar la dosis si el paciente conserva en casa medicación de retén que debe incluirse en los SRA.	Es importante que el paciente tenga información sobre qué medicamentos van incorporados en los SRA y cuáles no.
Los cambios de medicación o las transiciones sanitarias (urgencias, altas hospitalarias, etc.) requieren más atención cuando se usa un sistema de re-acondicionado.	A veces suceden retrasos o errores en la implementación de los cambios. El re-acondicionado desde la farmacia comunitaria puede favorecer el retraso de la implementación del cambio pero disminuye el error.
Discrepancias no intencionadas entre el plan de medicación y el contenido ocurren en más de un 10% de los pacientes.	Es importante una revisión de la medicación de forma regular.
Incrementan el precio del manejo de la medicación.	El precio puede suponer una barrera para su uso, o incrementar el riesgo de no-adherencia.
La implementación de un SRA puede incrementar el riesgo de efectos adversos si éste implica un incremento brusco de la adherencia al tratamiento.	Se requiere una monitorización más estrecha de los efectos adversos posterior a su implementación

1.2.1. TIPOS DE SISTEMAS DE RE-ACONDICIONADO.

Se diferencian básicamente 2 categorías, los sistemas multi-compartimentales (SMC) de plástico y los sistemas personalizados de dosificación (SPD).

1.2.1.1. Sistemas multi-compartimentales (SMC) de plástico.

Dichos sistemas (**Figura 2**) son muy populares y ampliamente usados entre la población. Son reutilizables y existen en multitud de tamaños y formas. El más común dispone de 7 compartimentos (1 para cada día de la semana) y 4 sub-compartimentos por día, detallando el momento de la toma. Existen otros formatos más sencillos con solo 4 compartimentos destinados a múltiples tomas de un único día, o 7 compartimentos destinados a una sola toma para los 7 días de la semana. Algunos pueden incorporar sistemas braille para los pacientes con visión reducida. Los SMC de plástico pueden ser auto-gestionados por los propios pacientes y no requieren de la intervención/supervisión de un profesional sanitario.^{34, 51}



Figura 2: Ejemplos de SMC de plástico.

Los SMC de plástico son una herramienta sencilla y económicamente accesible debido mayormente a su condición de reutilizable y que no implica necesariamente la intervención de un tercero para su preparación. Aquellos con tamaño reducido, son más manejables y permiten su uso incluso fuera de casa.³³ Por el

contrario, al ser el propio paciente o el cuidador quién prepara la medicación, el riesgo a equivocarse es superior que cuando se realiza por el farmacéutico. Asimismo, el material del que se compone y su sistema de cerrado (sin sellar) no proporcionan unas propiedades barrera adecuadas frente a factores ambientales, como humedad o gases atmosféricos, poniendo en riesgo la estabilidad de los medicamentos que se re-acondicionan.^{33-35, 51, 52} Pese a la extensión de su uso, poco son los estudios donde se evalúa únicamente el impacto de los SMC de plástico sobre la adherencia al tratamiento o los resultados clínicos⁵³.

1.2.1.2. Sistemas personalizados de dosificación (SPD).

Estos dispositivos son desechables y por definición de una calidad superior a los SMC de plástico, ofreciendo una mayor protección frente a las condiciones ambientales. Los SPD tienen que prepararse por un profesional sanitario (normalmente el farmacéutico) y se realizan generalmente bajo procedimientos normalizados de trabajo (PNT) que garantizan un correcto re-acondicionado, etiquetado y unas correctas instrucciones de distribución y uso a pacientes o cuidadores.^{34, 41, 51, 54} Conn *et al*,³³ en el último meta-análisis comentado anteriormente, observó que entre los diferentes tipos de re-acondicionado, las intervenciones más útiles para mejorar la adherencia se obtuvieron con el uso de SPD elaborados en las farmacias comunitarias y con intervención del farmacéutico. Así, este tipo de dispositivos, además de suponer una ventaja para paciente/cuidador, también contribuye a potenciar la función del farmacéutico comunitario en el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) del paciente, facilitando el control de la medicación y mejorando la comunicación con el resto de profesionales sanitarios implicados en el cuidado del paciente.^{1, 34}

Existen en el mercado diferentes tipos de SPD, que se dividen en: envases de tipo blíster (*blister packs*), envases en bolsas (*blister pouches*).

Envases de tipo blíster (Anota®, Venalink®, Webster-pak®, Ezy-dose®, etc.).

Son SMC compuestos por una lámina de plástico con múltiples alveolos donde se incluyen los medicamentos, y una tapa, generalmente de papel-cartón, que ensambla el dispositivo mediante sellado en frío o en caliente. Son usados para cubrir diferentes días con diferentes medicamentos y, al igual que los SMC de plástico, existen de varios tipos y tamaños. Lo más común es que dispongan de 4 compartimentos para cada uno de los 7 días de la semana, aunque también pueden encontrarse modelos para 14 o 28 días (**Figura 3**).^{34, 51}



Figura 3: Ejemplo de SPD de tipo blíster (Anota®).

Su elaboración suele llevarse a cabo manualmente siendo sencilla y económicamente accesible. Recientemente se han introducido sistemas automatizados que son utilizados para la preparación de grandes números de envases.

Un ensayo clínico realizado en 47 pacientes diabéticos e hipertensos que tomaban más de 3 medicamentos y presentaban un mal control de sus enfermedades, demostró una mejora de la adherencia estadísticamente

significativa en el grupo de intervención con SPD de tipo blíster (98.9% vs. 73.5%; $P=0.001$). No obstante, no existieron diferencias respecto al grado de control de la enfermedad a los 6 meses.⁵⁵ Así mismo, un estudio multifásico prospectivo observacional y experimental, realizado con 200 pacientes mayores de 65 años y que tomaban más de cuatro medicamentos, mostró un aumento de la adherencia a los seis meses (desde un 61.2% basal hasta un 96% $P=0.001$). El mismo estudio mostró un aumento del control de la presión arterial sistólica ($P=0.02$) y de LDL-colesterol ($P=0.001$).⁵⁶

La utilidad de este tipo de dispositivos unido a su sencillez de producción y su bajo coste hacen que sean ampliamente usados en todo el mundo, habiéndose logrado implementar como servicio profesional farmacéutico remunerado en muchos países⁵¹. En España, el uso de los SPD de tipo blíster son los más ampliamente utilizados ya que son los recomendados en el PNT del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF),⁵⁷ elaborado para el correcto uso de los SPD como servicio profesional farmacéutico asistencial (SPFA) de la farmacia comunitaria, tal y como reconoce el Sexto Comunicado del Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria.⁵⁸

Envases en bolsas (Medicatireol®, Medifilm®, Avive®, etc.)

En este tipo de SPD, la medicación sólida que el paciente debe tomar en una determinada fecha y momento del día, se re-acondiciona en una bolsa individual, adecuadamente etiquetada para identificar tanto el paciente como la medicación que se incluye. Varias bolsas pueden ser compiladas secuencialmente para cubrir varias tomas al día durante un periodo de tiempo determinado. Para ello, las bolsas se enrollan cronológicamente sobre sí, y se introducen en un contenedor que las dispensa de una en una (**Figura 4**).^{34, 51}

Estos sistemas se preparan mediante máquinas re-acondicionadoras automatizadas (**Figura 5**). En algunos países se han establecido centros de re-acondicionado, tales como *DoseAid*⁵⁹, que trabajan en colaboración con las farmacias comunitarias para que puedan ofrecer el servicio sin necesidad de tener que invertir en maquinaria⁵¹. En España, los centros de re-acondicionado no están permitidos, ya que según lo que dispone el artículo 86 de la ley de garantías y uso

racional del medicamento y productos sanitarios, los SPD se tienen que elaborar en las farmacias una vez dispensado el medicamento y bajo la petición del paciente.⁶⁰ Concretamente en Cataluña, la *Guia de seguiment farmacoterapèutic amb Sistemes Personalitzats de Dosificació* (Guía de SFT con SPDs) a la que se hará referencia posteriormente, reitera la obligación de que el SPD sea preparado en la oficina de farmacia en la que se realiza la dispensación, con el objetivo de asegurar la realización del SFT.¹ Así, en nuestro entorno, este tipo de sistemas automatizado, que hace relativamente pocos años que se ha introducido en el mercado, queda limitado a oficinas de farmacia con un elevado número de pacientes en el servicio del SPD.



Figura 4: Ejemplo de (A) Sistema SPD en bolsas y (B) contenedor dispensador de bolsas (HD Medi B.V.).



Figura 5. Ejemplo de maquina re-acondicionadora automatizada de SPD tipo bolsas (MDM 3 series & Winder. Global Factories B.V.).

Comparados con los SPD de tipo blíster, los SPD en bolsas tienen un efecto memoria más reducido debido a que no muestran el suministro semanal. Si el paciente olvida tomar el contenido de una bolsa, corre el riesgo de realizar una toma en el momento erróneo. La principal ventaja frente a los SPD tipo blíster es que el paciente puede retirar un única bolsa, sin la necesidad de llevarse fuera de casa todas las tomas consigo ^{34, 51}.

Los estudios con los SPD en bolsas son escasos a día de hoy. En general, aquellos disponibles en la bibliografía indican claramente que la implementación a largo plazo del servicio de SPD con este tipo de dispositivos en atención ambulatoria debe respaldarse con una revisión profunda de la medicación, tanto al inicio como durante la terapia, para evitar problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y mantener un adecuado control del tratamiento. ⁶¹⁻⁶³.



Figura 6. Ejemplo de sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias (Dosiroller®).

Pese a su similitud (**Figura 6**), es importante diferenciar entre los SPD en bolsas y las dosis unitarias, cuya implementación empezó a extenderse en los hospitales españoles ya en la década de los setenta. El concepto de dosis unitaria hace referencia a la dosis concreta de un medicamento que un paciente determinado recibe en el momento de la administración. El sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias se realiza desde el servicio de farmacia del hospital (bajo supervisión del farmacéutico), de forma automatizada y a partir de envases clínicos y no clínicos, con el objetivo de racionalizar la distribución, garantizar la adherencia a las prescripciones médicas así como la correcta administración de los medicamentos y potenciar el papel del farmacéutico en el equipo asistencial.⁶⁴

1.2.1.3. SRA automatizados.

Philips fue la primera gran marca internacional en introducir al mercado un dispensador de medicamentos automático. En dicho sistema automatizado, los medicamentos los organiza el cuidador en unos vasos de plástico individuales, de aspecto similar a los que se observan en centros sanitarios u hospitales, que posteriormente serán cargados al dispositivo. A horas previamente preestablecidas, un recordatorio invita al paciente a acercarse al dispensador, y tras presionar un botón, el vasito de plástico correspondiente (con los medicamentos) se dispensa. Si alguna dosis se olvidada, el cuidador es contactado por el sistema.⁶⁵

Los diferentes tipos de sistemas de re-acondicionado explicados en apartados anteriores, pueden incorporar recordatorios sonoros con el objetivo de facilitar el uso por parte del paciente o cuidador. Su uso está especialmente extendido en algunos SMC de plástico, y ya existen varias marcas en el mercado que incorporan un reloj digital con la posibilidad de introducir diferentes alarmas asociadas a la toma de los medicamentos. El paciente al escuchar la alarma debe pulsar un botón para detenerla, aceptando la toma del medicamento^{66, 67}. De igual forma, los contenedores donde se enrollan las diferentes unidades de los SPD en bolsa (**Figura 4; B**), también pueden incorporar recordatorios sonoros y visuales para aumentar el efecto memoria del paciente, y ayudar a recordar el momento del día para cada una de las tomas. Además, algunas marcas pueden registrar cada vez que el paciente retira una bolsa del

contenedor, siendo posible monitorizar la adherencia al tratamiento en pacientes ambulatorios ^{68, 69}.

En los últimos años, las nuevas tecnologías han hecho posible la posibilidad de monitorizar la adherencia al tratamiento mediante los SPD de tipo blíster. Para ello, en su parte trasera, se añade una lámina con un circuito eléctrico impreso junto con un chip. Cada vez que un alveolo del SPD se abre para retirar la medicación, el circuito eléctrico de dicho alveolo se rompe, quedando registrado en el chip el día, la hora y el alveolo que se abrió (**Figura 7**). Toda la información del chip puede incorporarse a un programa informático, que permite su evaluación y análisis.⁷⁰ A día de hoy ya se encuentran en la bibliografía, algunos artículos donde se evalúa la adherencia al tratamiento a través de estos sistemas.⁷¹⁻⁷³



Figura 7: Ejemplo de sistema electrónico para monitorizar la adherencia con SPD de tipo blíster.

1.3. LOS SPD EN NUESTRO ENTORNO.

Por lo que hace referencia al marco normativo de los SPDs en España, la Ley 29/2006, del 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en el artículo 18 dice ⁶⁰:

“La prestación farmacéutica incluye los medicamentos y productos sanitarios y el conjunto de actuaciones encaminadas a que los pacientes los reciban de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos

y la comunidad. Las oficinas de farmacia colaborarán con el Sistema Nacional de Salud en el desempeño de la prestación farmacéutica a fin de garantizar el uso racional del medicamento. Para ello los farmacéuticos actuarán coordinadamente con los médicos y otros profesionales sanitarios”

El artículo 84.1 de esta Ley se ha modificado mediante el Real Decreto-Ley 9/2011, de 19 de Agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud ⁷⁴, estableciendo en el artículo 1 la modificación de la Ley 29/2006, quedando la redacción siguiente:

“En las oficinas de farmacia, los farmacéuticos, como responsables de la dispensación de medicamentos a los ciudadanos, velarán por el cumplimiento de las pautas establecidas por el médico responsable del paciente en la prescripción, y cooperarán con él en el seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de atención farmacéutica, contribuyendo a asegurar su eficacia y seguridad. Asimismo participarán en la realización del conjunto de actividades destinadas a la utilización racional de los medicamentos, en particular a través de la dispensación informada al paciente. Una vez dispensado el medicamento podrán facilitar sistemas personalizados de dosificación a los pacientes que los soliciten, en orden a mejorar el cumplimiento terapéutico, en los tratamientos y con las condiciones y requisitos que establezcan las administraciones sanitarias competentes”

El 22 de Mayo de 2013, el pleno del CGCOF aprobó la difusión de un PNT para el SPFA de los SPD, elaborado por el correspondiente Grupo de Trabajo de Sistemas Personalizados de Dosificación del CGCOF.⁵⁷ Dicho manual, se planteó como un documento de mínimos a considerar, al menos, por cada uno de los protocolos y guías de los diferentes colegios oficiales de farmacéuticos (COF), aunque el resultado final se adapte según el contexto particular de cada uno.

En Cataluña, en el año 2012 ya se había publicado la I Guía de SFT con SPDs,¹ coordinada tanto por el *Consell de Col·legis Oficials de Farmacèutics de Catalunya* como por el *Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya*. En dicha Guía se aúnan los servicios profesionales de SFT y elaboración de SPD, con el objetivo de conseguir un uso de los medicamentos más seguro y eficiente, mediante la prevención y resolución de PRM, así como la mejora de la adherencia terapéutica de los pacientes.

El *Pla de Salut de Catalunya 2011 - 2015*, pese a que ya marcaba como línea de actuación un sistema más orientado a los enfermos crónicos, con el proyecto de implementar programas de uso racional del medicamento (entre los que se incluía la mejora de la adherencia al tratamiento), todavía no se introducían los SPD.⁷⁵ No así en el *Pla de Salut de Catalunya 2016-2020*, donde uno de los ejes de trabajo con perspectiva 2020, enmarcado dentro del proyecto de políticas de prescripción y dispensación, es consolidar la función del farmacéutico como educador sanitario e informador de medicamentos, así como potenciar la cartera de servicios incluida en el concierto, entre ellos las actividades con SPD, especialmente en poblaciones específicas como la población anciana y los enfermos crónicos.⁷⁶

1.3.1. GUÍA DE SFT CON SPD:

En esta guía,^{1, 77} es donde se encuentran definidos todos los elementos necesarios para que una farmacia comunitaria de Cataluña pueda desarrollar el servicio de SFT con SPD. Para ello, los farmacéuticos titulares requieren de una autorización administrativa, cuya resolución depende directamente del *Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya*. Otro requisito es que todos los farmacéuticos que estén involucrados en el servicio, deben realizar previamente una formación específica a cargo del COF de la provincia.

El farmacéutico debe valorar la necesidad de realizar el SFT a un determinado paciente, teniendo en cuenta además, las indicaciones del médico prescriptor o la demanda de otros profesionales de la salud. Se considera que los principales pacientes que pueden beneficiarse del uso de este servicio son, preferentemente, aquellos que cumplen con uno o más de los siguientes criterios:

- Pacientes polimedicados (4 medicamentos o más)
- Pacientes con tratamientos crónicos y bajo grado de adherencia.
- Pacientes con dificultades para cumplir el tratamiento.
- Personas con deficiencias físicas o psíquicas para manipular adecuadamente sus medicamentos.
- Pacientes con dosis alternas, decrecientes, irregulares o pautas complejas.

- Pacientes que debido a sus características particulares requieran un adecuado seguimiento de la medicación.
- Pacientes derivados de los servicios hospitalarios u otros servicios y que requieran un seguimiento específico.

El SPFA del SPD consta de dos fases:

- Una asistencial, que incluye la entrevista al paciente y la detección de PRM o resultados negativos asociados a la medicación (RNM).
- Una técnica, que incluye, entre otros puntos, la separación de los medicamentos y su posterior acondicionamiento dentro del SPD.

EQUIPAMIENTO Y MATERIAL

En lo referente a las **infraestructuras**, las farmacias deben disponer de dos espacios bien diferenciados:

- Una zona de atención personalizada, separada de la zona de dispensación para garantizar la confidencialidad del paciente.
- Una zona de preparación del SPD y de almacenamiento de la medicación de los pacientes sujetos a este servicio. La mesa de trabajo debe estar limpia y libre de cualquier elemento que pueda interferir en el proceso de elaboración o pueda inducir una contaminación cruzada.

Las **condiciones ambientales** de la zona de acondicionamiento deben ser las siguientes:

- Humedad: 40% - 60%
- Temperatura $\leq 25^{\circ}\text{C}$
- Sin corrientes de aire.

El **material** necesario para elaborar un SPD incluye:

Higrómetro, bata, mascarilla, guantes, pinzas, dispositivos SPD con el correspondiente sistema de cerrado, soporte manual o informático que garantice la confidencialidad,

etiquetas anteriores y posteriores, medicamentos del paciente, cubeta con el nombre del paciente para la conservación de la medicación restante y carpetas para archivar toda la información relativa al paciente.

Los SPDs tienen que garantizar que la administración de los medicamentos se realice de acuerdo con la pauta farmacológica establecida, previamente revisada y confirmada. Para ello tienen que cumplir una serie de características.

- Tienen que ser dispositivos con múltiples compartimentos, identificados de manera que permitan distribuir los medicamentos según la dosis e intervalo establecidos y seguir con facilidad el tratamiento en relación al plan de medicación.
- Será necesario seleccionar y utilizar el SPD que mejor se adapte en cada momento, teniendo en cuenta que se debe:
 - Garantizar las pautas correctas con una adecuada organización de los compartimentos.
 - Actuar como herramienta de ayuda a la memoria para recordar y cumplir las instrucciones de las diferentes prescripciones.
 - Almacenar los medicamentos prescritos de manera que permita una fácil administración al paciente.
 - Ser fácil de usar por personas con poca destreza manual o agudeza visual reducida.
 - Facilitar la adherencia a la pauta farmacológica.
 - Minimizar los errores de administración y dosificación.
 - Permitir corregir una utilización o manipulación incorrecta.
 - Evitar que el paciente o el cuidador tenga que preparar las dosis de los envases originales.
 - Permitir incluir con claridad la identificación referente al paciente, así como todas las características indispensables para la identificación de los medicamentos.
 - Identificar con claridad la distribución horaria y la planificación semanal.

- Poderse identificar fácilmente las dosis administradas y las que no lo han sido.
- Garantizar las condiciones higiénicas de reacondicionado y utilización.
- Garantizar la seguridad frente a posibles incidencias en la manipulación de los dispositivos, evitando que haya cambios de compartimento por este efecto.
- Preservar la estabilidad de los medicamentos que contiene.
- Garantizar por parte del fabricante (mediante entrega de certificado correspondiente) la inocuidad de los materiales con los cuales se ha fabricado para que no interaccionen con su contenido (el grado de hermeticidad según la United States Pharmacopoeia (USP)⁷⁸ debe ser de 1.3 a 5.3 mg/día/blíster; clases B o C).

Además, también es necesario disponer de soportes bibliográficos, como farmacopeas, la Base de Datos del Conocimiento Sanitario del CGCOF (materializado en las herramientas informáticas BOT plus 2.0 app y BOT plus 2.0 WEB), el Centro online de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) y bases de datos científicas tipo Medline.

PROCEDIMIENTO

Al iniciar la fase asistencial, el primer punto es ofrecer el servicio del SPD al paciente y en caso de aceptación, éste deberá firmar la correspondiente hoja de consentimiento.

Posteriormente, es recomendable que el farmacéutico se ponga en contacto con el médico para comunicarle la inclusión del paciente dentro del servicio del SPD, pudiendo así confirmar los datos farmacoterapéuticos que aporta el paciente. La comunicación se puede establecer mediante la denominada carta dirigida al médico.

A continuación, se realiza una entrevista inicial al usuario y se rellena una ficha del paciente donde se registran sus datos demográficos, problemas de salud, alergias e intolerancias que haya podido padecer o que padezca, y toda la información referente a la medicación que está tomando, ya sea automedicación o de prescripción.

Es importante comprobar la habilidad del paciente para utilizar el SPD y hacerlo constar en su ficha.

Llegados a este punto, el farmacéutico revisa el tratamiento para detectar posibles PRM/RNM y en caso de detectar alguno, éstos se registran y se inician la intervención. Si precisa, el farmacéutico se pone en contacto con el médico mediante la hoja de interconsulta.

Una vez revisado el tratamiento del paciente, se obtiene la ficha definitiva del paciente, la cual sirve para la posterior elaboración del SPD. Se debe entregar una copia de dicha ficha al paciente.

A continuación se pasa a la fase técnica del procedimiento, siendo recomendable disponer de una ficha de trabajo y control de preparación.

La primera parte de la fase técnica consiste en separar la medicación que puede incluirse dentro del SPD de la que no, de acuerdo con la ficha definitiva del paciente.

Los medicamentos que quedan excluidos de acondicionarse dentro del dispositivo, son:

- Medicación de forma farmacéutica no sólida (jarabes, aerosoles y pomadas).
- Comprimidos de disolución oral, dispersables, efervescentes, masticables o sublinguales.
- Liotabs.
- Supositorios.
- Granulados, polvos y sobres.
- Medicamentos que requieren la cadena de frío.
- Medicamentos citotóxicos.
- Medicamentos sensibles a la luz.
- Medicamentos en los que el laboratorio fabricante haya justificado el no acondicionamiento.
- Medicamentos en los que el farmacéutico detecte variaciones organolépticas.

- Medicamentos que no tienen una posología o pauta prescrita por el médico, sino que el paciente los toma cuando presenta una sintomatología determinada.

Posteriormente se elaboran las etiquetas anterior y posterior y después se distribuye la medicación en los diferentes alvéolos. La etiqueta anterior debe contener la siguiente información (**Figura 8; A**):

- Los nombres de los medicamentos que toma el paciente pero que no se pueden condicionar dentro del SPD.
- El nombre del médico, del paciente y de la oficina de farmacia/farmacéutico y su teléfono.
- El periodo de uso del SPD. Es recomendable que, a fin de disminuir posibles problemas de estabilidad, el tiempo de permanencia máximo de los medicamentos en el SPD no supere las 4 semanas de tratamiento.
- El número de registro del SPD.
- Condiciones de conservación del SPD.

En la cara posterior del dispositivo se coloca otra etiqueta que contiene (**Figura 8; B**):

- Información relativa a los medicamentos incluidos dentro del SPD:
 - Nombre.
 - Posología.
 - Breve descripción física para facilitar su identificación.
- Nombre del paciente.
- Número de registro del SPD.
- Periodo de uso del SPD.

(A)

Semana del: 23 al 29 de Enero 2017 Núm.SP.D: 123456 -1234006MPP			
Nombre del paciente: M^a ANTONIA PÉREZ PÉREZ			
Farmacia: Ruiz Loscertales (Viladecans)		Teléfono: 936.666.666	
Dr/a: MERCEDES RODRIGUEZ (CAPI)		Teléfono: 936.777.777	
MEDICAMENTO	POSOLOGIA	PRESCRIPTOR	OBSERVACIONES
Magnesia 3.6g 20 sb	1 - 0 - 1	A. Pujades	-
<i>"Conservarlo en un lugar fresco, seco y protegido de la luz"</i> <i>"Manipularlo según las instrucciones facilitadas"</i> <i>"Mantenerlo fuera del alcance de los niños"</i>			

(B)

Semana del: 23 al 29 Enero 2017		Núm.SP.D: 123456 -1234006MPP
M^a ANTONIA PEREZ PEREZ		" EN CASO DE DUDA CONSULTE AL FARMACEUTICO "
MEDICAMENTO	POSOLOGIA	DESCRIPCIÓN
Plenur 400mg	0 - 0 - 0 - 1	Comp. Blanco, redondo y grande
Losartan/HCTZ 100/25	1 - 0 - 0 - 0	Comp. Naranja, redondo y grande.
Metformina 850mg	1 - 0 - 1 - 0	Comp. Grande, ranurado y alargado.
Gliclazida 30mg	1 - 0 - 0 - 0	Comp. Pequeño, blanco y ovalado.
Simvastatina 20mg	0 - 0 - 1 - 0	Comp. Ovalado y naranja
Omeprazol 20mg	0 - 0 - 1 - 0	Cápsula azul y naranja.
Lamotrigina 200mg	0 - 0 - 0 - 1	Comp. Blanco y grande
Venlafaxina R 150mg	1 - 0 - 0 - 0	Cápsula transparente.
Lormetazepam 2mg	0 - 0 - 0 - 1	Comp. Blanco y pequeño (LZ)

Figura 8: Ejemplo de etiqueta (A) anterior y (B) posterior de un SPD.

Finalmente se revisa el dispositivo elaborado, se sella el blíster, se lleva a cabo un control de calidad que asegura su correcta elaboración y el SPD se registra en la hoja de control de elaboración. En esta misma hoja, un farmacéutico distinto al que ha elaborado el SPD efectuará la verificación del procedimiento.

Llegados a este punto, el SPD está listo para ser entregado al paciente junto con una copia del tratamiento que está siguiendo, una hoja de instrucciones del SPD y los prospectos correspondientes a todos los medicamentos que toma.

VISITAS DE SEGUIMIENTO

El farmacéutico debe realizar un seguimiento del tratamiento; de forma que cuando un paciente incluido en el servicio del SPD acude a la farmacia con recetas médicas, ya sean de un tratamiento nuevo o de continuación, el farmacéutico tiene que asegurarse, antes de elaborar un nuevo SPD, que el médico no ha realizado ningún cambio en la prescripción. Si así fuera, todo cambio es debidamente registrado, de manera que el nuevo SPD incorpore la modificación. Además, los cambios se registran también en la ficha manual de seguimiento.

1.4. PROPIEDADES BARRERA DE LOS SPD.

Uno de los propósitos básicos de los SPD es asegurar la protección de los medicamentos durante el periodo de uso. Pese a que existen en el mercado diferentes tipos de SPDs, y su utilización esté ampliamente extendido, son pocos los estudios que muestran información sobre las características de sus materiales, sus sistemas de sellado y los procesos de elaboración, y por lo tanto, de la capacidad que tienen para proteger a los medicamentos de los principales factores ambientales. Este hecho dificulta la labor del farmacéutico, y a la vez la responsabilidad sobre la decisión de seleccionar el dispositivo con el que trabajar, en función de cada una de las situaciones.^{35, 79-81}

En este sentido la USP describe las características de los plásticos y otros materiales para la óptima fabricación de los SRA, los ensayos para evaluar las características de transmisión al vapor de humedad y la integridad del sellado, así como los requisitos de transmisión a la luz cuando sea necesario.^{78, 79}

1.4.1. MATERIALES.

Los SPD ofrecen una amplia gama de diseños aportando cambios tanto en la funcionalidad como en la apariencia, que se encuentran descritos en la sección <1136> de la USP⁷⁹. Dichos cambios se producen principalmente por la variedad de materiales que pueden conformar sus estructuras. En el caso de los SPD de tipo blíster, son característicos tanto los materiales de la lámina multi-compartimental como los de la tapa que ensambla el dispositivo (**Figura 9**).

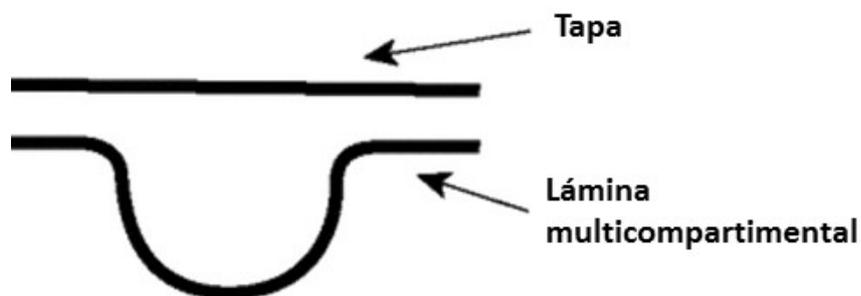


Figura 9. Presentación esquemática de las partes de un SPD tipo blíster.⁷⁹

Lámina multi-compartimental:

Normalmente está compuesta por derivados plásticos que le confieren unas determinadas propiedades físico-químicas y un coste relativamente bajo. Todos los plásticos son más o menos permeables a la humedad y otros gases. La mayoría poseen electricidad electrostática y además permiten la penetración de la luz. El **Cloruro de Polivinilo (PVC)** es el material más usado y dependiendo del grosor de la lámina proporciona mayor o menor protección a la humedad, donde a más grosor, mayor grado de protección.^{79, 82, 83} A pesar de que sus uso está muy extendido, la USP⁷⁹ aconseja el uso de otros materiales que proporcionen una mejor protección que el PVC, generando estructuras dobles o triples con otros plásticos tales como Policlorotrifluoroetileno, Polietileno o Cloruro de polivinilideno, tal y como realiza la industria farmacéutica. Para proteger la integridad de aquellos medicamentos que son fotosensibles, hay disponibles plásticos coloreados de color ámbar, los cuales proporcionan una excelente protección frente a la luz en el rango crítico de los 290 a 450 nanómetros.⁸⁴ Según la USP⁷⁹, la decisión del tipo de plástico a utilizar debe estar motivada por la protección frente a la humedad y la luz que necesitemos en cada momento.

Tapa:

Al igual que con la lámina multi-compartimental, existen variedad de materiales y composiciones en función del tipo de SPD a confeccionar. Suelen estar compuestos de papel-cartón, pese a que el componente principal es el aluminio. Las propiedades protectoras del papel-cartón frente a la humedad son relativamente escasas y por lo tanto, será el grosor del aluminio lo que determine la mayor o menor protección. El tipo de adhesivo variará en función de si es sellado en frío o aplicando calor.^{79, 82, 83}

Los SPDs en bolsa, al igual que la lámina multi-compartimental de los SPD tipo blíster, suelen estar compuestos por plásticos comúnmente usados por la industria farmacéutica, con características similares a las citadas anteriormente.⁷⁹

1.4.2. TEST DE PERMEABILIDAD A LA HUMEDAD.

Una de las características más importantes de los SPD a tener en cuenta es la permeabilidad al vapor de agua, ya que la humedad es una de las condiciones ambientales que más puede influir en la estabilidad de los medicamentos.^{82, 85} La USP, apartado <671>, ⁷⁸ proporciona información sobre como evaluar las características de transmisión al vapor de humedad de un determinado SPD. La realización de este ensayo, aporta información importante para juzgar la idoneidad de un determinado SPD en el re-acondicionado de formas farmacéuticas sólidas orales. Existen dos métodos para la realización del test de permeabilidad a la humedad, en función de si son SPD de tipo blíster o en bolsas:

- **Método 1:** SPD en bolsas
- **Método 2:** SPD de tipo blíster

Según los resultados, los SPD se clasificarán, de menor a mayor transmisión al vapor de humedad, en las Clases A, B, C y D. Se considera que un envase es de Clase A si la velocidad media de transmisión al vapor de humedad por alveolo o blíster no excede de 0.5 mg/día en ningún envase ensayado, Clase B si la velocidad media de transmisión al vapor de humedad por alveolo o blíster no excede de 5 mg/día en ningún envase ensayado, Clase C si la velocidad media de transmisión al vapor de humedad por alveolo o blíster no excede de 20 mg/día en ningún envase ensayado y Clase D si ninguno de los requerimientos mencionados sobre la velocidad media de transmisión al vapor de humedad se cumplen en los envases ensayados.

Según la USP, apartado <1136> ⁷⁹, los dispositivos tipo SPD deben cumplir como mínimo con los requerimientos de transmisión a la humedad establecidos para los envases de Clase B, en ausencia de requerimientos más estrictos de envasado de alguno de los medicamentos que se van a re-acondicionar.

1.5. ESTABILIDAD DE UN MEDICAMENTO.

Se entiende por estabilidad de un medicamento la capacidad que una tiene formulación particular en un envase específico de mantener sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas.⁸²

El periodo de validez se considera el tiempo durante el cual se espera que el medicamento se encuentre dentro de las especificaciones acordadas por las agencias reguladoras y, por tanto, puede utilizarse para alguna de las indicaciones autorizadas. En general, estas especificaciones se dividen en dos aspectos de la estabilidad: química y física.^{85, 86}

1.5.1. ESTABILIDAD QUÍMICA.

La estabilidad química, con respecto al periodo de validez, implica el tiempo en que el principio activo de un medicamento, en su envase, continúa teniendo una potencia adecuada (generalmente $100 \pm 5\%$ de la cantidad anunciada en la etiqueta, pese a que las especificaciones pueden, a veces, ampliarse con justificación) así como unos niveles de los productos de degradación lo suficientemente bajos como para asegurar la seguridad del paciente.⁸⁵ Las principales reacciones de inestabilidad química son:⁸⁷

- **Hidrólisis:** Es la reacción más presente en la degradación de los fármacos. Se produce cuando una molécula orgánica y el agua reaccionan rompiendo un enlace covalente para formar dos moléculas orgánicas con grupos funcionales que incluyen los átomos de la molécula de agua. La **Figura 10** muestra los principales grupos químicos susceptibles de hidrólisis.

Estructura	Clase Química
$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{O} \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{RC} - \text{N} - \text{CR} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Ímida
$\begin{array}{c} \text{RCH} - \text{CO} \\ \qquad \\ (\text{CH}_2)_n - \text{NH} \end{array}$	Lactama
$\begin{array}{c} \text{RCH} - \text{CO} \\ \qquad \\ (\text{CH}_2)_n - \text{O} \end{array}$	Lactona
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RC} - \text{OR}' \end{array}$	Éster
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RC} - \text{NH}_2 \end{array}$	Amida

Figura 10. Ejemplos de los principales grupos químicos susceptibles de hidrólisis.⁸⁷

- **Oxidación:** Después de la hidrólisis, la oxidación es la reacción de degradación más común tanto en fármacos de formulación sólida como líquida. Esta reacción implica la eliminación de un átomo electropositivo, radical o electrón, o la adición de un átomo electropositivo o radical. La degradación oxidativa puede ocurrir por auto-oxidación, la cual no está catalizada y progresa lentamente bajo la influencia del oxígeno molecular presente, o puede implicar procesos en cadena que consisten en tres reacciones concurrentes: iniciación, propagación y terminación.⁸⁸
- **Fotolisis:** Son muchos los medicamentos que se degradan tras la exposición a la luz. Como resultado, se producirá una pérdida de potencia que frecuentemente irá acompañada de cambios en la apariencia tales como cambios de color o formación de precipitados. La fotodegradación puede ocurrir no solo durante el almacenamiento del medicamento, sino también durante su uso.
- **Isomerización:** Consiste en el proceso de conversión de un fármaco en su isómero óptico o geométrico. Debido a que los diversos isómeros de un fármaco tienen normalmente diferente actividad farmacológica, este tipo de conversión se considera como una forma de degradación, resultando normalmente en una pérdida de actividad terapéutica.

A su vez, existen factores que pueden favorecer dichas reacciones, acelerando los procesos de descomposición. Pese a que existen similitudes en la influencia de muchos de los factores sobre las formas farmacéuticas líquidas y sólidas, estas se abordan de forma separada:^{86, 87, 89}

Formas farmacéuticas líquidas:

- pH:** El pH es probablemente el parámetro más importante que puede afectar a las reacciones de hidrólisis de un medicamento en forma farmacéutica líquida. Cabe considerar tanto el efecto catalítico de los iones de hidrógeno e hidroxilo, como el posible efecto acelerador de los componentes del sistema tampón usado para preparar la solución.

Así mismo, la degradación oxidativa y la fotodegradación de muchos medicamentos en solución, también son pH-dependiente.

- ii. **Temperatura:** El aumento de la temperatura normalmente comporta un aumento pronunciado en el grado de hidrólisis de los medicamentos en solución.
- iii. **Fuerza iónica:** La adición de electrolitos, a menudo necesaria en los medicamentos en solución, puede tener efectos sobre su degradación, que es conveniente tener en cuenta.
- iv. **Efectos del solvente:** En muchas ocasiones, con el objetivo de reducir la descomposición por hidrolisis de los medicamentos en solución, se reemplaza todo el agua o parte de esta por solventes como el alcohol o el propilenglicol. Este sistema es efectivo solo en determinados casos, mientras que en otros puede, incluso, aumentar el grado de descomposición.
- v. **Oxígeno:** Favorece la degradación a través de la reacción de oxidación.
- vi. **Luz:** Favorece la fotolisis de aquellos medicamentos fotosensibles.
- vii. **Surfactantes:** La presencia de surfactantes en forma micelar puede modificar el grado de hidrólisis de los medicamentos. La magnitud del efecto dependerá de la cantidad de medicamento que se encuentre en la solución acuosa o solubilizado dentro de la micela, así como del grado de solubilidad.

Formas farmacéuticas solidas:

- i. **Humedad:** Los medicamentos solubles en agua así como aquellos principios activos higroscópicos, pueden disolverse en presencia de la humedad absorbida a través de la superficie sólida de la forma farmacéutica. En este punto, el medicamento se encontrará en un entorno acuoso y por lo

tanto su descomposición podría verse afectada por muchos de los factores comentados para las formas farmacéuticas líquidas. Por ejemplo, se podría producir degradación del principio activo con un grupo éster o amida a través de una reacción de hidrólisis, que a su vez estuviera afectado por el pH de la película de humedad que se genere. Así, no es de extrañar que la humedad sea uno de los factores más importantes a controlar con el objetivo de minimizar la degradación.

- ii. **Excipientes:** Uno de los principales motivos por los que los excipientes de las formas farmacéuticas sólidas pueden afectar a la degradación del medicamento, es el aumento en el contenido de humedad de la preparación. Como ejemplo, tanto el almidón como la povidona, tienen un alto contenido en agua. Aun así, para que dicho aumento en la humedad de la preparación tenga efecto sobre su estabilidad química, dependerá del nivel en el que esta entre en contacto con el medicamento.

Otro punto importante a tener en cuenta son las interacciones químicas que pueden dar entre los diferentes componentes de la forma farmacéutica sólida, ya que también pueden favorecer las reacciones de degradación. Como ejemplo, algunos estudios sugieren que los excipientes con sales de estearato (como el estearato de magnesio) deben evitarse en aquellos medicamentos cuya degradación del principio activo pueda catalizarse por el ion hidroxilo. Este efecto de degradación de los estearatos básicos puede inhibirse mediante la adición de excipientes ácidos como el ácido málico o hexámico. Así, vemos que las características ácido-base de los excipientes, también tienen efecto sobre el pH de la forma farmacéutica y por lo tanto en sus mecanismos de degradación.

Determinados excipientes también pueden tener efecto sobre la fotoestabilidad de un medicamento, pese a que su impacto es a menudo difícil de predecir. En muchos casos los cambios de color se observan por las impurezas presentes en los excipientes.⁹⁰

- iii. **Temperatura:** El efecto de la temperatura sobre la estabilidad de las formas farmacéuticas sólidas cambia en relación con las líquidas. El fármaco o alguno de los excipientes puede, por ejemplo, fundirse o cambiar su

estructura polimórfica a medida que la temperatura aumenta, de la misma manera que la ligera cantidad de agua que pueden contener se pierde a temperaturas elevadas. También es importante tener en cuenta que la humedad relativa cambia con la temperatura y por lo tanto se debe intentar mantener en un valor constante.

- iv. **Luz y Oxígeno:** Como en el caso de las formas farmacéuticas líquidas la presencia de luz u oxígeno tendrán un impacto negativo sobre aquellos medicamentos susceptibles de fotodegradación u oxidación, y por lo tanto, es importante extremar las precauciones para excluir ambos factores durante su almacenamiento. Es importante tener en cuenta que el agua contiene oxígeno disuelto y por lo tanto la presencia de humedad en la superficie sólida de las preparaciones puede favorecer la oxidación de los medicamentos susceptibles.

1.5.2. ESTABILIDAD FÍSICA.

Se asocia una **inestabilidad física** a cualquier cambio en el comportamiento del medicamento (disolución, dureza, etc.) o apariencia, que no entre dentro de los límites aceptados por las autoridades regulatorias para cada una de las especificaciones. Pese a que los cambios en la estabilidad física se asocian más con el concepto de calidad, en algunos casos pueden limitar el periodo de validez de un medicamento. Así, todo cambio que se produce en un medicamento, con posterioridad a su preparación, y que afecte negativamente a algún atributo de la calidad del producto en términos de aptitud para uso por parte del paciente, será motivo de preocupación para todos los actores involucrados en los ensayos de estabilidad. Además, una disminución en la elegancia de una determinada forma farmacéutica, puede generar rechazo por parte del paciente y por lo tanto, promover una falta de adherencia al tratamiento.^{85, 86, 89}

1.5.3. GUÍAS PARA LOS ENSAYOS DE ESTABILIDAD.

Para asegurar que los principios activos y medicamentos se fabriquen, distribuyan, dispensen y usen en unas condiciones óptimas de estabilidad, y debido a la complejidad que le otorga la multitud de factores que le pueden afectar, las autoridades reguladoras de varios países establecieron normas para la presentación de los datos de

estabilidad por parte de los fabricantes. Su objetivo básico era dar uniformidad a los ensayos realizados con independencia de que se tratara de un fabricante u otro. Estas directrices se emitieron inicialmente en 1980 y posteriormente se armonizaron con el nacimiento de la *International Conference on Harmonization (ICH)* en 1990. La ICH fue un consorcio formado con aportaciones tanto de las autoridades reguladoras como de la industria de la CE, Japón y Estados Unidos de América (EUA).⁹¹

Así, la estabilidad de los medicamentos se confirma rutinariamente por parte de las industrias farmacéuticas en base a requerimientos regulatorios internacionales (ICH 2003), donde los estudios de estabilidad se llevan a cabo en los envases originales mediante estudios formales a largo plazo y acelerados, bajo condiciones específicas de temperatura y humedad. Los códigos y títulos cubiertos bajo la guía ICH, donde se recogen las condiciones de ensayo y requisitos para estudiar la estabilidad de principios activos, medicamentos y excipientes, se resumen en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Códigos y títulos usados en las Guías ICH.

CÓDIGO ICH	TÍTULO DE LA GUÍA
Q1A	Stability testing of New Drug Substances and Products (Second Revision)
Q1B	Stability testing : Photostability testing of New Drug Substances and Products
Q1C	Stability testing of New Dosage Forms
Q1D	Bracketing and Matrixing Designs for stability testing of Drug Substances and Products
Q1E	Evaluation of stability data
Q1F	Stability data package for Registration Applications in Climatic Zones III/IV
Q5C	Stability testing of Biotechnological/Biological Products

En el año 2001, el *Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)*, responsable de los medicamentos de uso humano dentro de la EMA, publicó la guía *In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products*.⁹² El objetivo de esta guía es establecer, siempre que sea aplicable, un periodo de tiempo en el cual el producto multidosis puede ser utilizado manteniendo la calidad dentro de unas especificaciones aceptables teniendo en cuenta que, debido a la abertura y cierre repetidos, se puede producir un riesgo para su contenido con relación a la contaminación microbiológica,

proliferación y/o degradación físico-química una vez se ha producido el desprecinto del sistema de cierre. Los datos de estabilidad en uso deben formar parte de la documentación de registro y además, el periodo de validez en uso y las condiciones de conservación en uso, si es aplicable, debe ser incluidos en el prospecto y en el texto de la caja.

En la actualidad, no existe ninguna guía elaborada específicamente para evaluar la estabilidad de los medicamentos una vez re-acondicionados en un envase diferente al primario, como son los SPD. De igual forma, no es necesario la presentación de documentación a las autoridades que justifique la idoneidad o no del re-acondicionado en dichos dispositivos.

1.5.4. ICH Q1A (R2)

La ICH Q1A (R2),⁹³ define el conjunto de datos de estabilidad tanto para un principio activo como para un medicamento nuevo, suficiente para el registro en las tres regiones: CE, Japón y EUA. No cubre el registro o exportación a otras áreas del mundo. Aunque la Guía ofrece sistemas de ensayo de estabilidad, deja suficiente flexibilidad para la realización de estos. Estudios alternativos pueden realizarse siempre que existan razones justificadas científicamente.

Aporta evidencia de cómo varía la calidad en el tiempo de un principio activo o un medicamento bajo la influencia de factores ambientales, tales como la temperatura, humedad y luz, para establecer un periodo de re-análisis para el principio activo o un periodo de validez para el medicamento, así como establecer recomendaciones de condiciones de conservación.

Desde hace tiempo se ha reconocido que, a la hora de planificar los estudios de estabilidad para determinar el periodo de validez de un medicamento, es importante tener en cuenta las condiciones climáticas en las diferentes regiones del mundo. Grimm^{94, 95} examinó los datos climáticos del mundo y demostró la importancia de tener esto en cuenta al proponer diferentes condiciones de estabilidad para diferentes zonas climáticas (**Tabla 4**):

Tabla 4. Zonas climáticas

DESIGNACIÓN	TEMPERATURA	HUMEDAD	PAÍSES
I Moderado	21 °C	45 %	Gran Bretaña, Norte de Europa, Canadá, Rusia.
II Subtropical	25 °C	60 %	EUA, Japón, Sur de Europa (región Mediterránea).
III Cálido (seco)	30 °C	35 %	Irán, Iraq, Sudán, Marruecos, Egipto.
IV Tropical	30 °C	70 %	Brasil, Ghana, Indonesia, Nicaragua, Filipinas, Venezuela, Méjico.

La elección de las condiciones del estudio de esta guía se basa en los efectos de las condiciones climáticas en las tres regiones de la CE, Japón y EUA (zonas climáticas I y II).

1.5.4.1. Estabilidad para un medicamento.

DISEÑO

Los estudios de estabilidad formales para un medicamento deben diseñarse en función del conocimiento del comportamiento y de las propiedades del principio activo, de los estudios de estabilidad de lotes de principio activo y de la experiencia de formulaciones para estudios clínicos. Deberán justificar cambios en las condiciones de conservación respecto al principio activo así como las variables a incluir en el programa.

Los estudios de estabilidad forzada, incluyen la estabilidad a la luz, en caso de ser necesario y siguiendo lo establecido en la ICH Q1B; y los estudios en condiciones especiales para productos específicos (cremas, aerosoles, etc.)

Los estudios de estabilidad formales están compuestos por: Ensayos acelerados y ensayos a largo plazo:

- **Ensayos acelerados:**
 - Estudios diseñados para incrementar el porcentaje de degradación o cambio físico mediante el uso de condiciones de conservación

exageradas, permitiendo así la extrapolación de resultados en periodos más reducidos de tiempo. Para poder predecir el periodo de validez de una forma farmacéutica es esencial determinar la cinética de degradación del fármaco bajo condiciones cuidadosamente controladas.⁸⁷

- Junto con los estudios prolongados pueden servir para evaluar efectos químicos a largo plazo y evaluar el efecto de salidas de corta duración fuera de las condiciones habituales de conservación, tal como puede suceder durante el transporte.

- **Ensayos a largo plazo:**

- Evaluación de la estabilidad física, química y microbiología que cubre el periodo de validez que es solicitado en el registro y que aparecerá en la etiqueta del envase.
- Establecimiento de unas condiciones de conservación.

Tal y como se ha comentado anteriormente, el periodo de validez es el tiempo durante el cual se espera que el medicamento pueda utilizarse para una indicación autorizada. Después de este periodo el producto no debería utilizarse. Por convenio como máximo el periodo de validez de un producto es de 5 años. La fecha de caducidad es la aplicación del periodo de validez a un lote determinado de principio activo.

Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo con el medicamento almacenado en el envase propuesto para la comercialización (incluyendo, en su caso, cualquier embalaje secundario y la etiqueta del envase). Cualquier estudio disponible realizado con el medicamento fuera de su recipiente primario o en otros materiales de envasado puede formar parte de las pruebas de estrés de la forma de dosificación o considerarse información de apoyo, respectivamente.

ESPECIFICACIONES

Conjunto de límites de aceptación y características que debe cumplir un determinado medicamento. Los estudios de estabilidad deben incluir ensayos que valoren aquellos atributos susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que probablemente pueden influir en la calidad, seguridad y/o eficacia. Para ello, en cada caso deben evaluarse individualmente sus características particulares, tomando como guía las ICH Q6A, Q6B y Q3B.

Siempre que sea apropiado, para la realización de los ensayos que forman parte de los estudios de estabilidad, deben utilizarse los procedimientos y/o criterios de aceptación incluidos en las farmacopeas. Teniendo en cuenta las diferencias que pueden existir entre las farmacopeas de diferentes regiones, una armonización de las especificaciones únicamente será posible si los procedimientos y criterios de aceptación definidos son aceptables para las autoridades reguladoras de todas las regiones. El Grupo de Discusión Farmacopeica de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), la Farmacopea Japonesa y la USP, ha expresado su compromiso de armonizar los procedimientos de las tres regiones en un tiempo razonable.⁹⁶

Por otro lado, los métodos analíticos utilizados deben ser previamente validados con objeto de establecer la evidencia documental de que conducirán, con un alto grado de fiabilidad, a la obtención de resultados precisos y exactos, dentro de las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos. En función del tipo de procedimiento analítico se determinarán unos parámetros de validación, siendo principalmente los siguientes:^{97, 98}

- **Selectividad/Especificidad:** capacidad de un método analítico para medir y/o identificar simultánea o separadamente los analitos de interés, de forma inequívoca, en presencia de otras sustancias químicas que puedan estar presentes en la muestra.
- **Linealidad:** capacidad del método para proporcionar resultados que son directamente (o por medio de transformaciones matemáticas) proporcionales a la concentración del analito en la muestra dentro de un rango establecido.

- **Rango:** intervalo entre la concentración superior e inferior del analito para el que se ha demostrado la correcta precisión, exactitud y linealidad del método descrito.
- **Precisión:** grado de concordancia (grado de dispersión) entre una serie de medidas de tomas múltiples a partir de una misma muestra homogénea en las condiciones prescritas. Se determinan la precisión intra-día e inter-día.
- **Exactitud:** proximidad entre el valor que es aceptado convencionalmente como valor verdadero o un valor de referencia y el valor experimental encontrado. Se determinan la exactitud intra-día e inter-día.
- **Límites de detección y cuantificación:** se entiende por límite de detección la mínima cantidad de analito en la muestra que se puede detectar aunque no necesariamente cuantificar, bajo las condiciones experimentales descritas; y por límite de cuantificación, la mínima cantidad de analito presente en la muestra que se puede cuantificar, bajo dichas condiciones experimentales, con una adecuada precisión y exactitud.
- **Robustez:** medida de la capacidad del método analítico para permanecer inalterado ante pequeñas pero deliberadas variaciones en determinados parámetros, proporcionando idea de su fiabilidad durante su empleo en rutina.

Para un medicamento existen dos tipos de especificaciones, las que tiene que cumplir en el momento de la liberación del lote y las que tiene que cumplir durante todo su periodo de validez.⁹⁶

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

En general, un medicamento debe evaluarse bajo condiciones de conservación que pongan a prueba su estabilidad térmica, y, en caso de ser necesario, su sensibilidad a la humedad o el potencial de pérdida de disolvente. Las condiciones de

conservación y la duración de los estudios elegidos deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso posterior (**Tabla 5**).

Tabla 5. Estabilidad para un medicamento. Caso General

	CONDICIONES	PERÍODO MÍNIMO SOLICITUD DE REGISTRO
Estabilidad Prolongada*	25°C±2°C/60% HR ±5% HR o 30°C±2°C/65% HR ±5% HR	12 meses
Estabilidad intermedia**	30°C±2°C/65% HR ±5% HR	6 meses
Estabilidad acelerada	40°C±2°C/75% HR ±5% HR	6 meses

*En función del solicitante la estabilidad prolongada se realiza a 25°C±2°C/60% HR ±5% HR o 30°C±2°C/65% HR ±5% HR.

** 30°C±2°C/65% HR ±5% HR, no hay estabilidad intermedia.

Si la estabilidad prolongada se está llevando a cabo en las condiciones de 25°C±2°C/60% humedad relativa (HR) ±5% HR y se produce un cambio significativo durante los 6 meses de conservación bajo las condiciones aceleradas, se debe realizar un estudio adicional a una temperatura intermedia.

Se considera cambio significativo:

- 5% de disminución que el contenido inicial de principio activo.
- Cualquier producto de degradación por encima del límite especificado
- El producto no cumple los criterios de aceptación para el pH
- Disolución para 12 comprimidos o cápsulas fuera de los límites especificados.
- Incumplimiento de especificaciones de aspecto y propiedades físicas (p.ej. color, dureza, etc.).

1.6. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS RE-ACONDICIONADOS EN SPDs.

El re-acondicionado de medicamentos en dispositivos de tipo SPD implica extraerlos del acondicionamiento primario, lo que anula la garantía de estabilidad establecida por los laboratorios fabricantes quienes tienden a disuadir sobre dicho re-acondicionado. Pese a que el uso de los SPD ha aumentado en los últimos años tanto en atención primaria como especializada, lo cierto es que a día de hoy sigue habiendo escasa información sobre la estabilidad de los medicamentos durante su uso en este tipo de dispositivos.^{35, 40, 99, 100} Diferentes estudios han sugerido que dicha falta de información puede contribuir, entre otros, al re-acondicionado de medicamentos que no deberían re-acondicionarse, así como a la dificultad de establecer una fecha de uso máxima a partir del re-acondicionado para cada SPD.¹⁰¹

En los últimos años varias publicaciones han dado información sobre la idoneidad de re-acondicionar medicamentos en SPD, generalmente por parte de la Industria Farmacéutica. En el año 1992, Walker¹⁰², en un artículo publicado en *The Pharmaceutical Journal*, aportaba información sobre 70 medicamentos, obtenida a través de 53 fabricantes farmacéuticos. Dicho autor ya enfatizaba la importancia de que tanto las industrias farmacéuticas como las autoridades competentes deberían hacerse cargo de los estudios de estabilidad de los medicamentos en este tipo de dispositivos.

La sección de información al medicamento del departamento de farmacia del Hospital General de Pinderfields (UK), a través de una guía auto-explicativa, también aportó información sobre la estabilidad de los medicamentos re-acondicionados en SPD. Esta información se obtuvo, mayormente, de laboratorios farmacéuticos, aunque también incluía información basada en su propia evidencia. La última actualización encontrada data de enero de 2006 y contiene información de un total de 176 medicamentos.¹⁰³

Precisamente también en enero de 2006, veía la luz un artículo publicado en *The Pharmaceutical Journal* por Church y Smith,¹⁰⁰ con datos sobre 243 medicamentos, recopilados gracias a la información cedida por los departamentos de información médica de 50 compañías farmacéuticas de UK. Toda la información aportada por las compañías farmacéuticas se basó en anecdóticas evidencias o deducciones a partir de los estudios de estabilidad realizados en el envase original, que resultaron especialmente

útiles cuando aportaron datos sobre las propiedades físicas o químicas del medicamento (higroscopicidad, sensibilidad a la luz, etc.). Aun así, la postura de las compañías farmacéuticas en este aspecto fue la más conservadora, no recomendado el uso de muchos medicamentos en SPD al no provenir ningún dato aportado de estudios formales realizados específicamente en dichos dispositivos.

1.6.1. GUÍAS.

Pese a la importancia de la información cedida por las compañías farmacéuticas, esta no exime la responsabilidad del farmacéutico, quién, en función de sus conocimientos y de la información disponible, tiene que tomar la decisión sobre qué medicamentos puede o no puede re-acondicionar y durante cuánto tiempo.^{35, 82} Para ayudar en la toma de decisiones, además de servir como control de calidad del servicio de SPD, diversos países donde se ha extendido el uso de estos dispositivos, disponen de guías para el correcto funcionamiento del servicio de SPD.⁴⁰

En materia de estabilidad, estas guías ayudan a través de recomendaciones generales en la decisión de qué medicamentos pueden re-acondicionarse, qué tipo de SPD son los más aconsejables, así como el tiempo máximo en que un SPD puede usarse. Las recomendaciones generales sobre qué medicamentos no pueden re-acondicionarse en un SPD, suelen coincidir entre las principales guías a nivel mundial, siendo aproximadamente las mismas que se describen en el apartado <3.1.2> de esta memoria de tesis doctoral. El consenso en cuanto a las características del SPD y el tiempo máximo en que un medicamento puede permanecer re-acondicionado antes de su uso, es algo menor (**Tabla 6**).

Tabla 6. Diferencias entre las principales guías para elaboración de SPDs en base a las características del SPD y el periodo máximo de re-acondicionado.

	CARACTERÍSTICAS SPD	PERIODO MÁXIMO DE RE-ACONDICIONADO
Guía de SFT con SPD (Cataluña) ¹	Mínimo Clase B o C de la USP.	4 semanas*
Royal Pharmaceutical Society (UK)³⁵	Específicas para cada caso.	8 semanas*
USP sección <1136> (EUA) ⁷⁹	Mínimo Clase B de la USP.	8 semanas*
Dose Administration Aids Service (Australia)³⁶	Seguro frente a la humedad y contaminación.	8 semanas*

* Siempre y cuando no hayan datos sobre los medicamentos re-acondicionados que recomienden un periodo más corto.

1.6.2. BASES DE DATOS.

Además de las guías para el correcto funcionamiento del servicio de SPD, aunque mucho menos extendidas, en los últimos años también han aparecido bases de datos con información destacada sobre la estabilidad de medicamentos en SPD. Posiblemente la más completa y usada es la que depende del *United Kingdom Medicines Information* (UKMi), cuyo contenido se encuentra ahora en una página web bajo el nombre de *Specialist Pharmacy Service (SPS)*.¹⁰⁴ Esta página web realiza recomendaciones sobre la idoneidad de re-acondicionar medicamentos de forma farmacéutica sólida, del envase original a un SPD, en base a:

- Estabilidad fisico-química y características de los medicamentos así como de su formulación farmacéutica.
- Consejo de la compañía farmacéutica, si está disponible.
- Datos, si existen, sobre estudios de estabilidad formales realizados en SPD.

En función de toda la información recopilada, emite una recomendación general para cada uno de los medicamentos que se encuentran en la base de datos, con el formato que se muestra a continuación (**Figura 11**):

Verde	1. Los datos sobre estabilidad indican que el medicamento es adecuado para re-acondicionar en SPD y no existen problemas teóricos para su uso.
	2. No hay datos de estabilidad disponibles, pero el fabricante sugiere que es adecuado para re-acondicionar en SPD.
Ámbar	1. Existen datos de estabilidad pero en otro envase (no SPD), que pueden ser extrapolados, sugiriendo que el medicamento es adecuado para su uso en SPD.
	2. No hay datos de estabilidad disponibles, el fabricante no recomienda su uso en SPD, pero aun así no se encuentran problemas teóricos con el medicamento.
	3. No hay datos de estabilidad disponibles, existen problemas teóricos con el medicamento, pero pueden ser mitigadas mediante sistemas de minimización de riesgo.
Rojo	1. Los datos de estabilidad disponibles indican que el medicamento no es adecuado para su uso en SPD.
	2. El medicamento no es adecuado para su uso en SPD debido a razones teóricas que no pueden ser mitigadas.

Figura 11: Leyenda de recomendaciones generales del UKMi,¹⁰⁴ sobre la idoneidad de re-acondicionar medicamentos en SPD

Otra base de datos a la que el farmacéutico elaborador de SPD puede recurrir en busca de información, se encuentra en la página de la Agencia Danesa del Medicamento.¹⁰⁵ Desde febrero de 2003, las farmacias danesas son responsables del servicio de SPD, siendo tan extendido su uso que a día de hoy todas las farmacias comunitarias de Dinamarca lo ofrecen. En la misma orden ejecutiva que autorizaba dicho servicio, se incluía una lista de medicamentos que podían usarse en SPD. Esta lista (en danés), que se actualiza con cierta frecuencia, puede encontrarse en formato Excel y contiene información de aproximadamente 5000 medicamentos que se obtiene a través de los laboratorios farmacéuticos correspondientes. Resulta interesante que, además de informar sobre la posibilidad de usar un medicamento en SPD, también aporte información sobre el periodo máximo de re-acondicionado. Dicho periodo está fijado en 4 semanas, aunque el gobierno danés acepta periodos más largos de tiempo siempre y cuando el fabricante realice estudios de estabilidad del medicamento en cuestión, bajo situaciones que simulen la peor situación (el medicamento fuera del envase original, y sin ninguna protección frente a luz o humedad).¹⁰⁵

En España, la última actualización de la base de datos BOT Plus 2.0 (2016) del CGCOF, ha añadido como información extra para cada medicamento, la alerta sobre si es o no acondicionable en SPD.¹⁰⁶

1.6.3. ESTUDIOS FORMALES DE ESTABILIDAD EN SPD.

Tal y como se ha comentado anteriormente, la estabilidad de un medicamento es un proceso complejo, siendo además de la estabilidad del principio activo, los excipientes y el proceso de fabricación factores importantes a tener en cuenta en la estabilidad general del medicamento. Es por ello que, los estudios formales de cada medicamento en un determinado SPD, deberían ser la principal fuente de información a la hora de tomar decisiones sobre cuál puede re-acondicionarse en dichos dispositivos.^{35, 102} En los últimos años, se han publicado diferentes estudios acerca de la estabilidad de medicamentos re-acondicionados en diferentes tipos de SPDs (**Tabla 7**), constituyéndose en un tema de investigación prioritario y de interés en cuanto a la seguridad del paciente y el control de calidad del proceso.⁴⁰

Aun así, continúa habiendo una importante falta de conocimiento sobre esta práctica cada vez más extendida, ya que son muchos los medicamentos potencialmente inestables en SPD, ampliamente usados y con indicaciones terapéuticas que engloban a población con inadecuados resultados de adherencia al tratamiento, para los que no existe información. Buen ejemplo de ello, son los casos de omeprazol cápsulas, enalapril comprimidos y lamotrigina comprimidos masticables/dispersables (CMD), ejemplos seleccionados para el desarrollo de la presente tesis, los cuales se describen en los siguientes puntos.

Tabla 7. Estudios formales de estabilidad de medicamentos en SRA.

MEDICAMENTO	CONSIDERACIONES DE ESTABILIDAD PARA EL MEDICAMENTO	TIPO DE SRA	REFERENCIA
Amlodipino 5 mg comprimidos	Sensibilidad a la humedad	SPD Venalink®	<i>Williams et al</i> ¹⁰⁷
Aspirina 300 mg comprimidos dispersables	Sensibilidad a la humedad	SMC de plástico	<i>Mangan et al</i> ¹⁰⁸
Aspirina 75 mg comprimidos	Sensibilidad a la humedad	SPD Venalink®	<i>Williams et al</i> ¹⁰⁷
Atenolol 100 mg comprimidos	Sensibilidad a la luz	SMC de plástico	<i>Chan et al</i> ¹⁰⁹
Atenolol 100 mg comprimidos acondicionado junto con Aspirina 75 mg comprimidos	Sensibilidad a la luz Sensibilidad a la humedad	SMC de plástico	<i>Donyai et al</i> ¹¹⁰

Clozapina 100 mg comprimidos	Sensibilidad a la luz/oxígeno	SPD Webster-pack®	<i>Perks et al¹¹¹</i>
Dabigatran etexilato 110 mg capsulas	Sensibilidad a la humedad	SPD tipo blíster y tipo bolsa	<i>Wang et al¹¹²</i>
Docusato sódico y Sen 50 mg comprimidos	Sensibilidad a la humedad	SPD Webster-pack®	<i>Robertson et al¹¹³</i>
Furosemida 40 mg comprimidos	Sensibilidad a la luz	SPD tipo blister Clase A	<i>Asafu-Adjaye et al¹¹⁴</i>
Furosemida 40 mg comprimidos	Sensibilidad a la luz	SPD Webster-pack®	<i>Bowen et al¹¹⁵</i>
Mebeverina, mesalazina, sulfasalazina y aspirina dispersable acondicionados junto con otros medicamentos	Sensibilidad a la humedad Sensibilidad a la luz	SPD Venalink®	<i>Elmasry et al¹¹⁶</i>
Metoclopramida 10 mg comprimidos	Sensibilidad a la luz	SPD Webster-pack®	<i>Robertson et al¹¹³</i>
Metoprolol tartrato 50 mg comprimidos.	Sensibilidad a la humedad	SPD tipo blister Clase A	<i>Yang et al¹¹⁷</i>
Paracetamol 500 mg comprimidos	Sensibilidad a la humedad	SPD Webster-pack®	<i>Haywood et al¹¹⁸</i>
Paracetamol 500 mg comprimidos para usar <i>si precisa</i>	Sensibilidad a la humedad	SPD Webster-pack®	<i>Kockler et al⁵⁴</i>
Perindopril 2 mg comprimidos.	Sensibilidad a la humedad	SPD Venalink®	<i>Williams et al¹⁰⁷</i>
Proclorperacina 5 mg comprimidos	Sensibilidad a la luz	SPD Webster-pack®	<i>Glass et al¹¹⁹</i>
Valproato sódico 100 mg comprimidos de liberación inmediata	Higroscópico	SPD Webster-pack®	<i>Llewelyn et al¹²⁰</i>
Valproato sódico 200 mg comprimidos entéricos	Sensibilidad a la humedad	SPD Webster-pack®	<i>Redmayne et al¹²¹</i>

1.7. OMEPRAZOL.

Omeprazol, mezcla racémica de dos enantiómeros, es un inhibidor específico de la bomba de protones (IBP) en la célula parietal, que reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción altamente selectivo. Es una base débil, que se concentra y pasa a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los

canalículos intracelulares de la célula parietal, inhibiendo en ellos a la enzima H⁺/K⁺/ATPasa, esto es, la bomba de protones. En el paso final del proceso de formación del ácido gástrico, este efecto es dosis dependiente y proporciona una inhibición altamente eficaz, tanto de la secreción ácida basal como de la secreción ácida estimulada, independientemente del estímulo.¹²²

Omeprazol fue el primer IBP aprobado en Europa y EUA ya que demostró ser más eficaz que otros medicamentos antisecretores en el tratamiento de la úlcera péptica y duodenal, la esofagitis por reflujo y el síndrome de Zollinger-Ellison.¹²³ A continuación se muestran las principales indicaciones y sus correspondientes posologías de Omeprazol en adultos (**Tabla 8**):

Tabla 8. Indicaciones y posología (en adultos) de omeprazol.¹²⁴

INDICACIONES	POSOLOGÍA
REFLUJO GASTROESOFÁGICO	
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento • Prevención 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/24 h 4-8 semanas • 10 mg/24 h 6-12 meses
ÚLCERA GÁSTRICA	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/24 h 4-8 semanas
ÚLCERA DUODENAL	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/24 h 2-4 semanas
INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI	<ul style="list-style-type: none"> a) 20 mg omeprazol + 1 g de amoxicilina + 500 mg de claritromicina, 2 veces al día durante 7 días. b) 20 mg omeprazol + 250-500 mg de claritromicina + 400-500 mg de metronidazol, 2 veces al día durante 7 días. c) 40 mg omeprazol + 500 mg de amoxicilina +400-500 mg de metronidazol, 3 veces al día durante 7 días.
ÚLCERA PEPTICA INDUCIDA POR AINE:	
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento • Prevención en pacientes de riesgo (como pacientes > 60 años o con antecedentes, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/24 h 4-8 semanas • 10 mg/24 h 6-12 meses
SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON	<ul style="list-style-type: none"> • 20 -120 mg/24 h

La molécula de omeprazol es sensible al medio ácido, y se administra por vía oral como cápsulas de liberación retardada o liberación inmediata, o como suspensiones

del fármaco a través del tubo gástrico o también por vía oral. Para evitar la rápida degradación en el pH ácido del estómago, las cápsulas y la suspensión oral de liberación retardada comercialmente disponibles contienen gránulos con cubierta entérica (pellets), y las cápsulas y la suspensión oral de liberación inmediata contienen bicarbonato sódico.¹²⁵ En España, las formulaciones actualmente comercializadas son: cápsulas duras gastroresistentes y polvo para solución para perfusión, cuyas presentaciones se indican a continuación (**Tabla 9**):

Tabla 9. Presentaciones de omeprazol en España.¹²⁶

PRESENTACIONES	CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y USO	
CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg • 20 mg • 40 mg 	Medicamento sujeto a prescripción médica
POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg 	Uso hospitalario

1.7.1. OMEPRAZOL Y ADHERENCIA.

Según un informe de la AEMPS,¹²⁷ el consumo de antiulcerosos en España aumentó un 310.4%, pasando de 33.3 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) en el año 2000 a 136.8 DHD en el año 2012, debido, especialmente, al incremento en la utilización de los IBP. Omeprazol representaba el 79.1% de los IBP utilizados y un 76.1% del global de los antiulcerosos (**Figura 12**).

Pese a no haber encontrado datos específicos sobre el consumo de omeprazol entre población geriátrica de España, se asume que la proporción es elevada.¹²⁸ Ello se explica por la elevada tasa de fármacos gastrolesivos que consume dicha población, tales como anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) (60%), ácido acetilsalicílico (AAS) (35%) y anticoagulantes (12%),¹²⁹ estando demostrado que el uso combinado de AINE, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, aumenta el riesgo de sangrado.¹³⁰ A todo esto se une el hecho de que la edad, por sí mismo, ya es un factor de riesgo independiente para el daño gastrointestinal.¹²⁸

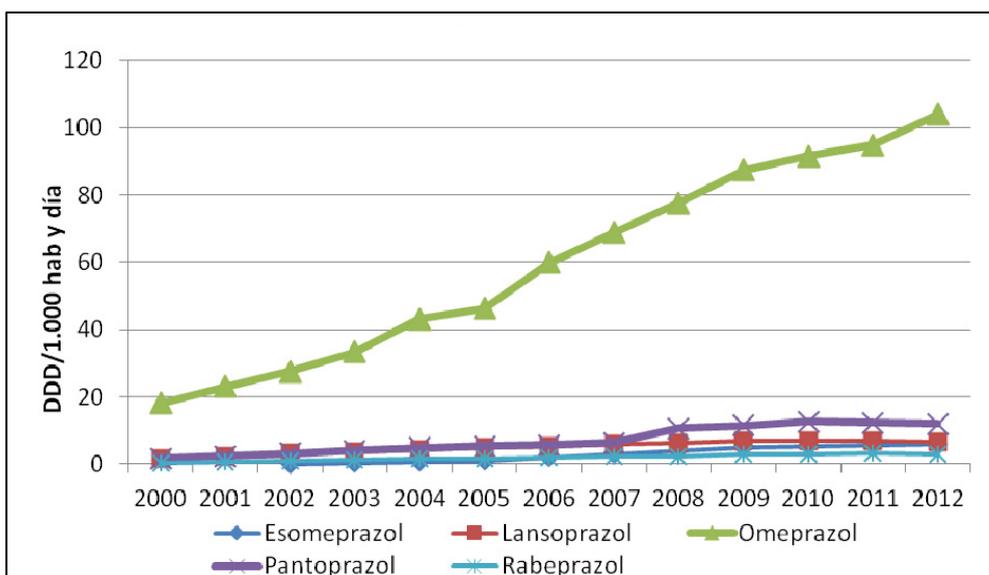


Figura 12. Consumo de IBP en España durante el periodo 2000-2012.¹²⁷

El progresivo envejecimiento de la población en los países desarrollados, como consecuencia de la mejora en la calidad de vida, hace que el subgrupo de población anciana adquiera una relevancia especial a la hora de plantear la atención sanitaria.¹²⁸ El fenómeno de la falta de adherencia por parte del paciente se observa en todos los grupos de edad, siendo especialmente frecuente en el contexto de las patologías crónicas y en los individuos polimedicados. Sin embargo, es el paciente geriátrico quien se muestra más vulnerable a realizar un uso incorrecto de la medicación, debido principalmente a una disminución de la capacidad funcional y al incremento del número de medicamentos que toma simultáneamente y de forma prolongada.¹³¹ Varios estudios muestran que la falta de adherencia al medicamento gastroprotector entre pacientes de riesgo, la cual se estima sobre el 20% en España, aumenta el riesgo de sangrado digestivo y la aparición de efectos adversos, en comparación con los pacientes que toman correctamente la medicación.^{132, 133}

1.7.2. OMEPRAZOL Y ESTABILIDAD POTENCIAL EN SPD.

En el momento de seleccionar los medicamentos candidatos a su estudio en la presente tesis doctoral, no existía en la literatura científica ningún estudio formal que analizase la estabilidad de omeprazol re-acondicionado en un SPD. De esta forma, a la hora de decidir sobre la posibilidad o no de utilizar omeprazol cápsulas en uno de estos

dispositivos, y durante cuánto tiempo, uno solo podía obtener ayuda a través de guías, bases de datos y demás publicaciones comentadas anteriormente.

Omeprazol, como principio activo, tiene una naturaleza higroscópica y por lo tanto podría disolverse en condiciones de humedad elevada, si esta se absorbiera a través de la cápsula, sobre todo cuando el medicamento se encuentra fuera de su envase primario, aumentando la susceptibilidad de degradación e inestabilidad química.^{125, 134} Debido a esto, muchas de las guías elaboradas para la correcta utilización de los SPD, entre las que se encuentra la Guía de SFT con SPD de Cataluña, no recomiendan el re-acondicionado de este tipo de medicamentos.^{1, 35, 36}

En el artículo publicado en *The Pharmaceutical Journal* por Church y Smith, la compañía *Generics (UK) Lmt* también reportó la no recomendación de re-acondicionar omeprazol en SPD, debido a su mencionada naturaleza higroscópica.¹⁰⁰ De la misma manera, la sección de información al medicamento del departamento de farmacia del Hospital General de Pinderfields (UK), emitió que existían datos disponibles que indicaban que el medicamento no era adecuado para incluir en SPD.¹⁰³

La **Tabla 10** muestra información sobre estabilidad de omeprazol en SPD, obtenida a través de las bases de datos comentadas en el punto 6.3.

Tabla 10. Información sobre estabilidad de omeprazol cápsulas re-acondicionado en SPD.

	VALORACIÓN	PERIODO DE TIEMPO	OBSERVACIONES
UKMi. SPS ¹⁰⁴	Existen datos de estabilidad pero en otro envase (no SPD), que pueden ser extrapolados, sugiriendo que el medicamento es adecuado para su uso en SPD.	Máximo 2 semanas	Proteger de la luz y humedad. Se degrada a elevada humedad
Danish Medicines Agency ¹⁰⁵	Re-acondicionable	28 días	-
BOT plus 2.0 ¹²⁴	Medicamento acondicionable en SPD	-	-

1.8. ENALAPRIL.

Enalapril es un profármaco que se transforma en el organismo en enalaprilato, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), responsable de la transformación de la angiotensina I en angiotensina II, por lo que opone a los efectos de esta, dando lugar a una disminución de la presión arterial. Su mecanismo de acción no ha sido totalmente definido aunque se está de acuerdo en un doble mecanismo. Por un lado, una vasodilatación arteriovenosa, con la consiguiente reducción de la resistencia periférica. Por otro, una disminución de la producción de aldosterona, y por lo tanto de la reabsorción de sodio y agua, con la consiguiente disminución de la volemia.^{135, 136}

Enalapril también muestra una interesante actividad cardioprotectora, debido a que:¹³⁵

- Reduce la hipertrofia ventricular y de la lámina media vascular causada por la disminución de la presión arterial y el bloqueo de los efectos proliferativos de la angiotensina II.
- Presenta un efecto antiarrítmico al reducir el tono simpático y las demandas miocárdicas de oxígeno, y al aumentar el flujo coronario y la kalemia.
- Muestra una actividad antiaterogénica como consecuencia de la reducción de la presión arterial y sus efectos antiproliferativos e inhibidores de la adhesión endotelial de los monocitos.
- Disminuye la agregación plaquetaria, con el consiguiente efecto antitrombótico.

Al igual que otros IECA, enalapril también muestra ventajas importantes frente a otros tratamientos, como la menor hipotensión ortostática, taquicardia refleja, retención hidrosalina, intolerancia a la glucosa, cambios en el perfil lipídico o hipertensión de rebote tras la suspensión brusca del tratamiento. A continuación se muestran las principales indicaciones y sus correspondientes posologías de enalapril en adultos (**Tabla 11**):¹³⁵

Tabla 11. Indicaciones y posología (en adultos) de enalapril.

INDICACIONES	POSOLOGÍA
HIPERTENSIÓN ARTERIAL *	<ul style="list-style-type: none"> • Inicialmente se administrarán 5-10 mg/24 h. En función de la respuesta clínica, esta dosis se podrá aumentar progresivamente, en intervalos de al menos dos semanas, hasta una dosis de 20 mg/24 h. • Dosis máxima: 40 mg/24 h.
INSUFICIENCIA CARDÍACA **	<ul style="list-style-type: none"> • La dosis inicial es de 2.5 mg/24 h. En el caso de que no aparezca hipotensión ortostática, o si esta se puede tratar con éxito, se aumentará la dosis progresivamente hasta una dosis de mantenimiento de 20 mg/24 h, en un período de 2-4 semanas. • Dosis máxima: 20 mg/12h

* Enalapril puede combinarse con otros fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial, especialmente diuréticos tiazídicos.

** En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, enalapril se usa junto con diuréticos y si es apropiado, con digitálicos y/o betabloqueantes.

Enalapril se administra únicamente por vía oral. En aquellos pacientes incapaces de tragar comprimidos, enalapril puede administrarse oralmente como suspensión extemporánea o como comprimidos bucodispersables. Dado que su absorción no se ve afectada por los alimentos, puede administrarse antes, durante y después de las comidas.¹³⁶ A continuación se muestran las presentaciones de enalapril comercializadas en España (**Tabla 12**):¹²⁶

Tabla 12. Presentaciones de enalapril en España.

PRESENTACIONES	CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y USO
COMPRIMIDOS	<ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mg • 5 mg • 10 mg • 20 mg Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de larga duración.
COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de larga duración.

1.8.1. ENALAPRIL Y ADHERENCIA.

Al igual que en el caso de los fármacos antiulcerosos, el uso de medicamentos antihipertensivos también aumentó en España durante el periodo 2000-2012. En concreto, el uso total de antihipertensivos fue de 165.5 DHD en el año 2000 y 299.0 DHD en el 2012, siendo los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los IECA

los grupos más utilizados. De entre todos los antihipertensivos, enalapril fue el principio activo más utilizado con 42.7 DHD, aumentando un 61.8% desde el año 2000.¹³⁷ Aun así, y pese al aumento en la intensidad de la terapia durante los últimos años, los resultados en cuanto al control de la hipertensión arterial (HTA) en España, están lejos de ser óptimos (presión sistólica ≤ 140 mmHg y presión diastólica ≤ 90 mmHg; presión sistólica ≤ 130 mmHg, presión diastólica ≤ 80 mmHg en población de riesgo).¹³⁸

En los países desarrollados las tasas de adherencia a los tratamientos de las enfermedades crónicas promedia el 50%. Se definen como enfermedades crónicas aquellas que incluyen una o más de las siguientes características: ser permanentes, dejar discapacidad residual, ser causadas por una alteración anatomopatológica irreversible, requerir adiestramiento especial del paciente para la rehabilitación o un período largo de supervisión, observación o atención que la convierten en un problema relevante en la práctica clínica.¹³⁹ La Organización Mundial de la Salud¹³⁹ considera la falta de adherencia en el contexto de las enfermedades crónicas un tema prioritario de salud pública debido a sus consecuencias negativas tales como fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y aumento de los costes sanitarios.

La HTA es un trastorno crónico que, al igual que la insuficiencia cardíaca, es considerado un problema de salud pública importante y altamente prevalente, afectando principalmente a la población geriátrica, cuya vulnerabilidad para no tomar los medicamentos tal y como fueron prescritos ya se ha comentado anteriormente. Es por ello que la falta de adherencia al tratamiento se ha identificado como una de las causantes del pobre control de la HTA,¹⁴⁰ siendo en España su prevalencia como valor medio, del 32.5% si se tienen en cuenta los diferentes estudios.¹⁴¹

Teniendo en cuenta que los pacientes con una baja adherencia a la terapia antihipertensiva tienen un mayor riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardíaca crónica, y se constituyen en una barrera importante en la reducción de la mortalidad cardiovascular así como en un aumento de los costes médicos,¹⁴⁰ mejorar la adherencia podría representar un beneficio importante tanto a nivel sanitario como económico.

1.8.2. ENALAPRIL Y ESTABILIDAD POTENCIAL EN SPD.

En el momento de seleccionar los medicamentos candidatos a su estudio en la presente tesis doctoral, no existía en la literatura científica ningún estudio formal que analizase la estabilidad de enalapril maleato re-acondicionado en un SPD. De esta forma, a la hora de decidir sobre la posibilidad o no de utilizar enalapril comprimidos en uno de estos dispositivos, y durante cuánto tiempo, uno solo podía obtener ayuda a través de guías, bases de datos y demás publicaciones comentadas anteriormente.

De acuerdo con Al-Omari *et al*,¹⁴² pese a que enalapril maleato en polvo no muestra problemas de estabilidad a temperaturas elevadas tanto en condiciones húmedas como secas, éste se vuelve químicamente inestable al mezclarse con los excipientes más comúnmente usados para comprimir, siendo la temperatura, humedad, luz, el tipo de matriz y su pH, así como el tipo de envase, los principales factores que pueden afectar la estabilidad química de los comprimidos de enalapril. Dichos autores afirman que los comprimidos de enalapril maleato cuyas formulaciones contienen una matriz de excipientes con un pH básico (como por ejemplo, aquellas que incorporan estearato de magnesio como lubricante y/o bicarbonato sódico como alcalinizante o diluyente), las más comúnmente usadas y las únicas comercializadas en nuestro país (**ANEXO 1**), mostraron degradación al exponerse a condiciones moderadas de temperatura y humedad (40°C y 75%HR), mientras que la degradación fotolítica fue casi inexistente.

Posiblemente basándose en la misma información que la comentada en el párrafo anterior, la compañía *Merck Sharp & Dohme Ltd (UK)*, responsable de la fabricación de *Innovace comprimidos* (enalapril maleato con matriz básica), indicó en el artículo publicado por Church y Smith¹⁰⁰ en el año 2006, no recomendar su uso en SPD justificando que su producto podría hidrolizarse a elevadas temperaturas y en presencia de humedad. Así, guías como la I Guía de SFT con SPD de Cataluña,¹ se opondría al re-acondicionado de enalapril comprimidos en SPD al existir recomendaciones justificadas por parte de un laboratorio fabricante. Del mismo modo, la sección de información al medicamento del departamento de farmacia del Hospital General de Pinderfields (UK),¹⁰³ emitió que pese a no haber disponible, en el momento de la publicación, datos sobre estabilidad de enalapril en SPD, basándose en su práctica rechazaba su uso en dichos dispositivos.

La **Tabla 13** muestra información sobre estabilidad de enalapril en SPD, obtenida a través de las bases de datos comentadas en el punto 6.3.

Tabla 13. Información sobre estabilidad de enalapril maleato comprimidos re-acondicionado en SPD

	VALORACIÓN	PERIODO DE TIEMPO	OBSERVACIONES
UKMi. SPS ¹⁰⁴	El medicamento no es adecuado para su uso en SPD debido a razones teóricas que no pueden ser mitigadas.	-	Puede hidrolizarse a temperaturas elevadas y en presencia de humedad.
Danish Medicines Agency ¹⁰⁵	Re-acondicionable	28 - 180 días *	-
BOT plus 2.0 ¹³⁵	Medicamento acondicionable en SPD	-	-

* *En función de la marca*

1.9. LAMOTRIGINA

Lamotrigina es un antiepiléptico derivado de la feniltiazina, que, según se deduce de estudios en animales, actúa inhibiendo los canales iónicos de sodio (Na⁺) voltaje-dependientes, reduciendo con ello la actividad neuronal repetitiva sostenida al estabilizar la membrana, y por lo tanto reduciendo la liberación presináptica de aminoácidos excitadores como ácido glutámico y aspartato, evitando la neurotransmisión excitatoria típica de estos aminoácidos.^{143, 144}

Lamotrigina está indicado tanto en monoterapia como coadyuvante en crisis parciales y tónico-clónicas primarias y secundarias generalizadas, así como convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. El perfil antiepiléptico de lamotrigina es similar a fenitoína y carbamazepina pero con menos efectos sedantes y menor incidencia de efectos neurotóxicos. Adicionalmente, lamotrigina ha demostrado la eficacia en el tratamiento de mantenimiento y la prevención de episodios de trastorno del estado del ánimo en pacientes con trastorno bipolar (TB) de tipo I. Además está considerado por la Asociación Americana de Psiquiatría como agente de primera línea para el manejo de episodios depresivos agudos en pacientes con TB.^{143, 144}

La **Tabla 14** muestra las principales indicaciones y sus correspondientes posologías de lamotrigina en adultos.¹⁴⁴

Tabla 14. Indicaciones y posología (en adultos) de lamotrigina.

INDICACIONES	POSOLOGÍA
EPILEPSIA	
<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia 	Las 2 primeras semanas 25 mg/24 h, 50 mg/24 h durante las semanas 3-4. Mantenimiento: 100-200 mg/24 h, en 1-2 tomas, pudiendo aumentar hasta un máximo de 50-100 mg/24 h, cada 1-2 semanas. Dosis máxima de 500 mg/24 h.
<ul style="list-style-type: none"> • Asociada a valproato 	Las dos primeras semanas 25 mg en días alternos, y 25 mg/24 h durante las semanas 3-4. Mantenimiento: 100-200 mg/24 h, en 1-2 tomas, pudiendo aumentar hasta un máximo de 25-50 mg/24 h, cada 1-2 semanas.
<ul style="list-style-type: none"> • Asociada a inductores de glucuronidación* 	Las dos primeras semanas 50 mg/24 h, y 50 mg/12 h durante las semanas 3-4. Mantenimiento: 100-200 mg/12 h, pero podría ser necesario aumentarla hasta un máximo de 100 mg/24 h, cada 1-2 semanas. Dosis máxima de 700 mg/24 h.
<ul style="list-style-type: none"> • Asociada a otros fármacos 	Las dos primeras semanas 25 mg/24 h, y 50 mg/24 h durante las semanas 3-4. Mantenimiento: 100-200 mg/24 h, en 1-2 tomas, pero podría ser necesario aumentarla hasta un máximo de 50-100 mg/24 h, cada 1-2 semanas. Dosis máxima de 500 mg/24 h.
TRASTORNO BIPOLAR**	
<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia*** 	Las dos primeras semanas 25 mg/24 h, 50 mg/24 h (en 1-2 tomas) durante las semanas 3-4, y 100 mg/24 h (en 1-2 tomas) durante la semana 5. Mantenimiento: 200 mg/24 h, en 1-2 tomas, aunque podría oscilar entre 100-400 mg/24 h.
<ul style="list-style-type: none"> • Asociada a valproato 	Las dos primeras semanas 25 mg en días alternos durante, 25 mg/24 h durante las semanas 3-4, y 50 mg/24 h (en 1-2 tomas) durante la semana 5. Mantenimiento: 100 mg/24 h, en 1-2 tomas. Dosis máxima de 200 mg/24 h.
<ul style="list-style-type: none"> • Asociada a inductores de glucuronidación 	Durante las dos primeras semanas 50 mg/24 h, 50 mg/12 h durante las semanas 3-4, y 100 mg/12 h durante la semana 5. Mantenimiento: 150 mg/12 h, aunque podría aumentarse hasta 200 mg/12 h a partir de la semana 7 si fuera necesario.

* *Inductores de la glucuronidación de lamotrigina (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lopinavir/ritonavir, primidona, rifampicina).*

** *Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento de lamotrigina, se retirarán los otros fármacos empleados para el tratamiento del TB, reajustando la dosis de lamotrigina.*

*** *O combinada sin valproato ni inductores de la glucuronidación.*

Lamotrigina se administra por vía oral en las formas farmacéuticas de comprimidos, CMD, comprimidos de liberación modificada, o comprimidos bucodispersables.¹⁴³ Tal y como se observa en la **Tabla 15**, los CMD de lamotrigina son la única forma farmacéutica comercializada en España.¹²⁶ Dichos comprimidos son formulados y fabricados para facilitar la deglución, dejando un sabor residual agradable en la boca. Pueden tragarse enteros como los comprimidos convencionales, masticados (y consumidos con una pequeña cantidad de agua o zumo para ayudar a tragar), o diluidos en una pequeña cantidad de agua o zumo previo a su administración.¹⁴³

Tabla 15. Presentaciones de lamotrigina en España.

PRESENTACIONES	CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y USO
COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES (CMD)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mg • 5 mg • 25 mg • 50 mg • 100 mg • 200 mg
	Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de larga duración.

1.9.1. LAMOTRIGINA Y ADHERENCIA.

El último informe de medicamentos de la AEMPS sobre el uso de antiepilépticos, mostró como el uso de estos aumentó casi el doble entre el periodo 1992-2006, pasando de 5.11 a 10.83 DHD.¹⁴⁵ En aquel entonces, y pese a ser un principio activo relativamente nuevo (autorizado en 11/2001),¹²⁶ lamotrigina ya ocupaba un puesto entre los principales antiepilépticos usados con un valor de 0.73 DHD.¹⁴⁵ Podemos asumir que su uso será inclusive mayor actualmente, si tenemos en cuenta su uso en TB, el cual también se ha visto incrementado en los últimos años debido a su eficacia y tolerabilidad respecto otros principios activos (**Figura 13**).^{143, 146}

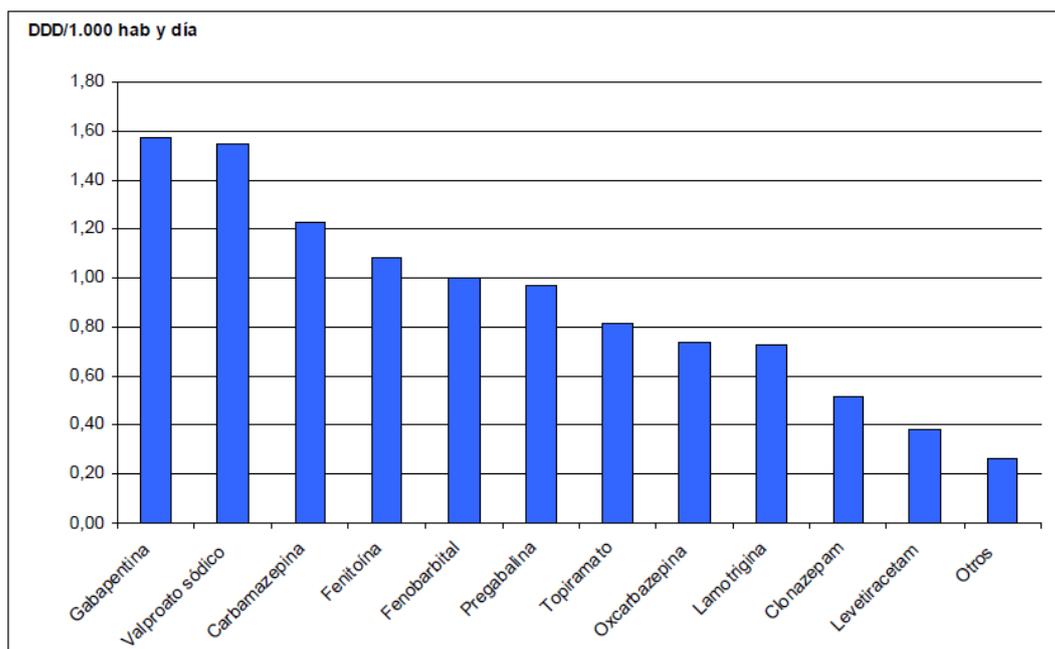


Figura 13. Consumo de los principales principios activos antiepilépticos en España en 2006.¹⁴⁵

Ambas indicaciones de lamotrigina, epilepsia y TB, son enfermedades crónicas con altos índices de no-adherencia al tratamiento. Se estima que la falta de adherencia en epilepsia es similar a la de otras enfermedades crónicas, oscilando entre 30-50%.¹⁴⁷ En el caso del TB, aproximadamente la mitad de los pacientes no toman la medicación para dicha enfermedad según lo prescrito y, al menos un tercio, no toma más del 70% del total de la medicación prescrita.¹⁴⁸ La mayoría de los pacientes diagnosticados con epilepsia y TB coinciden en que suelen tratarse con múltiples medicamentos debido, entre otros, a la morbilidad residual típica de los pacientes crónicos, y al crecimiento, en los últimos años, del número de opciones de tratamiento. Esta práctica, conocida como politerapia o polifarmacia, incrementa la complejidad del tratamiento y por lo tanto el riesgo de falta de adherencia.¹⁴⁸⁻¹⁵¹ Otra característica en común entre los pacientes con epilepsia y TB, que puede afectar negativamente a la adherencia al tratamiento es el deterioro cognitivo. Además de la pérdida de memoria, la falta de atención y la dificultad en la función ejecutiva, pueden facilitar que el paciente no sea consciente de la administración/no administración de la medicación siendo esta una de las principales razones, junto al propio olvido, que más reportan los pacientes como causas de la falta de adherencia.^{33, 152, 153}

Así, la falta de adherencia a la terapia del TB puede dificultar el control de la enfermedad, aumentando el riesgo de sufrir consecuencias negativas tales como el aumento en el número de suicidios, recurrencia de los estados maníacos o el aumento en el número de hospitalizaciones.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Al igual que en el TB, la falta de adherencia en pacientes con epilepsia también ha demostrado acarrear consecuencias negativas. Stanaway *et al*¹⁵⁷ encontró que el 31% de las crisis epilépticas fueron precipitadas por una falta de adherencia a la medicación. Además de las consecuencias personales, la reducción en el beneficio de la medicación inducido por la falta de adherencia, también supone consecuencias financieras, incrementando en coste a los sistemas sanitarios.^{147,}
153

1.9.2. LAMOTRIGINA Y ESTABILIDAD POTENCIAL EN SPD.

En el momento de seleccionar los medicamentos candidatos a su estudio en la presente tesis doctoral, no existía en la literatura científica ningún estudio formal que analizase la estabilidad de lamotrigina re-acondicionada en un SPD. De esta forma, a la hora de decidir sobre la posibilidad o no de utilizar lamotrigina CMD en uno de estos dispositivos, y durante cuánto tiempo, uno solo podía obtener ayuda a través de guías, bases de datos y demás publicaciones comentadas anteriormente.

Lamotrigina como principio activo, no muestra unas características que hagan sospechar que su estabilidad química pueda ser un problema en condiciones moderadas de temperatura o humedad, al no mostrar higroscopicidad, fotosensibilidad ni sensibilidad a temperaturas elevadas.¹⁴³ Tal y como se ha comentado anteriormente, una de las formas farmacéuticas más utilizadas para la administración por vía oral de lamotrigina, y la única comercializada en nuestro país (**ANEXO 2**), son los CMD.¹²⁶ Pese a lo positivo de su versatilidad en la administración, facilitando la deglución en aquellos pacientes con problemas (especialmente ancianos y niños), y la posibilidad de enmascarar el sabor amargo de algunos principios activos tras su administración, los CMD son sensibles a los efectos de la humedad, pudiendo generar cambios en la estabilidad física y química del medicamento si se llega a producir penetración de agua.^{35, 143} Por este motivo, las guías para el correcto uso de los SPD normalmente advierten contra el re-acondicionado de este tipo de formas farmacéuticas.^{1, 35, 36, 57}

La única información, aportada por un laboratorio farmacéutico, disponible hasta la fecha, hace referencia a los comprimidos convencionales (No CMD) de lamotrigina, comercializados bajo el nombre de *Lamictal*®, por el laboratorio *Glaxo Smith Klein UK*. De acuerdo con lo publicado en el ya citado artículo de Church y Smith,¹⁰⁰ recuperado, y avalado también, por la sección de información al medicamento del departamento de farmacia del Hospital General de Pinderfields (UK),¹⁰³ dice no recomendar el uso de lamotrigina comprimidos en SPD, pese a no existir datos de estabilidad en dichos dispositivos.

A continuación (**Tabla 16**) se muestra la información sobre la estabilidad de lamotrigina CMD, obtenida a través de las bases de datos comentadas en el punto 6.3.

Tabla 16. Información sobre estabilidad de lamotrigina CMD re-acondicionada en SPD.

	VALORACIÓN	PERIODO DE TIEMPO	OBSERVACIONES
UKMi. SPS ¹⁰⁴	El medicamento no es adecuado para su uso en SPD debido a razones teóricas que no pueden ser mitigadas.	-	-
Danish Medicines Agency ¹⁰⁵	-	-	-
BOT plus 2.0 ¹⁴⁴	Medicamento no es acondicionable en SPD.	-	-

II. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

El objetivo general de la presente tesis fue aumentar la seguridad de los pacientes usuarios de los SPD para la administración de los medicamentos, así como la efectividad a la hora de mejorar la adherencia al tratamiento, mediante la aportación de información inexistente en la actualidad sobre la idoneidad del re-acondicionado de determinados medicamentos, que colaborará en el uso adecuado de este tipo de dispositivos, de acuerdo con los paradigmas que fundamentan la práctica basada en la evidencia.

Para conseguir el objetivo anteriormente mencionado, se considera necesario alcanzar, entre otros, los siguientes objetivos intermedios:

- Seleccionar uno de los SPD más frecuentemente usados en España, en concreto, *ANOTA® pill-pack system* y evaluar su permeabilidad a la humedad para, a su vez, determinar si cumple o no con los requisitos de hermeticidad establecidos para este tipo de dispositivos.
- Determinar la estabilidad química de *omeprazol 20 mg cápsulas* y *enalapril 20 mg comprimidos* así como la estabilidad físico-química de *lamotrigina 100 mg comprimidos dispersables/masticables*, re-acondicionados en el SPD objeto de estudio. Se trata de tres medicamentos ampliamente utilizados seleccionados de acuerdo con una característica en cada caso diferente y limitante de su re-acondicionamiento en los SPD.
- Aportar recomendaciones sobre el SPFA del SPD en la farmacia comunitaria basado en la revisión de la evidencia científica actual sobre la evaluación de la estabilidad de los medicamentos como potencial fuente de error que puede repercutir en la seguridad de los pacientes con consecuencias de diferente gravedad.

III. RESULTADOS

3. RESULTADOS

La presente tesis es un compendio de 4 artículos publicados en revistas indexadas que se presentan a continuación:¹⁵⁸⁻¹⁶¹

3.1. PRIMER ARTÍCULO

The degree of hermeticity of a monitored dosage system. Implications for the quality of medicines and patient safety.

Loscertales HR, Modamio P, Braza AJ, Tobaruela G, Lastra CF, Mariño EL.

Lat Am J Pharm. 2014;33:1739-42.

Indicadores de calidad:

Revista: **LATIN AMERICAN JOURNAL OF PHARMACY**
Factor de impacto (JCR 2014): **0.372**
Categoría, cuartil (JCR 2014): **Pharmacology & Pharmacy, Q4** (posición 247 de 255)



Degree of Hermeticity of a Monitored Dosage System: Implications for the Quality of Medicines and Patient Safety

Héctor R. LOSCERTALES, Pilar MODAMIO, Antonio J. BRAZA,
Gonzalo TOBARUELA, Cecilia F. Lastra & Eduardo L. MARIÑO*

*Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology,
Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Av. Joan XXIII s/n, 08028, Barcelona, Spain.*

SUMMARY. A monitored dosage system (MDS) is a device designed to improve patient adherence to treatment and to reduce medication administration errors. Having permeability to moisture is one of the most important factors that can modify the stability of medicines, the aim of this study was to determine the degree of hermeticity in one of the most commonly used MDS in Spain. The study was performed in accordance with the US Pharmacopeia (USP) specifications. Depending on the results, the packaging is classified, from fastest to slowest average moisture permeation rate, into classes D, C, B and A, respectively. The MDS assayed meets the Class A pack requirements, and therefore it meets the conditions of hermeticity that the pharmacopeia demands for these types of devices (Class B) in the absence of stricter packing requirements.

RESUMEN. Un sistema personalizado de dosificación (SPD) es un dispositivo diseñado para mejorar la adherencia del paciente al tratamiento y reducir los errores de administración de medicamentos. La permeabilidad a la humedad es uno de los factores más importantes que pueden modificar la estabilidad de los medicamentos, por lo que el objetivo de este estudio fue determinar el grado de hermeticidad en uno de los SPD más comúnmente utilizados en España. El estudio se realizó de acuerdo con las especificaciones de la Farmacopea de EE.UU. (USP). Dependiendo de los resultados, el envase se clasifica, en función de la más rápida a la más lenta velocidad media de permeación a la humedad, en las clases D, C, B y A, respectivamente. El SPD ensayado cumple con los requisitos de los envases de Clase A, por lo que cumple con las exigencias de hermeticidad que la farmacopea establece para este tipo de dispositivos (Clase B), en ausencia de requisitos de embalaje más estrictos.

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) considers that the lack of adherence to chronic treatment regimens and the negative clinical and economic consequences as a primary public health concern¹. Low levels of adherence to medication are observed across all age groups, but it is the elderly population who are more likely to improperly use medication. This is due to several factors including: long-term and large quantity of medications taken simultaneously, cognitive impairments, medication beliefs, limited financial resources, medication side effects, inadequate education, and physical disability. In fact, non-compliance with medication regimens in elderly patients is responsible for over 10% of hospital admissions, resulting in great financial costs². Since no single strategy will guarantee adher-

ence, promoting best practices, with the use of behavior modification, and technology may significantly improve medication adherence³.

A monitored dosage system (MDS; also called a unit dose systems, dose administration aid, or multicompartiment compliance aid) is a blister-type re-packaging system for organizing the solid drugs that a given patient is prescribed to take over a week. Ware *et al.*⁴ reports that patients who used an MDS, for a period of 3 months after release from the hospital, had higher compliance rates than those who used the original blister package (49 vs. 23%, $p = 0.03$). Alldred *et al.*⁵ reports a study performed in fifty-five UK care homes, the results of which showed that there were more drug administration errors when the pills or capsules were administered from the original packaging than

KEY WORDS: Hermeticity, Quality of medicines, Moisture permeation test, Monitored dosage system, Patient safety, US Pharmacopeia.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* emarino@ub.edu

when an MDS was used (odds ratio (OR) of 2.14, 95% CI 1.02 to 4.51; $p = 0.04$).

There are different types of MDS available in the market and the pharmacist is who decides which system to select and work with, as well as assigning a use date after re-packaging the medication into the MDS. One of the characteristics of an MDS that should be taken into account is permeability to moisture, since environmental moisture is one of the most important factors that can modify the stability of medicines. In accordance with the USP ⁶, moisture-permeation characteristics of the packaging system being used shall be determined to have an informed judgment regarding its suitability.

With the expected increase in use of this type of devices in coming years, due to the increasing both life expectancy and the prevalence of chronic conditions, the aim of the present study was to report the results of moisture-permeation characteristics of one of the most frequently used MDS in Spain. This information on the suitability of the MDS assayed will have implications for the quality of medicines and patient safety.

MATERIALS AND METHODS

The MDS used (Anota[®] pill-pack system) was supplied by Anota, S.A. (Montcada i Reixac, Barcelona, Spain). It is a single-use, one-week, cold-sealed re-packaging system that consists of a paper/cardboard lamina with 28 aluminum cells arranged into four horizontal rows (indicating the time of the dose) and seven vertical columns (one for each day of the week). The lamina is covered on one side by a self-adhesive material to facilitate the sealing with the other part of the system: a PVC blister with 28 cells where the medicine is placed. In addition, 8-mm diameter × 10 mm desiccant pellets (TK-1002L) were used, as indicated by the USP and supplied by Medical Packaging Inc. The pellets were activated at 110 °C for 1 h in a heat cabinet (Mettler mod. 100) and then used to perform the moisture permeability test in another heat cabinet (Köttermann mod. 2736). A precision balance (Precisa mod. 125 A) was used to weigh both the test and control packaging (tested and control MDS), and gloves and tweezers were used to handle the pellets. A desiccator, to keep the pellets isolated from humidity once activated; a maximum and minimum mercury thermometer (Celsius[®]) to monitor temperature in the cabinet, and a digital maximum and minimum thermo-hygrometer (TFA[®]) to monitor the

humidity. Solutions of 35 g of NaCl (Panreac, Castellar del Vallés, Barcelona) per 100 mL of water were prepared to maintain the relative humidity (RH) constant within the cabinet ($75\% \pm 3\%$).

Moisture permeation test

The study was performed following the USP specifications, chapter <671> Containers-Performance Testing ⁶ that describes the methods to determine the moisture permeability of packs which incorporate a number of separately-sealed unit-dose containers or blisters (Method II). Depending on the results, the packs (MDS) are designated from slowest to fastest rate of moisture permeation as: Class A (if no pack tested exceeds 0.5 mg/day in average blister moisture permeation rate), Class B (if no pack tested exceeds 5 mg/day in average blister moisture permeation rate), Class C (if no pack tested exceeds 20 mg/day in average blister moisture permeation rate) and Class D (if the pack tested meet none of the foregoing average blister moisture permeation rate requirements). According to the USP, section 1136 ⁷, MDS-type packs must meet the requirements of moisture permeability established for Class B packages, if no stricter requirements are stipulated for any of the medicines sealed into the device.

The test was performed on 12 MDS for each Class (A, B, C or D), depending on the moisture permeability. The procedure used for this study was the same for all of them and is summarised schematically as follows ⁶:

- 6 MDS were filled randomly with the desiccant pellets (tested MDS) and the other 6 were used as controls (control MDS, Fig. 1). The preparation of the desiccant pellets in the tested MDS are as described in Method II ⁶.

- All the packs were stored at 23 ± 2 °C and

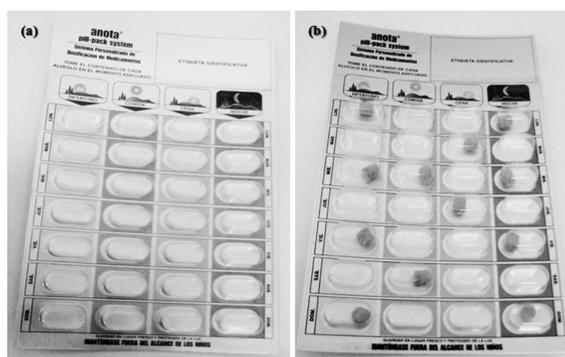


Figure 1. Example of a control MDS (a) and a tested MDS filled randomly with the desiccant pellets activated (b).

75 ± 3% of RH for 24 h, when they were removed from the cabinet and left to equilibrate for 45 min. To achieve optimum storage conditions, for the two weeks prior to the study the temperature and humidity was monitored using the data provided by the maximum and minimum thermometer and hygrometer.

- The initial weighing was then carried out (the tested MDS were weighed individually and the control MDS together to find their average weight).

- Then, they were again placed into the cabinet, for the appropriate time for each Class to complete the study: 24 h for Class D, 48 h for Class C, 7 days for class B and at least 28 days for Class A. If, during the procedure, any pellet turned pink or there was a 10% increase in the average weight of the pellets in any tested pack, the assay was considered over, with the prior determination being taken as valid.

- Calculate the average rate of moisture permeation, in mg per day, for unit-dose container or blister in each MDS, by applying Eq. [1]:

$$\text{Rate} = (1/NX) [(W_f - W_i) - (C_f - C_i)] \quad [1]$$

where N is the number of days expired in the test period (beginning after the initial 24 h equilibration period); X is the number of separately sealed units per pack (in the MDS assayed is always 28); $(W_f - W_i)$ is the difference, in mg, between the final and initial weights of each tested pack; and $(C_f - C_i)$ is the difference, in mg, between the average final and average initial weights of the control packs.

RESULTS AND DISCUSSION

Table 1 shows the results of the moisture permeation tests performed. The permeability test for containers that incorporate a number of separately-sealed unit-dose containers constitutes the first test to be performed on this type of packaging in order to establish whether it meets the requirements of hermeticity established in the pharmacopoeia (Class B).

Our results indicate that the MDS assayed meets Class D packaging specifications, since

Class	Tested MDS (n = 6)		Control MDS (n = 6)		Average rate of moisture permeation, for each unit-dose container or blister (mg/day)
	Initial weight (Wi, mg)	Final weight (Wf, mg)	Initial average weight (Ci, mg)	Final average weight (Cf, mg)	
D (N = 24 h)	24605	24639	18955	18970	0.679
	24250	24276			0.393
	24348	24375			0.429
	24658	24684			0.393
	24230	24258			0.464
	24680	24704			0.321
C (N = 48 h)	23983	24051	18922	18923	1.196
	24428	24475			0.821
	24495	24539			0.768
	24342	24379			0.643
	24303	24348			0.786
	24456	24495			0.679
B (N = 7 days)	24260	24440	18752	18760	0.878
	24588	24775			0.913
	24258	24437			0.872
	24403	24578			0.852
	24243	24421			0.867
	24374	24547			0.842
A (N = 8 days)	24432	24878	18670	18768	0.444
	24680	25106			0.418
	24656	25101			0.443
	24150	24636			0.495
	24144	24592			0.446
	24245	24677			0.426

Table 1 Results of moisture permeation tests of the monitored dosage system (MDS) assayed according to the USP specifications (Eq. 1: $\text{Rate} = (1/NX) [(W_f - W_i) - (C_f - C_i)]$).

the average moisture permeation rate into the blister was not greater than 20 mg/day after 24 h. It also met the requirements for packaging of Classes C and B, as the average moisture permeation rate into the unit-dose container or blister was less than 20 mg/day after 48 h, and less than 5 mg/day after 7 days. The rate was also lower than 0.5 mg/day after a minimum of 28 days, thereby meeting the requirements for Class A packaging.

These results, in accordance with the aims and the methods described above, ensure the highest standards for the use of these devices. The materials used for the unit-dose container and the process to set and seal all parts together are also key properties of the finished container 7. These qualities provide the MDS the capacity to ensure that a medicine remains in similar conditions as in the original packaging. In light of the results the MDS tested in this study meets the highest degree of moisture barrier (Class A).

Repackaging of a medication into MDS has become increasingly prevalent and its use and assessment has been strengthened by various government programs worldwide 8,9. Recently, community pharmacists in Spain have been authorized (RD 9/2011) 10 to prepare MDS for specific patients, such as those with complex prescription regimens, to improve medication compliance and optimize pharmacist involvement. Therefore, it is foreseen that the MDS will be an important service in Spanish community pharmacies too, over the coming years. More recently, in May 2013, the General Pharmaceutical Council of Spain has approved the distribution of the Standard Operating Procedure in order to provide professional MDS service 11. This document indicates, that the conditions of hermeticity that the USP demands for MDS packs is minimum Class B. Once the hermeticity of this system has been shown to meet the requirements, our research group is performing studies of stability with different medicines that are usually repackaged following the prescribed dosage schedule 12. This highlights the importance to assess first the permeability of MDS, and the implications for the quality of repackaged medicines and patient safety.

CONCLUSIONS

The MDS tested can be considered as a Class A container, in accordance with the USP requirements.

Acknowledgement. This work has been partly sponsored by Anota, S.A.

REFERENCES

1. Sabaté, E. "Adherence to long term therapies: evidence for action (WHO Library Cataloguing-in-Publication Data)". Available at <http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf>.
2. Nunney, J., D.K. Raynor, P. Knapp & S.J. Closs (2011) *Drugs Aging* **28**: 403-14.
3. Haynes, R.B., E. Ackloo, N. Sahota, H.P. McDonald & X. Yao (2008) *Cochrane Database Syst. Rev.* **16**: CD000011.
4. Ware, G.J., N.H. Holford, J.G. Davison & R.G. Harris (1991) *N.Z. Med. J.* **2**: 103-11.
5. Alldred, D.P., C. Standage, O. Fletcher, I. Savage, J. Carpenter, N. Barber, *et al.* (2011) *BMJ Qual. Saf.* **20**: 397-401.
6. U.S. Pharmacopeial Convention (2013) "<671> Containers—Performance testing", in "U.S. Pharmacopeia National Formulary (USP36-NF31)", Rockville, MD, pp. 292-5.
7. U.S. Pharmacopeial Convention (2013) "<1136> Packaging and repackaging – single-unit containers", in "U.S. Pharmacopeia National Formulary (USP36–NF31)", Rockville, MD, pp. 844-50.
8. Pharmaceutical Services Negotiating Committee. "Disability Discrimination Act (DDA) 1995 / Equality Act 2010". Available at <http://www.psn.org.uk/data/files/Regulation/DDA/Disability_Discrimination_and_MDS_briefing_October_2011.pdf>.
9. The Pharmacy Guild of Australia (2010) "Road map Program Development Template: Dose Administration Aids". Available at <<http://www.guild.org.au/docs/default-source/public-documents/tab-the-guild/Strategic-Direction/dose-administration-aids.pdf?sfvrsn=0>>.
10. Leadership of the State (2011) "Royal Decree-Law 9/2011, of 19 August, on measures improving the quality and cohesion of the national health system, contributing to fiscal consolidation and raising the maximum amount of State guarantees for 2011". Available at <<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2011-14021>>.
11. The General Pharmaceutical Council of Spain (2013) "Monitored Dosage Systems, Standard Operating Procedure". Available at <http://www.portalfarma.com/Profesionales/organizacioncolegial/planfuturofarmaciacomunitaria/Documentos/SPD_2013_4.pdf>.
12. Loscertales, H.R., P. Modamio, C.F. Lastra, A.J. Braza, G. Tobaruela & E.L. Mariño (2014) *J. Am. Geriatr. Soc.* **62**: 569-70.

Resumen

El objetivo del estudio fue evaluar la permeabilidad a la humedad del SPD *ANOTA® pill-pack system*, y establecer si cumple o no con los requisitos de hermeticidad que dicta la USP. El SPD objeto de estudio es un sistema de re-acondicionado con sellado en frío, de una semana de duración y un solo uso. Está constituido por una lámina de PVC, con 28 alveolos y una tarjeta de papel cartón que por uno de sus lados lleva adherida una lámina de aluminio recubierta de un material autoadhesivo, protegido con un papel de apariencia siliconado. El estudio se realizó de acuerdo con la USP, apartado <671> donde se explicita el método a seguir para determinar la permeabilidad a la humedad de envases que incorporan un número de alvéolos de dosis unitaria sellados separadamente (método II).⁷⁸

Los resultados muestran que el SPD ensayado cumple con los requisitos de los envases de Clase D, ya que ninguno de los valores de velocidad media de transmisión al vapor de humedad por blíster fue superior a los 20 mg/día tras 24 horas. Por otro lado, también satisfizo los requerimientos exigibles para los envases de Clases C y B, ya que todos los valores de velocidad media de transmisión al vapor de humedad por blíster fueron inferiores a 20 mg/día tras 48 horas, e inferiores a 5 mg/día tras 7 días, respectivamente. La velocidad media de transmisión al vapor de humedad por blíster tras 28 días de ensayo tampoco fue superior al valor requerido (0.5 mg/día) para que el SPD ensayado se considere envase de Clase A.

Según la USP, apartado <1136>⁷⁹ los dispositivos tipo SPD deben cumplir con los requerimientos de transmisión al vapor de humedad establecidos para los envases de Clase B, en ausencia de requerimientos más estrictos de envasado por parte de alguno de los medicamentos re-acondicionados. Así, se puede concluir que el SPD *ANOTA® pill-pack system* cumple con los requisitos de permeabilidad a la humedad que exige la USP para este tipo de dispositivos.

3.2. SEGUNDO ARTÍCULO

Can we repackage omeprazole capsules into multicompartiment compliance aids?

Loscertales HR, Modamio P, Braza AJ, Tobaruela G, Lastra CF, Mariño EL.

J Am Geriatr Soc. 2014;62:569-70.

Indicadores de calidad:

Revista: **JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY**

Factor de impacto (JCR 2014): **4.572**

Categoría, cuartil (JCR 2014): **Geriatrics & Gerontology, Q1** (posición 6 de 50)

CAN WE REPACKAGE OMEPRAZOLE CAPSULES INTO MULTICOMPARTMENT COMPLIANCE AIDS?

To the Editor: Proton pump inhibitor (PPI) use is increasing worldwide; omeprazole is the most frequently prescribed PPI in ambulatory settings and in older adults usually with one or more chronic medical conditions.^{1,2} Omeprazole was the first PPI approved in Europe and the United States for severe peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. Its use has subsequently included treatment of routine peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux disease, the prevention of relapse of peptic ulcers in individuals at risk, and *Helicobacter pylori* eradication in peptic ulcer disease. Because the omeprazole molecule is acid labile, the drug is administered orally as a delayed-release capsule, tablet, or oral suspension or as a buffered immediate-release capsule or oral suspension.³ It is expected to exhibit instability in the presence of moisture because of its hygroscopic nature.⁴

A multicompartment compliance aid (MCA; also called a unit dose system, dose administration aid, or monitored dosage system in some countries) is a blister-type repackaging storage system for organizing solid drugs prescribed to an individual, usually for up to a 1-week span. It is a tool that aims to facilitate drug administration and thereby increase adherence and reduce errors in administration.^{5,6} A large-scale audit to evaluate the accuracy and suitability of repackaging medicines into MCAs for nursing homes suggested that the scarcity of drug stability information in these devices could explain the high occurrence of unsuitable medicines repacked in MCAs.⁷ In recent years, several studies have provided data on the short-term stability of various products in MCAs,⁸ although none included omeprazole. The objective of the current study was to evaluate the stability of omeprazole capsules, a widely prescribed drug, commonly repackaged into MCAs and potentially not sufficiently stable when stored inside because of its hygroscopic nature.

METHODS

Omeprazole powder (Sigma-Aldrich Química, S.L., Madrid, Spain) and commercially available gastroresistant capsules of omeprazole (Omeprazole Mylan 20 mg gastroresistant capsules, hard) were used. The MCAs were supplied by Anota, S.A. (Montcada i Reixac, Barcelona, Spain). The chemical stability of omeprazole in the MCA at $25 \pm 2^\circ\text{C}$ and a relative humidity of $60 \pm 5\%$ ⁹ was checked for 60 days. Ten MCAs were used in the study, and 12 omeprazole capsules were removed from their primary packaging, placed in each MCA, and immediately resealed. The capsules had a remaining shelf-life of at least 2 years and were randomly allocated to the MCA blisters. The prepared MCAs and the drug in its original packaging

were placed in a heat cabinet, and temperature and relative humidity were monitored during the study. At scheduled times, the active ingredient in these capsules (MCA samples and reference samples) was analyzed in triplicate using a validated high-performance liquid chromatography assay, adapted from the U.S. Pharmacopeia method.⁴ Statistical methods included difference in means according to the Student *t*-test at 95% confidence limits.

RESULTS

There was no appreciable degradation of omeprazole up to the 60 days of the study (Figure 1); omeprazole content was within the required range of 95% to 105% of the labeled amount for the gastroresistant capsules in their primary packaging and those in the MCAs ($P = .20$).

DISCUSSION

A common criticism of MCAs is that the chemical stability of active compounds may change when a medicine is stored in them because it is removed from the primary packaging device provided by the pharmaceutical company. The only information available about omeprazole stability after removal from its original packaging and repackaging into MCAs was based on a survey conducted of manufacturers. This information differs between generic drugs (“Do not put into a compliance aid. Hygroscopic”) and brand name drugs (“Stability data available in an alternative container, but not necessarily in a compliance aid. Stable for 14 days at room temperature (25–30°C) and relative humidity up to 75%”).¹⁰

The present study shows that omeprazole 20 mg gastro-resistant capsules repackaged into MCAs maintain their chemical stability for at least 60 days. The medicine should not be used past the manufacturers’ expiration date. Nevertheless, it is important to remember that environmental conditions vary depending on the climate zone. The three regions that are part of the International Conference on Harmonization (Europe, Japan, United States) are included in Zones I and II. The present study considered the most extreme conditions of storage that correspond to Climatic Zone II (a constant temperature of $25 \pm 2^\circ\text{C}$ and a constant relative humidity of $60 \pm 5\%$).

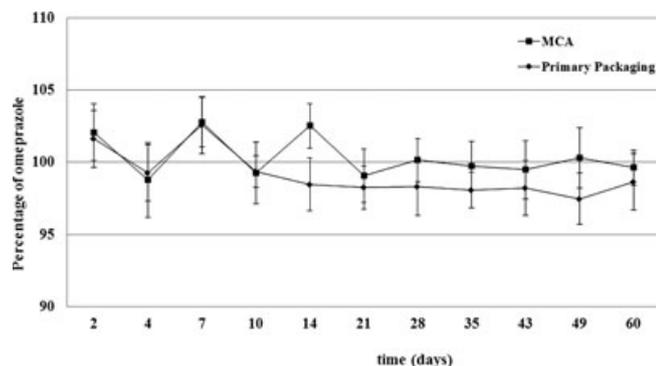


Figure 1. Stability profile of omeprazole in primary packaging (reference samples) and in the multicompartment compliance aid (MCA) up to 60 days.

This information may help health professionals to increase drug quality management and patient safety.

Héctor R. Loscertales, MSc
Pilar Modamio, PhD
Cecilia F. Lastra, PhD
Antonio J. Braza, PhD
Gonzalo Tobaruela, MSc
Eduardo L. Mariño, PhD

Faculty of Pharmacy, Clinical Pharmacy and
Pharmacotherapy Unit, Department of Pharmacy and
Pharmaceutical Technology, University of Barcelona,
Barcelona, Spain

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to express our gratitude to Anota S.A. for kindly providing the MCAs and for grant support. This work was supported by Anota S.A., Montcada i Reixac, Barcelona, Spain.

Conflict of Interest: The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this paper.

Author Contributions: All authors have read and agreed with the current version of the manuscript. Loscertales: collected and interpreted data, contributed to drafting the manuscript. Modamio, Mariño: designed study, contributed to data analyses, critical review of final version of manuscript. Lastra: designed study, interpreted data, contributed to drafting manuscript. Braza, Tobaruela: collected data, performed literature search contributed to drafting manuscript.

Sponsor’s Role: None.

REFERENCES

1. Rotman SR, Bishop TF. Proton pump inhibitor use in the U.S. ambulatory setting, 2002–2009. *PLoS One* 2013;8:e56060.
2. Tett SE, Sketris I, Cooke C et al. Differences in utilisation of gastro protective drugs between 2001 and 2005 in Australia and Nova Scotia, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:735–743.
3. AHFS Drug Information. Omeprazole. MedicinesComplete. London: Pharmaceutical Press, Electronic version, 2012.
4. The United States Pharmacopeia. National Formulary (USP34–NF29). Official monographs. Omeprazole Delayed-Release Capsules. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, 2011.
5. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP et al. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD005025.
6. Allred DP, Standage C, Fletcher O et al. The influence of formulation and medicine delivery system on medication administration errors in care homes for older people. *BMJ Qual Saf* 2011;20:397–401.
7. Gilmartin JF, Hussaini SY, Marriott JL. Medicines in Australian nursing homes: A cross-sectional observational study of the accuracy and suitability of re-packing medicines into pharmacy-supplied dose administration aids. *Res Social Adm Pharm* 2013;9:876–883.
8. Glass BD, Haywood A, Llewelyn V et al. Compliance aids and medicine stability: New evidence of quality assurance. *Curr Drug Saf* 2009;4:74–78.
9. International Conference on Harmonization, Q1A(R2): Stability Testing of new Drug Substances and Products. European Medicines Agency, 2003 [online]. Available at www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002651.pdf Accessed September 2, 2012.
10. Church C, Smith J. How stable are medicines moved from original packs into compliance aids? *Pharm J* 2006;276:75–81.

Resumen

El objetivo del estudio fue evaluar la estabilidad química de omeprazol cápsulas una vez re-acondicionadas en el SPD *ANOTA*® *pill-pack system*.

La técnica analítica utilizada para la valoración de omeprazol fue la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). El método analítico para la cuantificación de omeprazol sin degradar, se adaptó de la monografía de la USP¹³⁴ y fue validado (ensayos de selectividad, linealidad, precisión y exactitud) según las ICH Q2A y Q2B.⁹⁸

Las cápsulas de 20 mg de omeprazol en su envase primario (muestras control) y re-acondicionadas (aleatoriamente) en los SPDs objeto de estudio (muestras problema) se ubicaron en cámaras de estabilidad donde previamente se habían establecido las condiciones controladas de temperatura y humedad correspondientes a las zonas climáticas I/II (25 ± 2 °C; 60 ± 5 % HR),⁹³ para evaluar su estabilidad química durante un periodo de 60 días. A los tiempos previamente establecidos, se cuantificó omeprazol por HPLC y por triplicado tanto en las muestras control (n=10) como en las problema (n=10).

Las cápsulas de omeprazol mantuvieron la especificación establecida durante al menos 60 días después de su re-acondicionado en los SPD, ya que en todo momento el contenido de omeprazol se encontró dentro del rango establecido en la monografía de la USP de 90-110 % de la cantidad declarada. El valor de *P* (0.199) obtenido tras aplicar el test "*t*" de *Student* permitió concluir que no existían diferencias estadísticamente significativas entre el contenido de omeprazol de las cápsulas en el envase primario y las re-acondicionadas en el SPD durante el periodo de 60 días.

Durante el periodo de estudio no se observaron cambios visuales en la apariencia de las cápsulas ni en las re-acondicionadas en SPD ni en aquellas en su envase original.

3.3. TERCER ARTÍCULO

Stability of enalapril repackaged into monitored dosage system

Loscertales HR, Modamio P, Braza AJ, Tobaruela G, Lastra CF, Mariño EL.

Curr Med Res Opin. 2015;31:1915-17

Indicadores de calidad:

Revista: **CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION**

Factor de impacto (JCR 2015): **2.643**

Categoría, cuartil (JCR 2015): **Medicine, General & Internal, Q1** (posición 29 de 151)

Research letter

Stability of enalapril repackaged into monitored dosage system

Héctor R. Loscertales
Pilar Modamio
Cecilia F. Lastra
Antonio J. Braza
Gonzalo Tobaruela
Eduardo L. Mariño

Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit,
Department of Pharmacy and Pharmaceutical
Technology, Faculty of Pharmacy, University of
Barcelona, Barcelona, Spain

Address for correspondence:

Eduardo L. Mariño, Clinical Pharmacy and
Pharmacotherapy Unit, Department of Pharmacy and
Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy,
University of Barcelona, Av. Joan XXIII s/n, 08028
Barcelona, Spain. Tel: +34 934024544; Fax: +34
934035714;
emarino@ub.edu

Keywords:

Drug stability – Enalapril – Monitored dosage
system – Patient safety

Accepted: 17 July 2015; published online: 14 September 2015
Citation: *Curr Med Res Opin* 2015; 31:1915–1917

Abstract

A monitored dosage system (MDS) is a professionally prepared blister-type repackaging system used to improve medication adherence. The objective of this study was to determine the stability of enalapril tablets, a widely prescribed drug, commonly used by the elderly but potentially unstable in MDSs. No degradation of enalapril tablets repackaged into MDSs was observed during the 60 day study period.

Introduction

A monitored dosage system (MDS) is a professionally prepared blister-type repackaging storage system for organizing solid drugs prescribed to an individual, usually for up to a 1 week span¹. The use of MDSs is often integrated into practice and service policy in various countries worldwide to help facilitate drug management, improve medication adherence, and reduce medication errors². Despite its widespread use, there is insufficient data in the published literature to provide information about the stability of medications during packing and storage in MDS. This lack of information makes it difficult to determine which medications are suitable for repackaging into MDS, which patients can benefit from the use of these devices, and what is a suitable period for MDS use by patients or caregivers³.

The decision to remove a medicine from the manufacturer's original packaging to a secondary container (such as a MDS) invalidates the stability guarantee of the manufacturer and, therefore, increases the level of responsibility, and involves risks and liabilities³. In recent years, several studies have provided data on the short-term stability (over 4–8 weeks) of various drug products in MDSs^{1,4,5} although none included enalapril, an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. This is an orally administered drug that is used either alone or in combination with other drugs, for the management of hypertension, symptomatic congestive heart failure, and clinically stable asymptomatic patients with left ventricular dysfunction⁶. These are highly prevalent diseases and major public health issues that primarily affect the elderly, a population group more susceptible to nonadherence due to the fact that the number of chronic diseases and medication used tends to increase with age^{2,7}.

According to Al-Omari *et al.*⁸, while enalapril maleate powder stability is not a major issue, it may become chemically unstable when mixed with commonly used tablet excipients. Furthermore, the chemical stability may be affected by temperature, moisture, light, type of the drug matrix and its pH and packaging of the tablets. These authors concluded that enalapril maleate tablet formulations with a basic matrix, which are commonly used (and are the unique formulations marketed in Spain), showed degradation when exposed at mild conditions of

temperature and moisture (40 °C and 75% relative humidity), while the photolysis degradation was almost negligible⁸. The only information available about enalapril stability and suitability for use in a MDS is based on a survey in which the manufacturer of a formulation with a basic matrix (Innovace*) recommended that you not put it into a MDS because enalapril may hydrolyze at high temperatures (40 °C) and in the presence of moisture⁹. Therefore, it cannot be assumed that the barrier properties of MDS against temperature and moisture will provide a suitable level of protection for enalapril maleate tablets and a specific chemical stability study is required to assess it. The pharmacopoeia requirements for stability and content uniformity (usually $100 \pm 10\%$ of the labeled amount of the active ingredients)¹⁰ must be assessed and ensured. In addition, the European Medicines Agency (EMA) considered changes higher than 5% of its initial value to be a 'significant change' when stability of drug product is tested¹¹.

Thus, the objective of the current study was to determine the chemical stability of enalapril tablets, a widely prescribed drug that may be repackaged into MDSs if it meets the stability specifications when stored inside. This information will help health professionals make a professional judgment to ensure the best interests of the patient and the most appropriate and safe use of these devices.

Methods

Enalapril maleate tablets with basic formulation (the tablet comprises 20 mg enalapril maleate, lactose, starch, sodium bicarbonate, magnesium stearate and brown iron oxide in aluminum/aluminum blister packs) were supplied by Mylan Pharmaceuticals SL (Barcelona, Spain). The tablets used had a remaining shelf-life of ≥ 2 years. Based on the US Pharmacopoeia, a MDS must meet the moisture permeation requirements established for, at the minimum, a Class B single-unit or unit-dose container. The MDS used in this study (Anota SA) is a 1 week cold-sealed system which meets the most stringent moisture permeation requirements (Class A)^{12,13}.

The chemical stability of enalapril in the MDS at 25 ± 2 °C and a relative humidity of $60 \pm 5\%$ were assessed for 60 days. These conditions correspond to climatic zones I/II, which include Great Britain, Northern Europe, Canada, Russia, USA, Japan and Southern Europe¹¹. Twelve enalapril tablets were removed from their primary packaging, and of those only 10 were randomly placed in each MDS, and resealed immediately. The prepared MDSs (MDS samples) and the drug in its original packaging (reference samples) were placed in a controlled temperature and relative humidity heat cabinet and were monitored

during the study. At scheduled times, the active principle in these tablets, MDS samples ($n = 10$ tablets) and reference samples ($n = 10$ tablets) were analyzed in triplicate using a validated high-performance liquid chromatography assay, adapted from the USP method¹⁰. Student's *t*-test was carried out, to assess whether there was a statistical difference between the results obtained from the tablets in their primary packaging and those in MDSs.

Results

The results on the chemical stability of enalapril in its primary packaging and in the MDSs at the storage condition of the study are shown in Figure 1. The results are expressed as a percentage of unaltered drug as a function of time. An observation of the results indicates that there was no apparent degradation of enalapril up to the 60 days of the study: the enalapril content remained within the accepted ranges of US Pharmacopoeia (90–110%)¹⁰ as well as EMA (95–105%)¹¹ for both the tablets in their primary packaging and those in the MDSs.

As for Student's *t*-test, from the value of *t* (1.594) and the probability level ($P = 0.064$), we can confirm that during the 60 day study period there was no significant difference between the enalapril content in its primary packaging and in the MDS.

Discussion

Not all oral solid dosage forms can be repackaged into MDSs since there are many different conditions that may compromise the chemical stability of the medication³. For this reason, current available information on the medication stability in MDSs must be taken into account at the time of deciding on a potential MDS user.

Information regarding safety issues also includes determining and labeling a suitable beyond-use date (BUD) after the preparation of the MDS. According to the US Pharmacopoeia¹², the BUD is the date after which a MDS must not be used. To effectively provide a BUD we must take into account various factors. First, the characteristics of the container such as its capacity to preserve environmental moisture, since this is one of the most important factors that can modify drug stability; second, the nature of the drugs repackaged; and third, the storage conditions to which it may be subjected. This period of time shall be no longer than the shortest recommended BUD for any dosage form included therein or no longer than 60 days from the date of preparation of the MDS. In any case, the BUD should not exceed the expiration date on the manufacturer's original packaging for any drug included in the MDS¹². In light of current drug information available⁹, enalapril tablets repackaged into a MDS are potentially

*Innovace is a registered trade name of Merck Sharp & Dohme Ltd, Hoddesdon, Hertfordshire, UK.

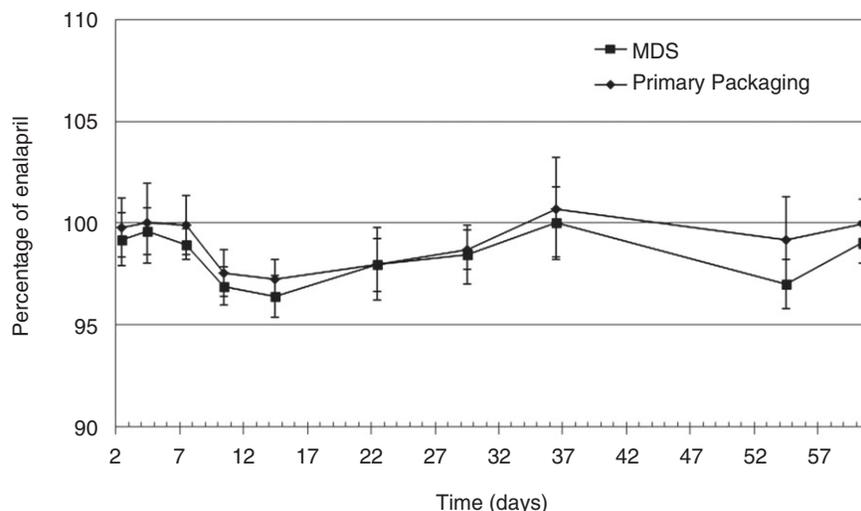


Figure 1. Stability profile of enalapril in primary packaging (reference samples) and in the monitored dosage system (MDS) up to 60 days.

unstable and therefore can act as a limiting factor at the time of setting the beyond-use dating period.

The present study shows that enalapril maleate tablets with basic matrix maintained their chemical stability for at least 60 days when repackaged into MDS under the storage conditions of climatic zones I/II. Therefore, enalapril would not limit the use of MDSs, at least in the countries included in these climatic zones. It is important that both the BUD and storage conditions recommendations be displayed on the label of the MDS.

The role of the health care team in obtaining stability information is essential to ensure the suitable selection of MDS users and the optimal use of MDSs, and to provide transport and suitable storage conditions. This information may facilitate better decision-making and increase drug quality management, while ensuring patient safety.

Transparency

Declaration of funding

This work was supported by Mylan Pharmaceuticals SL, Barcelona, Spain. The authors are fully responsible for all content and editorial decisions for this manuscript.

Declaration of financial/other relationships

H.R.L., P.M., C.F.L., A.J.B., G.T., and E.L.M. have disclosed that they have no significant relationships with or financial interests in any commercial companies related to this study or article. The authors were not involved in selecting or managing the journal peer review process.

CMRO peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

Acknowledgments

We would like to express our gratitude to Anota SA for kindly providing the MDSs.

References

1. Loscertales HR, Modamio P, Lastra CF, et al. Can we repack omeprazole capsules into multicompartiment compliance aids? *J Am Geriatr Soc* 2014;62:569-70
2. Conn VS, Ruppert TM, Chan KC, et al. Packaging interventions to increase medication adherence: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015;31:145-60
3. Royal Pharmaceutical Society. Improving patient outcomes. The better use of multicompartiment compliance aids, 2013. Available at: <http://www.rpharms.com/scottish-pharmacy-board-pdfs/rps-mca-july-2013-final.pdf> [Last accessed 5 May 2015]
4. Glass BD, Haywood A, Llewelyn V, Mangan M. Compliance aids and medicine stability: new evidence of quality assurance. *Curr Drug Saf* 2009;4:74-8
5. Donyai P. Quality of medicines stored together in multi-compartment compliance aids. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:533-43
6. AHFS Drug Information. Enalapril. MedicinesComplete. London: Pharmaceutical Press, Electronic version, 2014
7. Saczynski JS, Go AS, Magid DJ, et al. Patterns of comorbidity in older adults with heart failure: the cardiovascular research network PRESERVE Study. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:26-33
8. Al-Omari MM, Abdelah MK, Badwan AA, Jaber AM. Effect of the drug-matrix on the stability of enalapril maleate in tablet formulations. *J Pharm Biomed Anal* 2001;25:893-902
9. Church C, Smith J. How stable are medicines moved from original packs into compliance aids? *Pharm J* 2006;276:75-81
10. The United States Pharmacopeia. National Formulary (USP36-NF31). Official monographs. Enalapril Maleate Tablets. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, 2014
11. International Conference on Harmonization, Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products. European Medicines Agency, 2003. Available at: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002651.pdf [Last accessed 5 May 2015]
12. The United States Pharmacopeia. National Formulary (USP36-NF31). <1136> Packaging and repackaging – single-unit containers. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, 2014
13. Loscertales HR, Modamio P, Braza AJ, et al. The degree of hermeticity of a monitored dosage system. Implications for the quality of medicines and patient safety. *Lat Am J Pharm* 2014;33:1739-42

Resumen

El objetivo del estudio fue evaluar la estabilidad química de enalapril comprimidos una vez re-acondicionados en el SPD *ANOTA*® *pill-pack system*.

La técnica analítica utilizada para la valoración de enalapril fue la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). El método analítico para la cuantificación de enalapril sin degradar, se adaptó de la monografía de la USP¹⁶² y fue validado (ensayos de selectividad, linealidad, precisión y exactitud) según las ICH Q2A y Q2B.⁹⁸

Los comprimidos de 20 mg de enalapril en su envase primario (muestras control) y re-acondicionados (aleatoriamente) en los SPDs objeto de estudio (muestras problema) se ubicaron en cámaras de estabilidad donde previamente se habían establecido las condiciones controladas de temperatura y humedad correspondientes a las zonas climáticas I/II ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$; $60\pm 5\%$ HR),⁹³ para evaluar su estabilidad química durante un periodo de 60 días. A los tiempos previamente establecidos, se cuantificó enalapril por HPLC y por triplicado tanto en las muestras control (n=10) como en las problema (n=10).

Los resultados de este estudio mostraron que los comprimidos de enalapril mantuvieron la especificación establecida durante al menos 60 días después de su re-acondicionado en SPD, ya que en todo momento el contenido de enalapril se encontró dentro del rango establecido en la monografía de la USP de 90-110 % de la cantidad declarada. El valor de *P* (0.064) obtenido tras aplicar el "*t*" de Student permitió concluir que no existían diferencias estadísticamente significativas entre el contenido de enalapril de los comprimidos en el envase primario y los re-acondicionados en el SPD durante el periodo de 60 días.

Durante el periodo de estudio no se observaron cambios visuales en la apariencia de los comprimidos ni en los re-acondicionados en SPD ni en aquellos en su envase original.

3.4. CUARTO ARTÍCULO

Assessing the stability of lamotrigine dispersible/chewable tablets when stored in blister punch cards.

Loscertales HR, Modamio P, Lastra CF, Mariño EL.

Curr Med Res Opin. 2017;33:949-53

Indicadores de calidad:

Revista: **CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION**

Factor de impacto (JCR 2015): **2.643**

Categoría, cuartil (JCR 2015): **Medicine, General & Internal, Q1** (posición 30 de 155).

RESEARCH LETTER



Assessing the stability of lamotrigine dispersible/chewable tablets when stored in blister punch cards

Héctor R. Loscertales, Pilar Modamio, Cecilia F. Lastra and Eduardo L. Mariño

Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Objectives: To determine the stability of lamotrigine dispersible/chewable tablets (DCTs) when stored in blister punch cards (BPCs).

Methods: Lamotrigine 100 mg DCTs were randomly repackaged into a US Pharmacopeia Class A 1 week cold-sealed BPC. Chemical and physical stability were evaluated over a 60 day period, in controlled conditions corresponding to Climatic Zones I/II (25 °C ± 2 °C; 60% ± 5% relative humidity). At scheduled times, various tests were performed on tablets in their primary packaging (reference samples) and on tablets repackaged (BPC samples). A validated high-performance liquid chromatography method adapted from the US Pharmacopeia was used to quantify lamotrigine.

Results: Lamotrigine content remained within the US Pharmacopeia acceptance range of 90%–110% during the 60 day study period and there were no significant changes compared with reference samples ($p = .386$). The increase of weight and the reduction of hardness of the repackaged tablets did not affect their dissolution profiles, and no change in appearance was observed. All tests complied with the compendial requirements of the pharmaceutical physical tests.

Conclusions: Although changes in hardness after 14 days have not impacted on outcomes in terms of compliance with compendial requirements, a cautious recommendation would probably be a BPC storage of lamotrigine DCT of up to 14 days after repackaging.

ARTICLE HISTORY

Received 12 October 2016
Revised 7 February 2017
Accepted 17 February 2017

KEYWORDS

Blister punch cards; Drug stability; Lamotrigine; Medication adherence

Introduction

A blister punch card (BPC), also called blister pack or multi-drug punch cards in some countries, is a professionally prepared blister-type repackaging storage system used for organizing solid dosage forms prescribed to an individual, usually for periods of up to a week¹. The use of a BPC, and other types of monitored dosage systems, is common policy worldwide and helps non-adherent patients to better manage their medication intake². One of the characteristics of a BPC that should be taken into account is permeability to moisture, since moisture is one of the most important environmental factors that can modify the stability of medicines³. The US Pharmacopoeia, chapter <671> *Containers-Performance Testing*⁴ describes the methods to determine the moisture permeability of packs which incorporate a number of separately sealed unit-dose containers or blisters (Method II). Depending on the results of the testing, the packs are designated from the slowest to the fastest rate of moisture permeation as Class A, B, C or D, respectively. Since the barrier properties of a BPC cannot be assumed to deliver the same stability assurance as that of the manufacturer's primary packaging, research is required to assess the effects that repackaging can have on medicine stability and hence on its efficacy and safety².

Despite the importance of this issue and the increasing use of these devices, there is a lack of information regarding the stability of medicines when stored in a BPC^{2,5}. Of the four studies reviewed in the published literature that provide data on the stability of central nervous system medications stored in a BPC⁵, none included lamotrigine, a phenyltriazine anticonvulsant used either alone or in combination with other drugs in the management of epilepsy and in the maintenance therapy of bipolar disorder⁶. These are chronic psychiatric diseases with high rates of non-adherence to treatment that make the control of the illness difficult, increasing the risk of severe personal and financial consequences^{7,8}.

One of the most popular pharmaceutical forms (and the only form marketed in Spain) for oral administration of lamotrigine is dispersible/chewable tablets (DCTs). They may be swallowed whole, chewed (and consumed with a small amount of water or diluted fruit juice to aid swallowing), or dispersed in water or diluted fruit juice. DCTs are formulated and manufactured to produce a pleasant-tasting residue in the mouth and to facilitate swallowing⁶. Nevertheless, DCTs are sensitive to the effects of moisture with water ingress causing changes in their chemical and/or physical stability². For this reason, guidelines for the use of a BPC typically advise against repackaging of DCTs².

The objective of the current study was to determine the stability of lamotrigine DCTs when stored in a BPC. The results of this study will inform health professionals in making decisions about BPC use with lamotrigine DCTs.

Materials and methods

Lamotrigine 100 mg DCTs (Kern Pharma SL) were randomly repackaged into BPCs (Anota SA) by simple random sampling using a computer program (CQC, Glaxo Wellcome, version 2.1) and evaluated for physico-chemical stability over a 60 day period at $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ and $60\% \pm 5\%$ of relative humidity (RH)⁹. A saturated water solution of sodium chloride and sucrose was placed at the bottom of an oven (Köttermann mod.236) to maintain the specified humidity^{10,11}. These conditions correspond to Climatic Zones I/II, which include Great Britain, Northern Europe, Canada, Russia, USA, Japan and Southern Europe⁹. The tablets used had a remaining shelf life of ≥ 1 year and each one comprises 100 mg lamotrigine as the active pharmaceutical ingredient (API) and as excipients: sorbitol calcium carbonate, microcrystalline cellulose silicified, crospovidone, starch, talc, redcurrant flavor, sodium saccharin, colloidal anhydrous silica and sodium stearyl fumarate. The BPC used in this study is a 1 week cold-sealed system, which meets the most stringent moisture permeation requirements according to the US Pharmacopoeia (Class A)¹².

At scheduled times, chemical and physical characteristics of the tablets, including physical appearance, dissolution, uniformity of mass, friability, and hardness, were evaluated on tablets repackaged into BPCs (day 3, 7, 14, 29 and 60; BPC samples) and on tablets in their primary packaging (day 0, 3, 7, 14, 29 and 60; reference samples) following compendial requirements^{13,14}.

Chemical stability

A high performance liquid chromatography (HPLC) technique was used to quantify lamotrigine in the presence of its excipients and any possible degradation products. Method validation for accuracy, precision, specificity and linearity was carried out as per ICH guidelines¹⁵. The HPLC instrumentation (Jasco model LC-2000 plus, Jasco Corporation, Japan) consisted of a quaternary pump (PU-2089), an automatic sampler injector (AS-2055) and a variable wavelength UV-visible detector (UV-2015). Lamotrigine was chromatographed on a $5\ \mu\text{m}$ Phenomenex Luna C18(2) 100A column, 150×4.6 mm (i.d.) (Micron Analítica, Madrid, Spain) and detected at 310 nm at $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Analyses were carried out at 1 mL/min with a mobile phase consisting of triethylamine buffer pH 7.5-acetonitrile-methanol (80:15:5, v/v/v). A calibration curve for lamotrigine was constructed from 60% to 120% of the test concentration. At scheduled times, the content of lamotrigine in the BPC samples ($n=10$ tablets) and reference samples ($n=10$ tablets) was analyzed. Each tablet (100 mg) was dissolved in 250 ml of hydrochloric acid 0.1 M, stirred for 30 min, and diluted with the same hydrochloric acid 0.1 M to obtain a solution of $10\ \mu\text{g}/\text{ml}$. A sample of that solution was

analyzed in triplicate after passing through a syringe filter (Millex-HN 13 mm $0.45\ \mu\text{m}$, nylon membrane, Millipore Corporation, Billerica, MA, USA).

Physical stability

Appearance was determined by visual comparison with reference samples at time 0.

Dissolution testing was performed according to the US Pharmacopoeia method described for lamotrigine tablets for oral suspension¹³, using an apparatus II (Hanson Research SR8-plus) at $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. The tablets ($n=6$) were exposed to nine hundred millilitres of the degassed hydrochloric acid 0.1 M for 15 min at 50 rpm. At that point, samples of 5 ml were diluted with the same hydrochloric acid 0.1 M to obtain a solution of $10\ \mu\text{g}/\text{ml}$ and filtered through a syringe $0.45\ \mu\text{m}$, nylon membrane filter (Millex-HN 13 mm, Millipore Corporation, Billerica, MA, USA) before being analyzed in triplicate using the HPLC method described above.

Uniformity of mass was determined on twenty tablets according to the European Pharmacopoeia (Ph.Eur.) compendia using a Precisa 125A analytical balance¹⁴. At each sampling time, the deviations of the individual tablet weights from the average weight were calculated. Differences in weight change between BPC and reference samples were also evaluated during storage.

Mechanical integrity of the tablets was evaluated taking into account friability and resistance to crushing. Both tests were determined according to Ph.Eur. compendia using a DR Schleuniger-Pharmatron FRV2000 Friability tester and a DR Schleuniger 5Y Tablet Hardness Tester, respectively¹⁴. A number of tablets corresponding to approximately 6.5 g were dedusted and accurately weighted prior to and after testing. The friability is defined as the percentage of weight loss by tablets and refers to the ability of tablets to withstand mechanical stresses during handling and transportation. Ten tablets were individually measured for resistance to crushing (in newtons), and the average and standard deviation values were calculated.

Statistical evaluation

Student's *t*-test was carried out, to assess whether there was a statistical differences between the results (chemical stability, dissolution test and weight change) obtained from the tablets in their primary packaging and those in BPC.

Results

Chemical stability

The results for the chemical stability assessment of lamotrigine DCT stored in a BPC (BPC samples) and in primary packaging (reference samples) are shown in Figure 1(A). Lamotrigine content remained within the US Pharmacopoeia acceptable ranges of not less than 90.0% and not more than 110.0% of the labeled amount for both BPC and reference samples. Thus, there was no apparent degradation of

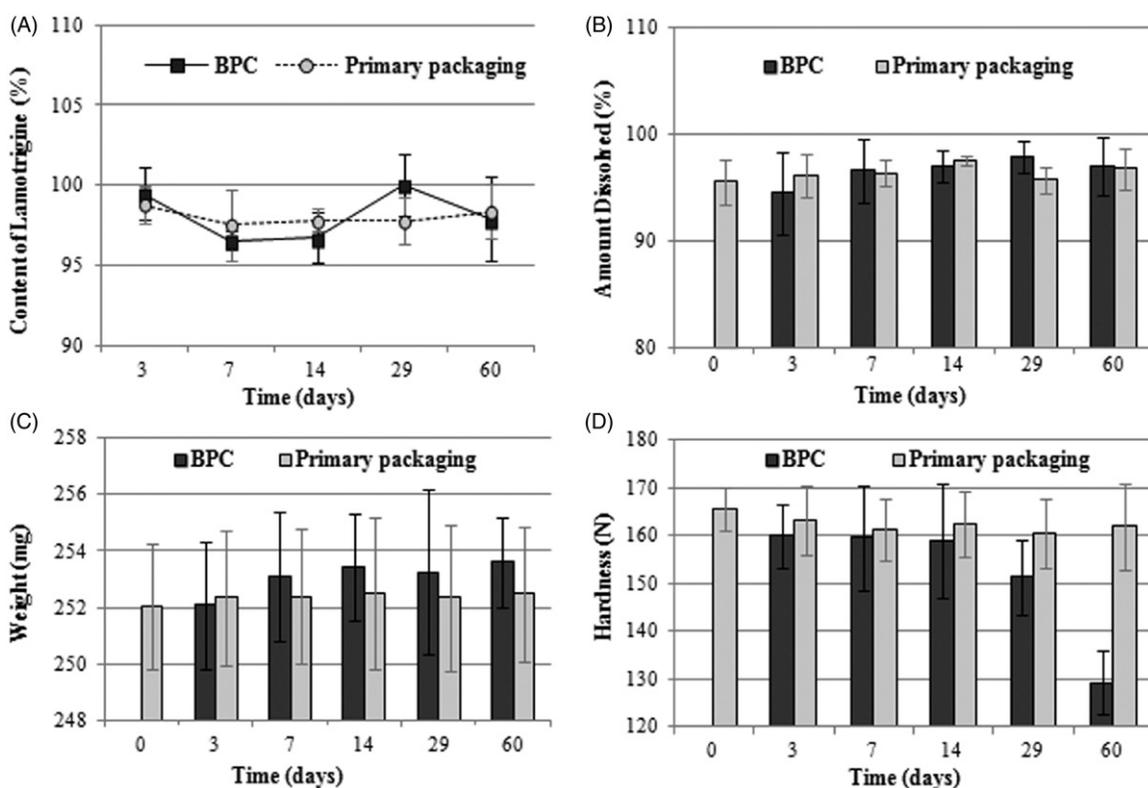


Figure 1. Change over time of content of lamotrigine (A), dissolution test (B), uniformity of mass (C) and resistance to crushing (D) of lamotrigine dispersible/chewable tablets in primary packaging (reference samples) and in the blister punch cards (BPC samples) up to 60 days.

lamotrigine during the 60 days of the study. In addition, Student's *t*-test confirmed that during the study period there were no significant differences between the lamotrigine content of the reference samples and the BPC samples ($p = .386$).

Physical stability

No visual changes in the appearance of the tablets were observed during the study period in the BPC samples or in the reference samples.

The results of the dissolution test of lamotrigine DCT are shown in Figure 1(B). All tablets at all time points satisfied the US Pharmacopeia acceptance criterion of not less than 80% dissolved in 15 min. The Student's *t*-test performed to assess whether there was statistical similarity between the amount of lamotrigine dissolved in DCTs in the BPC samples and in the reference samples indicated that there were no significant differences between the two sample types ($p = .356$).

Both BPC and reference samples complied with the Ph.Eur. compendia requirements for uniformity of mass of single-dose preparations, since none of the individual masses at each sampling time deviated from the average weight by more than 5%. Figure 1(C) shows the changes over time in the average weight. The Student's *t*-test carried out to compare cumulative weight changes of the DCT in their primary packaging and those in the BPC indicated that there was a significant increase in the weight of the lamotrigine DCTs

that were repackaged into the BPC during the 60 days of study ($p = .021$).

The Ph.Eur. compendial requirements for friability of uncoated tablets were met for all tests performed, with a weight loss lower than 0.4% for all tablets. When compared to time 0, tablet hardness of the reference samples decreased by as much as 3.1% during the study period. In the case of the BPC samples, tablet hardness decreased by 4.1% after 14 days, by 8.6% after 29 days and by 21.9% after 60 days (Figure 1(D)).

Discussion

This study found that lamotrigine DCTs maintained their chemical stability for at least 60 days after repackaging into BPCs based on the general long-term storage conditions of the ICH guidelines for Climatic Zones I/II⁹, as the nominal value of the lamotrigine DCTs remained within the acceptable ranges of the US Pharmacopeia compendia (90%–110%)¹³ and no significant changes were observed when compared with the reference samples ($p = .386$).

During the 60 day period of storage, all the tablets had an acceptable visual appearance, which is important because the loss of pharmaceutical elegance may decrease patient acceptability and potentially affect adherence¹⁶. Despite the Ph.Eur. compendial requirements for uniformity of mass of single-dose preparations being met at all sampling times, a small but significant ($p = .021$) increase in weight was observed in those tablets that were repackaged in BPCs. As

reported in other studies⁵, this weight increase indicates an uptake of humidity from the environment. If product quality is jeopardized by permeation of moisture through the US Pharmacopeia Class A materials, systems with a lower protection against moisture should be avoided for repackaging lamotrigine DCTs. A weight increase of the tablets is not necessarily a problem on its own, but when it is linked to water absorption the physico-chemical properties of the tablets may be compromised³.

In the present study, there was a significant reduction in the ability of tablets stored in a BPC to resist crushing. Changes in hardness are especially important with chewable tablets since softer tablets will generally be more friable and harder tablets will be more difficult to chew^{3,17}. Furthermore, such changes are likely to alter the dissolution profile and bioavailability of the drug, and therefore its therapeutic efficacy^{2,3}. Nevertheless, although resistance to crushing decreased significantly, friability was low (<0.4%) and the dissolution test of the tablets complied with the US Pharmacopeia requirements¹³ of not less than 80% dissolved in 15 min at all times, showing no significant differences in comparison to the reference samples ($p = .356$). Consequently, the increase of weight and the reduction of hardness did not affect their dissolution profiles. Thus, lamotrigine DCTs maintain their stability when repackaged into a US Pharmacopeia Class A BPC for at least 60 days at $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ and $60\% \pm 5\%$ of RH. Although changes in hardness after 14 days have not impacted on outcomes in terms of compliance with compendial requirements, a cautious recommendation would probably be a BPC storage of lamotrigine DCTs of up to 14 days after repackaging.

BPCs are usually packed in community and hospital pharmacies that have quality control procedures in place. Such procedures include the following labeling and dosing instructions for distribution to patients and/or caregivers. In addition to the specific information on drug stability, general recommendations are necessary for ensuring the stability of medication repackaged into a BPC, such as (i) selecting an appropriate BPC brand that provides adequate protection against environmental conditions; (ii) controlling the temperature and humidity conditions in the BPC preparation area; (iii) careful removal of tablets from the BPC; (iv) monitoring the BPC integrity during repackaging, dispensing and throughout the “in-use” period; (v) storage of the BPC to avoid unnecessary exposure to light, heat, or humidity in the pharmacy and in patients’ homes; (vi) counseling patients on the correct use and appropriate storage for their BPCs; and (vii) following appropriate professional practice guidelines⁵. It is important that both the recommendations for period of use and storage conditions are displayed on the label of any BPC.

Conclusions

To the best of our knowledge, this is the first study assessing the suitability of repackaging lamotrigine DCTs into a BPC. Given the results obtained, we can conclude that it would be acceptable to store lamotrigine DCTs in a US Pharmacopeia Class A BPC up to 14 days at $25^{\circ}\text{C}/60\%$ RH. It is advisable

that pharmacists, patients and/or caregivers monitor the BPCs throughout the recommended “in-use” period, particularly in the case presented here (lamotrigine DCTs), since there may be several situations (e.g. improper storage, accidental rupture of the blisters seals, etc.) that could expose the tablets to increased levels of humidity.

This information is expected to improve the quality of life of those patients with bipolar disorders or epilepsy using a BPC who, due to the general recommendations in the guidelines, had to manage lamotrigine DCTs without a BPC. Having such information on stability available will contribute to ensuring patient safety by facilitating more informed decision-making and improved drug quality management.

Transparency

Declaration of funding

The authors received no funding for this manuscript.

Declaration of financial/other relationships

H.R.L., P.M., C.F.L., and E.L.M. have disclosed that they have no significant relationships with or financial interests in any commercial companies related to this study or article.

CMRO peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

Acknowledgement

We would like to express our gratitude to Dr. A.J. Braza and Mr. G. Tobaruela for their help in this research work.

References

1. Loscertales HR, Modamio P, Lastra CF, et al. Stability of enalapril repackaged into monitored dosage system. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1915-17
2. Royal Pharmaceutical Society. Improving patient outcomes. The better use of multicompartiment compliance aids, 2013. Available at: <http://www.rpharms.com/scottish-pharmacy-board-pdfs/rps-mca-july-2013-final.pdf> [Last accessed 10 December 2016]
3. Waterman KC, MacDonald BC. Package selection for moisture protection for solid, oral drug products. *J Pharm Sci* 2010;99:4437-52
4. The United States Pharmacopeia. National Formulary (USP38-NF33). <671> Containers-Performance Testing. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention, 2016
5. Haywood A, Glass BD. Evidence of stability of medicines repackaged in compliance aids: A review. *Curr Drug Saf* 2015;11:69-77
6. AHFS Drug Information. Lamotrigine. MedicinesComplete. London: Pharmaceutical Press, 2016
7. Jones RM, Butler JA, Thomas VA, et al. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure* 2006;15:504-8
8. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013;15:1-44
9. International Conference on Harmonization, Q1A(R2): Stability Testing of new Drug Substances and Products. European

- Medicines Agency, 2003. Available at: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002651.pdf [Last accessed 20 December 2016]
10. Greenspan L. Humidity fixed points of binary saturated aqueous solutions. *J Res Natl Bur Stand* 1977;81:89-96
 11. Dupas-Langlet M, Benali M, Pezron I, et al. Deliquescence lowering in mixtures of NaCl and sucrose powders elucidated by modeling the water activity of corresponding solutions. *J Food Eng* 2013;115:391-7
 12. Loscertales HR, Modamio P, Braza AJ, et al. The degree of hermeticity of a monitored dosage system. Implications for the quality of medicines and patient safety. *Lat Am J Pharm* 2014;33:1739-42
 13. The United States Pharmacopeia. National Formulary (USP38-NF33). Official monographs. Lamotrigine tablets for oral suspension. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention, 2016
 14. European Pharmacopoeia. European Pharmacopoeia Online 8th Edition. 2.09 Pharmaceutical technical procedures. Strasbourg: Council of Europe, 2016
 15. International Conference on Harmonization, Q2(R1): Validation of analytical procedures: text and methodology. European Medicines Agency, 2005. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf [Last accessed 3 December 2016]
 16. Carstensen JT, Rhodes CT. Rational policies for stability testing. *Clin Res Regul Aff* 1993;10:177-85
 17. International Conference on Harmonization, Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. European Medicines Agency, 2000. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002823.pdf [Last accessed 5 December 2016]

Resumen

El objetivo del estudio fue evaluar la estabilidad química y física de lamotrigina CMD una vez re-acondicionados en el SPD *ANOTA*® *pill-pack system*.

Los CMD de 100 mg de lamotrigina en su envase primario (muestras control) y re-acondicionadas aleatoriamente en los SPDs objeto de estudio (muestras problema) se ubicaron en cámaras de estabilidad donde previamente se habían establecido las condiciones controladas de temperatura y humedad correspondientes a las zonas climáticas I/II (25 ± 2 °C; 60 ± 5 % HR),⁹³ con objeto de evaluar su estabilidad química y física durante un periodo de 60 días.

Con relación a la estabilidad química, la técnica analítica utilizada para la cuantificación de lamotrigina fue la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). El método analítico para la cuantificación de lamotrigina sin degradar, se adaptó de la monografía de la USP¹⁶³ y fue validado (ensayos de selectividad, linealidad, precisión y exactitud) según las ICH Q2A y Q2B.⁹⁸

Respecto a las características físicas de los comprimidos, incluyendo apariencia visual, uniformidad de masa, dureza, friabilidad y disolución, se evaluaron en base a los requerimientos de las guías correspondientes. La apariencia fue determinada organolépticamente en comparación con las muestras control a tiempo 0. El test de disolución se realizó de acuerdo con el método descrito en la monografía de la USP.¹⁶³ Las muestras fueron analizadas mediante HPLC, por triplicado, y en las mismas condiciones cromatografías que en el estudio de estabilidad. El test de uniformidad de masa, dureza y friabilidad de los comprimidos se llevaron a cabo según la Ph. Eur.¹⁶⁴

Los resultados de este estudio mostraron que los comprimidos de lamotrigina mantuvieron su potencia durante al menos 60 días después del re-acondicionado en SPD, (90-110% de la cantidad declarada en la monografía de la USP). El valor de *P* (0.386) obtenido tras aplicar el test "*t*" de Student permitió concluir que no existían diferencias estadísticamente significativas entre el contenido de lamotrigina de los CMD del envase primario y los re-acondicionados en el SPD durante el periodo de 60 días.

Durante el periodo de estudio no se observaron cambios visuales en la apariencia de los CMD ni en aquellos re-acondicionados en SPD ni en aquellos en su envase original.

Pese a que se cumplieron los requisitos de *uniformidad de masa* estipulados en la Ph. Eur.¹⁶⁴ para todos los puntos de muestra, se observó un ligero pero estadísticamente significativo ($P=0.021$) aumento de peso en los CMD re-acondicionados. El presente estudio también mostró una disminución en la dureza de los CMD de lamotrigina re-acondicionados. Este cambio en el comportamiento para resistir la ruptura es especialmente importante en los comprimidos masticables (como el que nos ocupa) ya que una disminución en la dureza puede hacerlos más friables, mientras que un aumento en la dureza puede dificultar la acción de ser masticado por el paciente.^{85, 96} Además, este tipo de cambios se ha visto que pueden alterar el perfil de disolución del medicamento, con la posibilidad de modificar su biodisponibilidad y, en última instancia, su efecto terapéutico.^{35, 85} No obstante, los comprimidos de lamotrigina re-acondicionados en el SPD mostraron una friabilidad baja (siempre inferior al 0.4 %) y en todos los puntos de ensayo; el test de disolución cumplió con los requerimientos especificados en la monografía de la USP,¹⁶³ al disolverse al menos el 80% de principio activo tras 15min, sin mostrar además diferencias estadísticamente significativas con los comprimidos almacenados en su envase original ($P=0.356$). Así, se confirmó que los CMD de lamotrigina mantienen su estabilidad en las condiciones de estudio hasta 60 días.

A pesar que los cambios en la dureza de los comprimidos después de los 14 días de ensayo no modifican los resultados en términos de cumplir con las especificaciones de los test de estabilidad, y considerando las diferentes situaciones durante la manipulación y uso de los SPD, fuera del control del farmacéutico que podrían incrementar los niveles de humedad por encima de los ensayados, una recomendación más prudente es aconsejar su re-acondicionado durante un máximo de 14 días, tiempo en el cual la dureza de los comprimidos en el SPD disminuyó menos del 5%.

3.5. COMUNICACIONES A CONGRESOS.

Una parte de los resultados obtenidos en el estudio de lamotrigina se presentó en los siguientes congresos, nacional e internacional respectivamente (**ANEXOS 3 y 4**):

Autores:	Loscertales, H.R.; Ahmad, S.; Tobaruela, G.; Braza, A.J.; Modamio, P.; Lastra, C.F.; Mariño, E.L.
Título:	Método analítico por HPLC para la determinación de lamotrigina en matriz simple
Tipo participación:	Poster
Congreso:	XII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG).
Publicación:	Libro de Actas XII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (ISBN-10:84-617-3823-3)
Lugar celebración:	Barcelona, 26-28 enero (España) Año: 2015

Autores: Loscertales, H.R.; Thalhauser, S.; Modamio, P.; Tobaruela, G.; Braza, A.J.; Lastra, C.F.; Mariño, E.L.

Título: Ask the pharmacist: Is it suitable to repackage Lamotrigine dispersable/chewable tablets into Multidrug punch cards?

Tipo participación: Poster

Congreso: European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) International Workshop

Publicación: *Int J Clin Pharm* 2016 38:1344-44 (ISSN: 2210-7703)

Indicadores de calidad:

Revista: INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY

Factor de impacto (JCR 2015): 1.339

Categoría, cuartil (JCR 2015): Pharmacology & Pharmacy, Q4 (posición 202 de 255)

Lugar celebración: Basilea, 13–14 junio (Suiza) **Año:** 2016

IV. DISCUSIÓN

4. DISCUSIÓN

El test de permeabilidad a la humedad del SPD objeto de estudio constituyó el **primer objetivo intermedio** de la presente Tesis así como el primer artículo publicado. Tal y como se ha comentado en la introducción, tanto el tipo de material del SPD como el proceso de re-acondicionado y el tipo de sellado, son determinantes en el grado de permeabilidad a la humedad de nuestro dispositivo.⁷⁹

De acuerdo a los resultados, se demostró que, entre los diferentes tipos de SPD, *ANOTA® pill-pack system* aporta la más alta barrera de protección frente a la humedad ambiental (Clase A), reuniendo tanto las características de hermeticidad que exige la USP para este tipo de dispositivos (mínimo Clase B),⁷⁹ como las de la Guía de SFT con SPDs de Cataluña (mínimo Clase C).¹

Durante el proceso de elaboración de un SPD, es responsabilidad del farmacéutico que lo elabora y lo dispensa, establecer una fecha a partir del re-acondicionado que limite el momento a partir del cual deberá dejarse de utilizar el SPD (los medicamentos incluidos en él).⁷⁹ A la hora de establecer dicha fecha, es importante tener en cuenta: i) la naturaleza de los medicamentos re-acondicionados, ii) el envase primario donde estaban incluidos los medicamentos por el fabricante y su fecha de caducidad, iii) las características del SPD utilizado, iv) las condiciones de almacenamiento (tanto las esperadas como aquellas inusuales) a las cuales la medicación se puede exponer, así como v) la duración prevista del SPD.⁸⁴ Para facilitar la determinación del periodo de uso de un SPD, la USP recomienda que: nunca debe ser superior a la fecha de uso más corta, recomendada para alguno de los medicamentos incluidos, ni superar los 60 días a partir de la preparación del SPD. En ningún caso, la fecha de uso de un SPD puede exceder la fecha de caducidad indicada en el envase original de todos y cada uno de los medicamentos re-acondicionados en el SPD.⁷⁹

Es importante caracterizar los diferentes tipos de SPD, ya que ello ayudará al farmacéutico en el momento seleccionar qué tipo de dispositivo es el más correcto para cada una de las situaciones. La realización del denominado test de permeabilidad a la humedad, permite clasificar la gran cantidad de marcas que existen en el mercado, en función de sus propiedades barrera. Ello, a su vez permitirá una adecuada interpretación

de los resultados de los ensayos formales de estabilidad de medicamentos re-acondicionados en SPD.

Una vez determinada las características de transmisión al vapor de humedad del SPD *ANOTA® pill-pack system*, los 3 siguientes artículos que constituyen esta Tesis consistieron en la realización de ensayos de estabilidad sobre tres medicamentos re-acondicionados en este dispositivo, de acuerdo con el **segundo objetivo intermedio**.

Los medicamentos seleccionados (omeprazol cápsulas, enalapril comprimidos y lamotrigina CMD), tienen en común que son potencialmente inestables en los SPD, pudiendo limitar su periodo de uso, y por lo tanto, no están recomendados para ser re-acondicionados en este tipo de dispositivos por las principales guías para la elaboración de SPD. Además, todos ellos tienen indicaciones terapéuticas que incluyen a pacientes con inadecuados resultados de adherencia al tratamiento, o donde la falta de adherencia tiene consecuencias negativas significativas para la salud. En definitiva, se trata de medicamentos ampliamente utilizados de los cuales no se disponía de estudios formales sobre su estabilidad en SPD, que podrían ser frecuentemente re-acondicionados en estos dispositivos, una vez confirmada su estabilidad.

Hemos visto que, tanto la molécula de omeprazol como la de enalapril, son sensibles a condiciones elevadas de humedad, pudiendo producirse inestabilidad química. Mientras que, en el caso de lamotrigina, es la forma farmacéutica más habitual (los CMD), y no el principio activo, el que presenta sensibilidad a la humedad. Debido a esto, se decidió determinar la estabilidad química de omeprazol y enalapril, controlando únicamente como parámetro de la estabilidad física la apariencia visual de las cápsulas y los comprimidos, respectivamente. Así como lo comentado en la introducción, esta característica de la estabilidad física se considera importante debido a que la modificación de la aceptación del medicamento puede disminuir la aprobación del paciente y por lo tanto afectar a la adherencia al tratamiento.⁸⁹ En el caso de lamotrigina CMD, se evaluaron la estabilidad química y la estabilidad física, incluyendo, la apariencia visual, las características de disolución, uniformidad de masa, dureza y friabilidad.

Dado que no se conoce ninguna guía específica para valorar la estabilidad de un medicamento re-acondicionado en un SPD, las condiciones para los ensayos realizados

en esta Tesis se adaptaron de la Guía Q1A (R2) de la ICH.⁹³ En base a esta, se llevaron a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo, teniendo en cuenta que la fecha de uso máxima después del re-acondicionado de un SPD son 60 días y que la región mediterránea donde nos encontramos se incluye dentro de la Zona Climática II.^{94, 95} Así, los 3 ensayos tuvieron lugar bajo las mismas condiciones controladas de $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ de temperatura y $60\%\pm 5\%$ de HR durante 60 días y por separado. Para la cuantificación de cada uno de los fármacos en presencia de sus excipientes y posibles productos de degradación en las diferentes formas farmacéuticas seleccionadas, se pusieron a punto y validaron tres metodías analíticas por HPLC, adaptadas de las correspondientes monografías de la USP (debido a que la Ph. Eur. no dispone de monografías de medicamentos). Sin embargo, sí se usó la Ph. Eur. para la obtención de los diferentes procedimientos técnicos de los test de uniformidad de masa, friabilidad y dureza.

Se utilizaron como controles durante el periodo de estudio los medicamentos en su envase original, los cuales se asume que, mientras estén dentro de su fecha de caducidad, los resultados de los estudios de estabilidad físico-química deben mantener el medicamento dentro de sus especificaciones debido a que ya fueron evaluadas previamente por parte del fabricante, antes de la liberación del lote al mercado. Así, la comparación con los resultados obtenidos en los medicamentos re-acondicionados en SPD, mediante la prueba estadística "*t*" de Student, permitió saber si existían o no diferencias estadísticamente significativas ayudando a obtener una conclusión válida.

Los resultados obtenidos a través de los tres estudios formales descritos anteriormente aportan evidencia procedente de la investigación sistemática y por lo tanto ayudan a la toma de decisiones. En este sentido, modifican las recomendaciones iniciales emitidas tanto por los fabricantes que participaron en el artículo de Church y Smith,¹⁰⁰ como por la sección de información al medicamento del departamento de farmacia del Hospital General de Pinderfields (UK),¹⁰³ al haber demostrado que aquellas características sobre las cuales se había hipotetizado una cierta inestabilidad no se confirmaron.

Si se comparan los resultados obtenidos con las recomendaciones que se encuentran en las principales bases de datos donde se puede obtener información relativa a la estabilidad de medicamentos en SPD (punto 6.3 de la introducción), los resultados son diversos. En el caso de omeprazol cápsulas, todas las bases de datos comentadas aprueban su re-acondicionado en los SPD (**Tabla 10**), coincidiendo con los

resultados de esta Tesis. Contrariamente, pese a que tanto la Agencia Danesa del Medicamento como la Base de Datos *BOT plus 2.0* ya recomiendan el re-acondicionado de enalapril comprimidos en SPD, la página web del *SPS* no lo admite debido a la posibilidad de que pueda hidrolizarse a temperaturas elevadas y en presencia de humedad. Se han encontrado en la bibliografía otros casos similares de discrepancias entre las diferentes bases de datos consultadas y los estudios formales en SPD. Esta falta de coherencia entre las diferentes fuentes de información dificulta la toma de decisiones del farmacéutico. A pesar de este inconveniente, se considera que las bases de datos pueden ser de gran utilidad, siempre y cuando la información compartida provenga de estudios basados en la mejor evidencia disponible y sean adecuadamente actualizadas. Durante el desarrollo de esta Tesis, se ha publicado muy recientemente el artículo del estudio de estabilidad de los CMD de lamotrigina en el SPD, y probablemente no ha dado tiempo actualizar la información en las bases de datos. Así, no es de extrañar que todas ellas no recomienden el re-acondicionado de este medicamento (**Tabla 16**).

La provisión de información sobre la estabilidad de los medicamentos en los SPD se considera esencial para un uso adecuado y seguro de este tipo de SRA, ya que influye, tal y como hemos visto, en la decisión sobre qué tipo de SPD seleccionar en función de las necesidades así como en la determinación de la fecha de uso después del re-acondicionado. Además, este tipo de información también juega un papel importante a la hora de evaluar correctamente qué pacientes pueden beneficiarse del uso de los SPDs.

En la introducción ya se mencionó el impacto que la correcta selección de los pacientes usuarios de los SPD podía tener sobre la efectividad de estos dispositivos a la hora de mejorar la adherencia al tratamiento, así como los riesgos de una selección inadecuada.⁵⁰ Varios han sido los autores que afirman la necesidad de que la mayoría de los medicamentos prescritos a un determinado paciente sean re-acondicionados en SPD, para que éste sea efectivo mejorando la adherencia al tratamiento.^{34, 35} Ello se basa en el riesgo de aumentar la complejidad del tratamiento que supone para el paciente el uso de diferentes sistemas de administración de forma paralela, como pueden ser las formas farmacéuticas sólidas administradas en SPD, las administradas en el envase original debido a que no son adecuadas para re-acondicionar, y todas las demás formas farmacéuticas como inhaladores, jarabes, etc.^{35, 51} Alldred *et al*¹⁶⁵ en un estudio realizado sobre 233 pacientes de 55 residencias de UK, remarcó que los errores de

medicación aumentaron hasta 4 veces en aquellos medicamentos de forma farmacéutica líquida en comparación con los comprimidos o cápsulas dispensados en los SPD. Además, el ratio de errores de administración en aquellas formas farmacéuticas sólidas administradas en su envase original fue el doble que aquellas dispensadas en los SPD, demostrando que este tipo de administración es más segura. No es de extrañar por lo tanto que, la falta de información sobre la estabilidad de los medicamentos re-acondicionados en SPD se considere un factor que limita la elección de esta herramienta como estrategia para mejorar la adherencia terapéutica.³⁵

Así, a raíz de los resultados obtenidos en los estudios realizados en la presente Tesis, se espera que ayuden a disminuir la complejidad del tratamiento en aquellos pacientes usuarios de SPD quienes, debido a las recomendaciones generales de las guías de elaboración, tenían que administrar alguno de los medicamentos ensayados utilizando el envase original. De acuerdo con la evidencia actualmente disponible, se sabe que pueden permanecer re-acondicionados con el resto de su medicación hasta 60 días en el caso de las cápsulas de omeprazol y los comprimidos de enalapril y hasta 14 días en el caso de lamotrigina CMD. Además, esta información puede hacer que el SPFA con SPD se constituya en una estrategia más viable en aquellos pacientes que utilicen los medicamentos objeto de estudio para alguna de sus indicaciones terapéuticas. Pese a que los SPD de tipo blíster suelen tener una duración de una semana, el hecho de poder extender el periodo de uso hasta 14 o 60 días después del re-acondicionado, es un resultado interesante a considerar en determinadas situaciones de la práctica real tales como: periodos vacacionales tanto del paciente como de la farmacia que realiza el servicio profesional del SPD, o cuando debido a un elevado número de pacientes usuarios de este tipo de sistemas sea necesario preparar los SPD con cierta antelación, entre otros.

Pese a ser una práctica no recomendada por la mayoría de las Guías redactadas para el correcto uso del servicio de SPD, se conoce que en la práctica real se tiende, en ocasiones, a re-acondicionar en los SPD los medicamentos (unidosis) en su envase original, con el objetivo de mitigar los efectos negativos que puedan suceder sobre la estabilidad de estos. Tal y como se describe en la literatura científica, el principal riesgo que supone esta práctica es la ingesta accidental del medicamento en su envase original, provocando hemorragia gastrointestinal, sobretodo en pacientes ancianos y con problemas visuales, demencia o patologías psiquiátricas, entre otros. Así, la información

relativa a la estabilidad de los medicamentos fuera de su envase original y re-acondicionados en SPDs, puede ayudar a disminuir esta práctica aumentando la seguridad de los pacientes.¹⁶⁶⁻¹⁷¹

Además de la información específica relacionada con la estabilidad de los medicamentos seleccionados, son necesarias recomendaciones generales dirigidas tanto al farmacéutico como al paciente y/o cuidador, para asegurar que dicha estabilidad se mantenga, tales como: (i) seleccionar una determinada marca de SPD que proporcione una adecuada protección frente a los factores ambientales; (ii) controlar las condiciones de temperatura y humedad en el zona de preparación; (iii) extraer los medicamentos del SPD de forma cuidadosa; (iv) monitorizar la integridad del SPD no solo durante el re-acondicionado, sino también durante el dispensado y el periodo de uso (con ayuda del paciente o cuidador); (v) almacenar los SPD lejos de exposiciones directas a la luz, calor o humedad; (vi) aconsejar a los pacientes sobre el uso correcto y el almacenaje adecuado de sus SPD (vii) seguir guías prácticas profesionales sobre elaboración de SPD.^{36, 40, 99}

Además de las diferencias existentes entre las características del envase original y los envases tipo SPD, la acción de re-acondicionar un medicamento en este tipo de dispositivos puede implicar otras características que tengan impacto sobre la estabilidad de los medicamentos.

Es el caso del re-acondicionamiento de varios medicamentos dentro de un mismo alveolo y de sus potenciales interacciones, así como el de partir formas farmacéuticas no ranuradas en mitades o cuartos, ya que la ruptura de la cubierta pelicular puede exponer más fácilmente la matriz del comprimido a los factores ambientales. Considerando esta problemática, a día de hoy, ya han sido publicados algunos estudios de estabilidad donde se han evaluado ambos factores.^{108, 110, 116}

La *Royal Pharmaceutical Society*, en la guía que elaboró el año 2013,³⁵ con el objetivo de mejorar el uso de los SRA, ya alertaba en uno de sus anexos de la importancia de tener en cuenta los siguientes puntos:

- Tanto las cápsulas de gelatina blanda como las duras tienen un alto contenido de agua. La mezcla de cápsulas con comprimidos puede dar como resultado el movimiento del agua de las cápsulas a los comprimidos con el potencial aumento del riesgo de hidrólisis de aquellos fármacos susceptibles. Como

condición particular, recomiendan evitar mezclar cápsulas con comprimidos de liberación modificada cuando sea posible, debido al riesgo de cambiar las características de liberación del medicamento producido por la captación de agua y posterior contacto con los excipientes de formulación.

- Puede producirse el intercambio de agua entre cápsulas de gelatina blanda y cápsulas de gelatina dura con el riesgo de fragilidad o reblandecimiento de la cápsula. Por lo tanto, en la medida de lo posible, debe evitarse la inclusión de cápsulas de gelatina dura y blanda en un solo compartimento.

A lo largo de los diferentes países donde el uso de los SPD se ha extendido como herramienta para mejorar la adherencia terapéutica, varias han sido las sociedades que han elaborado guías con consejos prácticos y recomendaciones generales con el objetivo de facilitar la implementación del servicio, ayudando a los farmacéuticos en la toma de decisiones.

La Guía que actualmente aplica a los farmacéuticos que trabajan en farmacias comunitarias situadas en Cataluña, y que quieren ofrecer el servicio profesional de SPD, es la Guía de SFT con SPDs, resumida en el punto <1.3.1> de esta Tesis. Así, de acuerdo con el **tercer objetivo intermedio** y para acercar aún más la investigación tanto a la práctica real como a las necesidades existentes en el entorno próximo, se realizan recomendaciones sobre dicha Guía, basadas en la revisión bibliográfica efectuada durante el desarrollo de esta Tesis y centradas en las características del SPD y de la estabilidad de los medicamentos re-acondicionados en él.

La sección <3.4.1> de esta Guía, describe los SPD así como las características que deben cumplir. Uno de los puntos cita textualmente: "*El fabricante ha de garantizar (mediante entrega de certificado correspondiente) la inocuidad de los materiales con los cuales se ha fabricado para que no interaccionen con su contenido (el grado de hermeticidad según la USP XXIV ha de ser de 1.3 a 5.3 mg/día/blíster; clases B o C)*". La manera en la que está redactada esta frase, puede inducir a confusión, al mezclar dos conceptos importantes. Por un lado encontramos la inocuidad del material, evitando la cesión de cualquiera de los componentes del SPD al medicamento. Por otro, el grado de

hermeticidad o permeabilidad a la humedad, que nos va a definir cómo actúa nuestro SPD frente a éste factor ambiental, tan influyente sobre la estabilidad del medicamento. En base a esto, nuestra recomendación es la separación de los dos conceptos para el mejor entendimiento del lector, favoreciendo la elección adecuada del SPD para cada paciente. Además, también sería recomendable actualizar la versión de la USP (la descrita en la guía está 15 versiones desactualizada) para así describir correctamente los requisitos de transmisión al vapor de humedad que deben cumplir los envases para ser considerados de Clase A, B, C o D ya que las características que tienen que cumplir los envases de Clases B y C según la Guía, no corresponden con lo descrito actualmente en la USP.

Debido a la escasez de estudios formales publicados sobre la estabilidad de medicamentos re-acondicionados en SPD, como ya hemos indicado, generalmente las recomendaciones que aparecen en las guías son la principal fuente a la que el farmacéutico recurre a la hora de decidir qué puede o qué no puede re-acondicionar, siendo, en la mayoría de los casos, insuficiente. La sección <4.2.2> de la Guía descrita, define las características que tienen que cumplir los medicamentos de forma farmacéutica sólida, que pueden ser re-acondicionados en SPD. Las recomendaciones para esta sección son:

- La Guía cita textualmente *“Los medicamentos que quedan excluidos de acondicionarse dentro del dispositivo, son: ...comprimidos de disolución oral, dispersables, efervescentes, masticables o sublinguales...”*, *“...Medicamentos sensibles a la luz...”*, *“...Medicamentos en los que el laboratorio fabricante haya justificado el no condicionamiento...”*, entre otros. Aun así, los 3 artículos trabajos de los que se compone esta Tesis, muestran la posibilidad de re-acondicionar medicamentos que se engloban en alguna de estas características, al igual que otros publicados en la literatura científica, (**Tabla 7**), tales como Aspirina 75mg comprimidos dispersables.¹¹⁶ En vista de esto, y de que nuevos estudios formales de estabilidad sobre medicamentos con alguna de estas problemáticas puedan surgir próximamente, sería recomendable añadir en algún punto de esta sección, que dichos medicamentos no son acondicionables siempre y cuando no exista evidencia científica procedente de la investigación sistemática sobre la estabilidad en SPD que justifiquen lo contrario. De igual forma, sería conveniente indicar la fecha última de actualización de la Guía. De

esta manera, evitaremos que no se re-acondicionen medicamentos en los SPD pensando que no son adecuados, cuando sí lo son, y además se fomentará la actualización y búsqueda de información por parte del farmacéutico en esta materia.

- Añadir la importancia de observar las características del envase original del medicamento a re-acondicionar, antes de tomar una decisión: ^{32, 73, 77}
 - Envase primario compuesto enteramente de aluminio (Alu/Alu): Confieren mayor protección a la humedad que los envases compuesto de aluminio y plástico pero son más caros. Se considera un indicador de que el medicamento es particularmente sensible a los efectos de la humedad.
 - Envase primario compuesto de cristal: También confieren una mayor barrera de protección frente a la humedad que el plástico. Si el farmacéutico no puede establecer otro motivo por el cual se usa el envase de vidrio, también debemos suponer que el medicamento será sensible a la humedad.
 - Envase primario con plástico coloreado: Si el envase primario está compuesto por plástico y éste está coloreado (generalmente de color ámbar), es signo de fotosensibilidad y, por lo tanto, el medicamento requiere protección sobre los efectos de la luz.
 - La presencia de deseccantes en el envase primario es un indicador de que el medicamento es sensible a los efectos de la humedad.
- Añadir la importancia de observar las características físico-químicas del medicamento a re-acondicionar, antes de tomar una decisión: ^{32, 73, 77}
 - Recubrimiento: En general los comprimidos con cubierta de azúcar (grageas) incorporan una mayor protección frente a la luz y la humedad que los comprimidos con cubierta pelicular. Aun así, existen ciertas cubiertas peliculares específicas con adecuados niveles de protección frente a la luz, la humedad y los gases.

- Estructura química: El conocimiento de la estructura química de un medicamento puede ayudar a identificar aquellos susceptibles a los efectos de humedad. La reacción de degradación más común en los fármacos es la hidrólisis, la cual requiere agua y la presencia de un grupo químico determinado, sobretodo el éster carboxílico.

V. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones que se extraen de esta Tesis son:

- Se puso a punto una metódica que permitió la evaluación de las características de transmisión de vapor de humedad del SPD *Anota® pill-pack system*, en base a las especificaciones establecidas en la USP, sección <671>. El SPD ensayado se clasificó como envase de Clase A.
- Se pusieron a punto metódicas analíticas de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) que fueron validadas, y permitieron la cuantificación de omeprazol, enalapril y lamotrigina.
- Durante los 60 días de estudio, omeprazol, enalapril y lamotrigina mantuvieron su estabilidad química tanto en el envase original como en las correspondientes formas farmacéuticas acondicionadas en el SPD. No se observaron cambios visuales en la apariencia de ninguno de los casos.
- Durante los 60 días de estudio los CMD de lamotrigina re-acondicionados en SPD disminuyeron su resistencia a la ruptura y presentaron un ligero aumento de peso. Estos resultados no afectaron negativamente en la apariencia visual de los CMD ni en términos del cumplimiento con las especificaciones de los test de estabilidad física que marcan las monografías oficiales utilizadas.
- Se considera adecuado el re-acondicionado en SPDs de Clase A de Omeprazol cápsulas y enalapril comprimidos durante el periodo de uso máximo recomendado para los SPD (60 días), y de lamotrigina CMD durante dos veces el tiempo (14 días) para el que dichos SPD están previstos que sean utilizados.

- En referencia a la Guía de SFT con SPDs de Cataluña, la aportación a la sección donde se describen los SPD así como las características que deben cumplir, sería definir separadamente los conceptos de inocuidad de los materiales y grado de hermeticidad. De igual forma, debería actualizarse la versión de la USP utilizada por esta Guía.

- En cuanto a la sección de la Guía donde se definen los medicamentos que pueden o no pueden ser re-acondicionados en SPD, sería recomendable añadir que debe primar la información procedente de los estudios formales de estabilidad de medicamentos re-acondicionados en SPD, además de las recomendaciones generales.

- Consideramos importante que el farmacéutico tenga presente indicadores de posibles problemas de estabilidad mediante el conocimiento de las características físico-químicas del medicamento a re-acondicionar así como de su envase original, por lo que deberían realizarse más estudios en este ámbito a efectos de ampliar la evidencia científica al respecto, promoviendo la seguridad de los pacientes en la utilización de medicamentos.

VI. ANEXOS

ANEXO 1: Detalle de los excipientes de las diferentes presentaciones de enalapril comercializadas en España.

MEDICAMENTO	EXCIPIENTES
ACETENSIL 20 mg COMPRIMIDOS EFG	ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, CELULOSA MICROCRISTALINA, DIÓXIDO DE SILICIO, BICARBONATO SÓDICO Y ESTEARATO MAGNÉSICO.
BARIPRIL 20 mg COMPRIMIDOS	HIDROGENOCARBONATO DE SODIO (E500), LACTOSA MONOHIDRATO, ALMIDÓN DE MAÍZ, ÓXIDO FÉRRICO ROJO (E172) Y ESTEARATO DE MAGNESIO (E572).
CRINOREN 20 mg COMPRIMIDOS	HIDROGENOCARBONATO SÓDICO, LACTOSA, ALMIDÓN DE MAÍZ, ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E172), ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) Y ESTEARATO DE MAGNESIO.
DABONAL 20 mg COMPRIMIDOS	HIDROGENOCARBONATO DE SODIO (E500), LACTOSA MONOHIDRATO, ALMIDÓN DE MAÍZ, ÓXIDO FÉRRICO ROJO (E172) Y ESTEARATO DE MAGNESIO (E572).
ENALAPRIL ALTER 20 mg COMPRIMIDOS EFG	BICARBONATO DE SODIO, LACTOSA MONOHIDRATO, ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, ALMIDÓN DE MAÍZ, ESTEARATO DE MAGNESIO (E572), ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E172), ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172).
ENALAPRIL APOTEX 20 mg COMPRIMIDOS EFG	CELULOSA MICROCRISTALINA, ALMIDÓN PREGELATINIZADO, BICARBONATO SÓDICO, ESTEARATO DE MAGNESIO, SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA.
ENALAPRIL BD- MABO 20 mg COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES EFG	D-MANITOL, CELULOSA MICROCRISTALINA, ÁCIDO ASCÓRBICO, ASPARTAMO, ESENCIA DE LIMÓN, ESTEARATO DE MAGNESIO, ESTEARIL FUMARATO SÓDICO

MEDICAMENTO	EXCIPIENTES
ENALAPRIL BELMAC 20 mg COMPRIMIDOS EFG	CROSCARMELOSA SÓDICA, LACTOSA, ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, ESTEARATO DE MAGNESIO, BICARBONATO SÓDICO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E-172), ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172) Y ALMIDÓN DE MAÍZ.
ENALAPRIL CINFA 20 mg COMPRIMIDOS EFG	CARBONATO DE MAGNESIO (E-504), ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, LACTOSAMONOHIDRATO, SORBITOL (E-420), HIDROXIPROPILCELULOSA (E-463), ESTEARATO DE MAGNESIO (E-470B), ACEITE DERICINO HIDROGENADO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E-172) Y ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172).
ENALAPRIL DAVUR 20 mg COMPRIMIDOS EFG	CROSCARMELOSA SÓDICA, LACTOSA, ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, ESTEARATO DE MAGNESIO, BICARBONATO SÓDICO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E-172), ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172) Y ALMIDÓN DE MAÍZ.
ENALAPRIL DURBAN 20 mg COMPRIMIDOS EFG	BICARBONATO SÓDICO, LACTOSA MONOHIDRATO, ALMIDÓN DE MAÍZ, ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, ESTEARATO MAGNÉSICO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E172), ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) Y AGUA PURIFICADA.
ENALAPRIL EDIGEN 20 mg COMPRIMIDOS EFG	CARBONATO DE MAGNESIO, ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, LACTOSA MONOHIDRATO, SORBITOL (E-420), HIDROXIPROPILCELULOSA, ESTEARATO DE MAGNESIO, ACEITE DE RICINO HIDROGENADO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO Y ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E- 172).

MEDICAMENTO	EXCIPIENTES
ENALAPRIL GHS 5 MG COMPRIMIDOS	BICARBONATO DE SODIO (HIDRÓGENO CARBONATO DE SODIO), LACTOSA, ALMIDÓN DE MAÍZ SIN GLUTEN, ALMIDÓN PREGELATINIZADO DE PATATA SIN GLUTEN, ESTEARATO DE MAGNESIO, AMARILLO ANARANJADO S (E-110) C.S.
ENALAPRIL KERN PHARMA 20 mg COMPRIMIDOS EFG	CARBONATO DE MAGNESIO (E-504I), ALMIDÓN PREGELATINIZADO DE MAÍZ, LACTOSA MONOHDRATO, SORBITOL (E-420), HIDROXIPROPILCELULOSA (E-463), ESTEARATO DE MAGNESIO, ACEITE DE RICINO HIDROGENADO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E-172), ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172)
ENALAPRIL KORHISPANA 20 mg COMPRIMIDOS EFG	BICARBONATO DE SODIO, LACTOSA MONOHDRATO, ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, ALMIDÓN DE MAÍZ, ESTEARATO DE MAGNESIO (E-470B) Y ÓXIDOS DE HIERRO ROJO Y AMARILLO (E-172).
ENALAPRIL MABO 20 mg COMPRIMIDOS EFG	LACTOSA, ALMIDÓN DE MAÍZ. ALMIDÓN STARX 1500, BICARBONATO SÓDICO, ESTEARATO DE MAGNESIO, OXIDO FÉRRICO AMARILLO (E-172), OXIDO FÉRRICO ROJO (E-172).
ENALAPRIL MYLAN 20 mg COMPRIMIDOS EFG	HIDRÓGENO CARBONATO DE SODIO (E-500), ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, ALMIDÓN DE MAÍZ, LACTOSA MONOHDRATO, ESTEARATO DE MAGNESIO (E-572), ÓXIDO DE HIERRO MARRÓN (E-172).
ENALAPRIL NORMON 20 mg COMPRIMIDOS EFG	COMPRIMIDOS CONTIENE EN SU FORMULACIÓN: HIDROGENOCARBONATO DE SODIO, LACTOSA MONOHDRATO, ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, ÓXIDO DE HIERRO (E-172) Y ESTEARATO DE MAGNESIO.

MEDICAMENTO	EXCIPIENTES
ENALAPRIL PENZA 20 mg COMPRIMIDOS EFG	HIDROGENOCARBONATO DE SODIO, ALMIDÓN DE MAÍZ, CARBOXIMETILALMIDÓN SÓDICO (TIPO A) (DE PATATA) PREGELATINIZADO, ESTEARATO DE MAGNESIO, LACTOSA MONOHDRATO.
ENALAPRIL QUALIGEN 20 mg COMPRIMIDOS EFG	LACTOSA MONOHDRATO, ALMIDÓN DE MAÍZ, HIDRÓGENO CARBONATO DE SODIO (E-500), ESTEARATO DE MAGNESIO (E-572), ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E 172), AGUA PURIFICADA.
ENALAPRIL RANBAXY 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG	LACTOSA MONOHDRATO, CELULOSA MICROCRISTALINA, ALMIDÓN DE MAÍZ, ALMIDÓN DE MAÍZ PEGELATINIZADO, HIDRÓGENO CARBONATO SÓDICO, ESTEARATO DE MAGNESIO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E172), ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172)
ENALAPRIL RATIOPHARM 20 mg COMPRIMIDOS EFG	ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, CELULOSA MICROCRISTALINA, DIÓXIDO DE SILICIO, BICARBONATO DE SODIO Y ESTEARATO DE MAGNESIO.
ENALAPRIL SANDOZ 20 mg COMPRIMIDOS EFG	LACTOSA MONOHDRATO, ESTEARATO DE MAGNESIO, ALMIDÓN DE MAÍZ, HIDRÓGENO CARBONATO DE SODIO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E-172), ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172) Y TALCO.
ENALAPRIL STADA 20 mg COMPRIMIDOS EFG	HIDROGENOCARBONATO DE SODIO, LACTOSA MONOHDRATO, ALMIDÓN DE MAÍZ, ÓXIDO FÉRRICO ROJO Y ESTEARATO DE MAGNESIO.
ENALAPRIL TARBIS 20 mg, COMPRIMIDOS EFG	ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, CELULOSA MICROCRISTALINA (E-406I), DIÓXIDO DE SILICIO (E-551), BICARBONATO SÓDICO Y ESTEARATO MAGNÉSICO.

MEDICAMENTO	EXCIPIENTES
ENALAPRIL TECNIGEN 20 mg COMPRESIDOS EFG	ALMIDÓN DE MAÍZ, BICARBONATO SÓDICO, ESTEARATO DE MAGNESIO, LACTOSA MONOHIDRATO, ERITROSINA SÓDICA
ENALAPRIL TEVA-RIMAFAR 20 mg COMPRESIDOS EFG	CROSCARMELOSA SÓDICA, LACTOSA, ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, ESTEARATO DE MAGNESIO, BICARBONATO SÓDICO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E-172), ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172) Y ALMIDÓN DE MAÍZ.
ENALAPRIL VIR 20 mg COMPRESIDOS EFG	BICARBONATO DE SODIO (HIDRÓGENO CARBONATO DE SODIO), LACTOSA, ALMIDÓN DE MAÍZ, CARBOXIMETILALMIDÓN SÓDICO (TIPO A) (PROCEDENTE DE ALMIDÓN DE PATATA), ESTEARATO DE MAGNESIO.
HERTEN 20 mg COMPRESIDOS EFG	BICARBONATO DE SODIO (HIDRÓGENO CARBONATO DE SODIO), LACTOSA, ALMIDÓN DE MAÍZ, ALMIDÓN PREGELATINIZADO DE PATATA, ESTEARATO DE MAGNESIO, C.S.
HIPOARTEL 20 mg COMPRESIDOS	BICARBONATO DE SODIO, LACTOSA, ALMIDÓN DE MAÍZ, ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E 172), ESTEARATO DE MAGNESIO.
NAPRILENE 20 mg COMPRESIDOS	BICARBONATO DE SODIO; LACTOSA; ALMIDÓN DE MAÍZ; ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E172), ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) Y ESTEARATO DE MAGNESIO.
RENITEC 20 mg COMPRESIDOS	HIDROGENOCARBONATO DE SODIO, ALMIDÓN DE MAÍZ. ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO, ESTEARATO DE MAGNESIO, LACTOSA MONOHIDRATO, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (E172), ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172).

ANEXO 2: Detalle de los medicamentos comercializados en España, que contienen lamotrigina como principio activo.

MEDICAMENTO	LABORATORIO TITULAR	ESTADO DEL MEDICAMENTO	CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y USO
CRISOMET 100 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 18/12/2001	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
CRISOMET 200 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 18/12/2001	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
CRISOMET 25 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 19/03/2001	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
CRISOMET 50 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 18/12/2001	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LABILENO 100 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 26/07/2002	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LABILENO 200 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 18/03/2003	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LABILENO 25 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 26/07/2000	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración

MEDICAMENTO	LABORATORIO TITULAR	ESTADO DEL MEDICAMENTO	CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y USO
LABLENO 50 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 18/03/2003	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMICTAL 100 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 08/11/2001	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMICTAL 2 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 22/11/2001	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMICTAL 200 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 08/11/2001	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMICTAL 25 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 01/02/1999	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMICTAL 5 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 01/04/1998	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMICTAL 50 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES	Glaxosmithkline, S.A.	Autorizado: 08/11/2001	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA AUROBINDO 100 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES EFG	Laboratorios Aurobindo, S.L.U.	Autorizado: 26/11/2010	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración

MEDICAMENTO	LABORATORIO TITULAR	ESTADO DEL MEDICAMENTO	CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y USO
LAMOTRIGINA AUROBINDO 200 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES EFG	Laboratorios Aurobindo, S.L.U.	Autorizado: 26/11/2010	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA AUROBINDO 25 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES EFG	Laboratorios Aurobindo, S.L.U.	Autorizado: 26/11/2010	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA AUROBINDO 50 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES/DISPERSABLES EFG	Laboratorios Aurobindo, S.L.U.	Autorizado: 26/11/2010	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA BEXAL 100 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Bexal Farmaceutica, S.A	Autorizado: 24/10/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA BEXAL 200 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Bexal Farmaceutica, S.A	Autorizado: 24/10/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA BEXAL 25 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Bexal Farmaceutica, S.A	Autorizado: 24/10/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA BEXAL 50 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Bexal Farmaceutica, S.A	Autorizado: 24/10/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA COMBIX 100 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Laboratorios Combix, S.L.U.	Autorizado: 13/04/2007	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración

MEDICAMENTO	LABORATORIO TITULAR	ESTADO DEL MEDICAMENTO	CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y USO
LAMOTRIGINA COMBIX 200 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Laboratorios Combix, S.L.U.	Autorizado: 13/04/2007	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA COMBIX 50 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Laboratorios Combix, S.L.U.	Autorizado: 13/04/2007	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA KERN PHARMA 100 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Kern Pharma, S.L.	Autorizado: 11/11/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA KERN PHARMA 200 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Kern Pharma, S.L.	Autorizado: 11/11/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA KERN PHARMA 50 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Kern Pharma, S.L.	Autorizado: 11/11/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA MYLAN 100 MG COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Mylan Pharmaceuticals, S.L.	Autorizado: 24/10/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA MYLAN 200 MG COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Mylan Pharmaceuticals, S.L.	Autorizado: 24/10/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA MYLAN 25 MG COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Mylan Pharmaceuticals, S.L.	Autorizado: 24/10/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración

MEDICAMENTO	LABORATORIO TITULAR	ESTADO DEL MEDICAMENTO	CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y USO
LAMOTRIGINA MYLAN 50 MG COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Mylan Pharmaceuticals, S.L.	Autorizado: 24/10/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA NORMON 100 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Laboratorios Normon, S.A.	Autorizado 02/12/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA NORMON 200 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Laboratorios Normon, S.A.	Autorizado: 02/12/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA NORMON 25 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Laboratorios Normon, S.A.	Autorizado: 02/12/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA NORMON 50 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Laboratorios Normon, S.A.	Autorizado: 02/12/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA SANDOZ 100 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Sandoz Farmaceutica, S.A.	Autorizado: 28/10/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA SANDOZ 200 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Sandoz Farmaceutica, S.A.	Autorizado: 28/10/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA SANDOZ 50 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES EFG	Sandoz Farmaceutica, S.A.	Autorizado: 28/10/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración

MEDICAMENTO	LABORATORIO TITULAR	ESTADO DEL MEDICAMENTO	CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y USO
LAMOTRIGINA STADA 100 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES EFG	Laboratorio Stada, S.L.	Autorizado: 11/04/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA STADA 200 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES EFG	Laboratorio Stada, S.L.	Autorizado: 11/04/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA STADA 25 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES EFG	Laboratorio Stada, S.L.	Autorizado: 11/04/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA STADA 50 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES EFG	Laboratorio Stada, S.L.	Autorizado: 11/04/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA TEVAGEN 100 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES Y DISPERSABLES EFG	Teva Pharma S.L.U.	Autorizado: 13/12/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA TEVAGEN 200 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES Y DISPERSABLES EFG	Teva Pharma S.L.U.	Autorizado: 13/12/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración
LAMOTRIGINA TEVAGEN 50 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES Y DISPERSABLES EFG	Teva Pharma S.L.U.	Autorizado: 13/12/2005	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Tratamiento De Larga Duración

ANEXO 3: Comunicación presentada en el XII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG).

MÉTODO ANALÍTICO POR HPLC PARA LA DETERMINACIÓN DE LAMOTRIGINA EN MATRIZ SIMPLE.

H.R. Loscertales, S. Ahmad, G. Tobaruela, A. Braza, P. Modamio, C.F. Lastra, E.L. Mariño¹ Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia, Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción

Lamotrigina es un antiepiléptico derivado de la feniltriazina (Figura 1), indicado tanto en monoterapia como coadyuvante en crisis parciales y tónico-clónicas primarias y secundarias generalizadas, así como convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. Además, es ampliamente utilizado en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. (1)

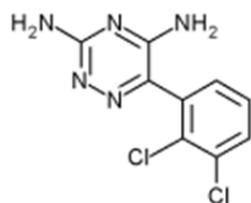


Figura 1. Estructura química de lamotrigina.

Algunos estudios muestran que tan solo un 40% de los pacientes con trastorno bipolar tienen una buena adherencia a la medicación (2). Este hecho, hace que medicamentos como lamotrigina sean candidatos a utilizarse en sistemas de ayuda para mejorar la adherencia al tratamiento, entre ellos los Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD). La naturaleza de los comprimidos dispersables, forma farmacéutica más utilizada, incrementa la necesidad de obtener información sobre la estabilidad química de lamotrigina en este tipo de dispositivos (1, 3).

El objetivo del presente estudio fue desarrollar y validar un método analítico para la determinación de lamotrigina en matriz simple, mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), para posteriormente, poder evaluar la estabilidad química de lamotrigina en un SPD.

Materiales y Métodos

El estudio se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a un detector UV-visible (Jasco LC-2000 plus). El análisis cromatográfico se realizó a temperatura de 25°C, con una columna C18-2 100Å de fase reversa, 5µm, 150 × 4.6 mm i.d. (Phenomenex®). La fase móvil consistió en una mezcla de acetonitrilo-metanol-tampón ajustado a pH 7.5, eluida isocráticamente a 1 ml/min. La longitud de onda del detector se

estableció en 310 nm y el volumen de inyección fue de 100 µl.

La validación del método analítico (4, 5) se inició con el ensayo de linealidad, dentro del rango de concentraciones establecido, de 80-120%.

Para los ensayos de precisión y exactitud intra e inter-día se seleccionaron tres concentraciones (baja, intermedia y alta), dentro del rango de concentraciones de la recta de calibrado, que fueron 80, 100 y 120% respectivamente. Dichos patrones de concentración se prepararon por quintuplicado (variabilidad intra-día) y se repitió la misma pauta durante cinco días (variabilidad inter-día).

Resultados y Discusión

En las Figuras 2 y 3 se muestran los cromatogramas representativos obtenidos mediante el método analítico desarrollado.

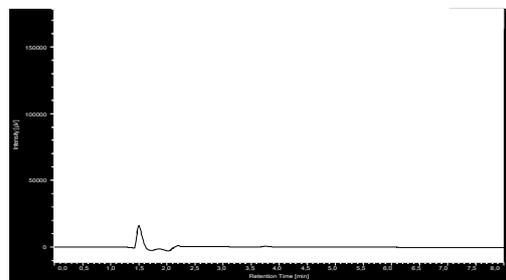


Figura 2. Cromatograma representativo del análisis de una muestra blanco de la matriz simple.

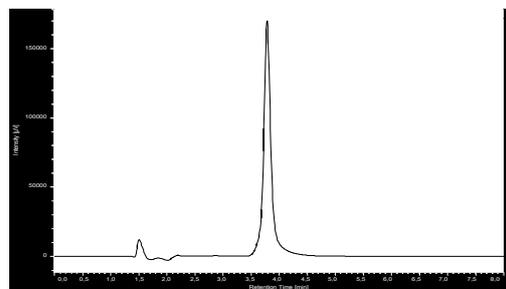


Figura 3. Cromatograma representativo del análisis de una muestra de lamotrigina en matriz simple (100% del rango).

El tiempo de retención aproximado de lamotrigina resultó ser de 3.8 min.

Los resultados obtenidos en el ensayo de linealidad ($y = 1.5x + 0.8$, $r^2 = 0.9991$) constataron la existencia de una buena correlación entre la concentración analizada y el área del pico obtenida, dentro del rango de concentraciones establecido.

Los ensayos de precisión y exactitud intra e inter-día permitieron obtener el coeficiente de variación (CV) y el error relativo (ER) porcentuales, del valor de las concentraciones teóricas (Tabla 1).

QC (%)	Intra-día (n=30)		Inter-día (n=150)	
	CV (%)	ER (%)	CV (%)	ER (%)
80	0.80	-0.08	0.33	0.09
100	1.81	0.12	0.54	-0.14
120	0.56	-0.05	0.22	0.06

Tabla 1. Resultados de los ensayos de precisión y exactitud intra e inter-día de los patrones de control de calidad (QC) de lamotrigina.

En relación a la precisión, el CV intra e inter-día presentó un valor máximo de 2.0% y 0.5% respectivamente. Por otro lado, el ER intra e inter-día presentó un valor máximo de 1% y 0.1% respectivamente. Todos los valores máximos se encuentran en la concentración intermedia.

Conclusiones

Se ha puesto a punto un método cromatográfico para la determinación de lamotrigina en matriz simple. A la vista de los resultados obtenidos en los correspondientes ensayos de validación, todos los valores se encuentran dentro de los límites aceptados. La metodología analítica desarrollada se prevé apta para la correcta cuantificación de lamotrigina en los estudios de estabilidad, cuando se re-emblista en un SPD.

Referencias

- (1) AHFS Drug Information. Lamotrigine. MedicinesComplete. London: Pharmaceutical Press, Electronic version 2014.
- (2) Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E. Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: a comprehensive review. *J Affect Disord* 2013; 149: 247-252.
- (3) Loscertales HR, Modamio P, Lastra CF, et al. Can we repackage omeprazole capsules into multicompartiment compliance aids? *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 569-570.
- (4) International Conference on Harmonization, Q2A, Guideline for Industry: Text on Validation of Analytical Procedures. Food of Drug Administration. 1995; Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073384.pdf>. Acceso 13/06/2014.

[eComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073381.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073381.pdf). Acceso 13/06/2014.

(5) International Conference on Harmonization, Q2B, Guideline for Industry: Text on Validation of Analytical Procedures: Methodology. Food of Drug Administration. 1996; Disponible en:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073384.pdf>. Acceso 13/06/2014.

ANEXO 4: Comunicación presentada en el European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) International Workshop.

1344

Int J Clin Pharm (2016) 38:1336–1344

PP21: Ask the pharmacist: Is it suitable to repackage Lamotrigine dispersible/chewable tablets into Multidrug punch cards?

Hector R. Loscertales^{*1}, Stefanie Thalhauser¹, Pilar Modamio¹, Gonzalo Tobaruela¹, Antonio J. Braza¹, Cecilia F. Lastra¹, Eduardo L. Mariño¹

¹Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Background and objective: Lamotrigine is a phenyltriazine anti-convulsant used either alone or in combination with other drugs in the management of seizures and in the maintenance therapy of bipolar disorder [1]. Poor adherence to medication is an important issue among patients with these diseases [2]. This situation makes lamotrigine an ideal candidate for use in systems to improve drug management, such as Multidrug Punch Cards (MPCs). Dispersible/chewable tablets (DCT) is the pharmaceutical form most commonly used (and the only marketed in our country) for oral administration of lamotrigine. The sensitivity to the effects of moisture of DCT increases the need to obtain information regarding its stability once repackaged into MPC. The aim of the present study was to determine the stability of lamotrigine DCT repackaged into MPC.

Setting and method: Lamotrigine 100 mg DCT were randomly repackaged into one-week cold-sealed MPCs and evaluated for physicochemical stability over a 21 day period in controlled conditions corresponding to Climatic Zones I/II (25 ± 2 °C; 60 ± 5 % relative humidity). At scheduled times, various tests were performed on tablets in its original packaging (day 0; control samples) and on tablets repackaged into MPCs (day 21; MPC samples).

Main outcome measures: Chemical stability: A validated high-performance liquid chromatography (HPLC) method, adapted from the U.S. Pharmacopeia, was used to quantify lamotrigine 100 mg DCT [3]. Physical stability: Physical appearance, dissolution test, uniformity of mass, friability and resistance to crushing were evaluated according to compendial requirements [3, 4].

Results: Chemical stability: Lamotrigine content remained within the U.S. Pharmacopeia acceptance range of 90–110 % during the 21 day study (day 21: 97.7 %). Physical stability (at day 21): There were no noticeable appearance changes in the tablets. As for dissolution testing, the amount of lamotrigine released in 15 min was not less than 80 % of the labeled amount. None of the individual masses deviated by more than 5 % from the average mass. The resistance to crushing of the tablets decreased by 6.6 % when compared with control samples. However, the friability was low (0.2 %).

Conclusion: The present study shows that lamotrigine DCT maintained their stability for at least 21 days when repackaged into MPC under the storage conditions of Climatic Zones I/II.

Bibliography

- [1] AHFS Drug Information. Lamotrigine. MedicinesComplete. London: Pharmaceutical Press, Electronic version, 2015.
- [2] Medic G et al., *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2013;9:119–31.
- [3] The U.S. Pharmacopeia. National Formulary (USP38–NF33). Official monographs. Lamotrigine Tablets for Oral Suspension. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, 2016.
- [4] European Pharmacopoeia. European Pharmacopoeia Online 8th Edition. 2.09 Pharmaceutical technical procedures, 2016.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Guia de Seguiment Farmacoterapèutic amb Sistemes Personalitzats de Dosificació. Barcelona: Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya, 2012.
2. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:Cd000011.
3. Gil-Guillén VF, Palazón-Bru A, Pereira-Expósito A, Perseguer-Torregrosa Z. Estrategias para mejorar el cumplimiento en la práctica clínica diaria. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2012;29:20-7.
4. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DJ. Compliance in heart care. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 1976; p. 516.
5. Dilla T, Valladares A, Lizan L, Sacristan JA. Treatment adherence and persistence: causes, consequences and improvement strategies. *Aten Primaria.* 2009;41:342-8.
6. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487-97.
7. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano [internet]. 2004. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol28_5adherenciaTtoPacienteAnciano.pdf (Último acceso: 21/05/2017).
8. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006;333:15.
9. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci.* 2016;351:387-99.

10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence [internet]. 2009. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg76/resources/medicines-adherence-involving-patients-in-decisions-about-prescribed-medicines-and-supporting-adherence-975631782085> (Último acceso: 21/05/2017).
11. Gabarro MB. El cumplimiento terapéutico. *Pharm Care Esp.* 1999;1:97-106.
12. Rodríguez-Chamorro MA. Efecto de la actuación farmacéutica en la adherencia del tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con riesgo cardiovascular [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada, 2008.
13. Lumbreras B, Lopez-Pintor E. Impact of changes in pill appearance in the adherence to angiotensin receptor blockers and in the blood pressure levels: a retrospective cohort study. *BMJ open.* 2017;7:e012586.
14. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther.* 1999;21:1074-90.
15. García-Jiménez E. Incumplimiento como causa de problema relacionado con medicamentos en el seguimiento farmacoterapéutico [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada, 2003.
16. García Pérez AM, Leiva Fernandez F, Martos Crespo F, García Ruiz AJ, Prados Torres D, Sánchez de la Cuesta y Alarcon F. ¿Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? *Med fam Andal.* 2000;1:13-9.
17. Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Torres MT, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en las dislipemias. *Aten Primaria.* 1997;19:465-8.
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-74.

19. Val Jiménez A, Amoros G, Martínez P, Fernández ML, León M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test Morisky y Green. *Aten Primaria*. 1992;10:767-70.
20. Ammassari A, Trotta MP, Murri R, Castelli F, Narciso P, Noto P, et al. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:S123-7.
21. van Servellen G, Chang B, Garcia L, Lombardi E. Individual and system level factors associated with treatment nonadherence in human immunodeficiency virus-infected men and women. *AIDS Patient Care STDS*. 2002;16:269-81.
22. Okuno J, Yanagi H, Tomura S. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:589-94.
23. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:892-909.
24. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, Bitton A, Wild GE, Cohen A, et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1535-44.
25. Farley J, Hines S, Musk A, Ferrus S, Tepper V. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:211-8.
26. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:1121-8.

27. Stille CS, Sereika S, Muldoon MF, Ryan CM, Dunbar-Jacob J. Psychological and cognitive function: predictors of adherence with cholesterol lowering treatment. *Ann Behav Med.* 2004;27:117-24.
28. Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther.* 1998;20:764-71.
29. Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, Bernstein SJ, Stiles RA, Fendrick AM. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *J Gen Intern Med.* 2004;19:638-45.
30. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care.* 2009;15:e22-33.
31. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2:Cd000011.
32. Farmaindustria. Plan de adherencia al tratamiento. Uso responsable del medicamento [página web]. Disponible en:
<http://www.farmaindustria.es/adherencia/> (Último acceso: 21/05/2017).
33. Conn VS, Ruppert TM, Chan KC, Dunbar-Jacob J, Pepper GA, De Geest S. Packaging interventions to increase medication adherence: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:145-60.
34. Elliott RA. Appropriate use of dose administration aids. *Aust Prescr.* 2014;37:46-50.
35. Royal Pharmaceutical Society. Improving patient outcomes. The better use of multicompartiment compliance aids [internet]. 2013. Disponible en:
<https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Support/toolkit/rps-mca-july-2013.pdf> (Último acceso: 21/05/2017).

36. Pharmaceutical Society of Australia. Dose Administration Aids Service. Guidelines and standards for pharmacists [internet]. 2007. Disponible en: <https://www.psa.org.au/download/community-pharmacy-agreements/dose-administration-aids/dose-administration-service-guidelines.pdf> (Último acceso: 21/05/2016).
37. Pharmaceutical Services Negotiating Committee. Disability Discrimination Act (DDA) 1995 / Equality Act 2010 [internet]. 2011. Disponible en: http://archive.psn.org.uk/data/files/Regulation/DDA/Disability_Discrimination_and_MDS_briefing_October_2011.pdf (Último acceso: 21/05/2017).
38. The Pharmacy Guild of Australia. Roadmap Program Development Template: Dose Administration Aids [internet]. 2010. Disponible en: <http://www.guild.org.au/docs/default-source/public-documents/tab---the-guild/Strategic-Direction/dose-administration-aids.pdf?sfvrsn=0> (Último acceso: 21/05/2017).
39. Mansoor SM, Aslani P, Krass I. Pharmacists' attitudes and perceived barriers to provision of adherence support in Australia. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:136-44.
40. Haywood A, Glass BD. Evidence of Stability of Medicines Repackaged in Compliance Aids: A Review. *Curr Drug Saf*. 2016;11:69-77.
41. Lecouturier J, Cunningham B, Campbell D, Copeland R. Medication compliance aids: a qualitative study of users' views. *Br J Gen Pract*. 2011;61:93-100.
42. Zedler BK, Kakad P, Colilla S, Murrelle L, Shah NR. Does packaging with a calendar feature improve adherence to self-administered medication for long-term use? A systematic review. *Clin Ther*. 2011;33:62-73.
43. 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 systematic review of the literature. *Drugs Aging*. 2003;20:229-40.

44. Laufs U, Rettig-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J*. 2011;32:264-8.
45. Rivers PH. Compliance aids--do they work? *Drugs Aging*. 1992;2:103-11.
46. McGraw C, Drennan V. The use of medication compliance devices by district nursing services. *Br J Community Nurs*. 2000;5:326-31.
47. Moisan J, Gaudet M, Gregoire JP, Bouchard R. Non-compliance with drug treatment and reading difficulties with regard to prescription labelling among seniors. *Gerontology*. 2002;48:44-51.
48. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;9:Cd005025.
49. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ*. 2004;82:935-9.
50. Athwal DV, G.; Barnett, N. Compliance aids: an elephant in the room. *Pharm J*. 2011;286:75-6.
51. Hersberger KE, Boeni F, Arnet I. Dose-dispensing service as an intervention to improve adherence to polymedication. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6:413-21.
52. Levings B, Szep S, Helps SC. Towards the safer use of dosettes. *J Qual Clin Pract*. 1999;19:69-72.
53. Gould ON, Todd L, Irvine-Meek J. Adherence Devices in a Community Sample: How are Pillboxes Used? *Can Pharm J*. 2009;142:28-35.

54. Kockler J, Robertson S, Hope D, Haywood A, Glass B. Stability of Paracetamol Tablets Repackaged in Dose Administration Aids for prn Use: Implications for Practice. *J Pharm Pract.* 2013;43:218-20.
55. Serra-Prat M, Bartolomé Regué M, Fité Novellas B, Agustí Maragall C. Eficacia de un sistema personalizado de dosificación (SPD) en la mejoría del cumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados. *Aten Primaria.* 2006;37:524-6.
56. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:2563-71.
57. Consejo General de Colegios Oficiales de farmacéuticos. Sistemas Personalizados de Dosificación. Procedimiento Normalizado de Trabajo [internet]. 2013. Disponible en:
http://www.portalfarma.com/profesionales/organizacionfcolegial/profesionfarma/planfuturofarmaciacomunitaria//Documents/SPD_2013_4.pdf (Último acceso: 21/05/2017).
58. Sexto comunicado Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria. Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales [internet]. 2016. Disponible en:
http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/2912/6to_comunicado_FORO_AF-FC_SPF_A_y_clasificacion_v4_160628.pdf (Último acceso: 21/05/2017).
59. DoseAid. Medication Management Solutions [página web]. Disponible en:
<https://www.doseaid.com.au/> (Último acceso: 21/05/2017).
60. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado núm. 178, de 27 de julio de 2006.
61. Haugbolle LS, Herborg H. Adherence to treatment: practice, education and research in Danish community pharmacy. *Pharmacy Pract.* 2009;7:185-94.

62. Kwint HF, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Effects of medication review on drug-related problems in patients using automated drug-dispensing systems: a pragmatic randomized controlled study. *Drugs Aging*. 2011;28:305-14.
63. Sjoberg C, Edward C, Fastbom J, Johnell K, Landahl S, Narbro K, et al. Association between multi-dose drug dispensing and quality of drug treatment--a register-based study. *PloS one*. 2011;6:e26574.
64. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Farmacia Hospitalaria - Tomo I. <2.6.1.1.> Dispensación con intervención previa del Farmacéutico: dosis unitarias [internet]. 2002. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap2611.pdf> (Último acceso: 21/05/2017).
65. Philips. Automated Medication Dispensing Service [página web]. Disponible en: <https://www.lifeline.philips.com/health-solutions/health-mdp.html> (Último acceso: 21/05/2017).
66. VitaCarry Europe. Pastillero con alarma [página web]. Disponible en: http://www.vitacarry.es/esp/informacion/informacion_pastillero.html (Último acceso: 21/05/2017).
67. Medinet Online. Pastillero de bolsillo con alarma [página web]. Disponible en: <https://medinet.tienda/pastilleros-electronicos/pastillero-de-bolsillo-con-alarma.html> (Último acceso: 21/05/2017).
68. Innospense. Medido connected [página web]. Disponible en: http://www.innospense.com/HTML_EN/products_en.html (Último acceso: 21/05/2017).
69. Global Factories. The BOX [página web]. Disponible en: <http://www.globalfactories.com/products/pouch/the-box> (Último acceso: 21/05/2017).
70. Arnet I, Walter PN, Hersberger KE. Polymedication Electronic Monitoring System (POEMS) - a new technology for measuring adherence. *Front Pharmacol*. 2013;4:26.

71. Walter P, Arnet I, Romanens M, Tsakiris DA, Hersberger KE. Pattern of timing adherence could guide recommendations for personalized intake schedules. *J Pers Med*. 2012;2:267-76.

72. Boeni F, Hersberger KE, Arnet I. Success of a sustained pharmaceutical care service with electronic adherence monitoring in patient with diabetes over 12 months. *BMJ Case Rep*. 2015; DOI: 10.1136/bcr-2014-208672.

73. Loscertales HR, Wentzky V, Dürsteler K, Strasser J, Hersberger KE, Arnet I. Successful withdrawal from high-dose benzodiazepine in a young patient through electronic monitoring of polypharmacy: a case report in an ambulatory setting. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7:181-7.

74. Real Decreto Ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. *Boletín Oficial del Estado* núm. 200, de 20 de agosto de 2011.

75. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla de Salut de Catalunya 2011-2015 [internet]. 2012. Disponible en: <http://www.coill.org/Ficheros/Novedades/plasalut%202011%20-%2015.pdf> (Último acceso: 21/05/2017).

76. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla de Salut de Catalunya 2016-2020 [internet]. 2016. Disponible en: http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el_departament/Pla_salut/pla_salut_2016_2020/Documents/Pla_salut_Catalunya_2016_2020.pdf (Último acceso: 21/05/2017).

77. Mariño EL, Lastra CF, Modamio P, Loscertales HR, Braza AJ, Jaques L, et al. Los Sistemas Personalizados de Dosificación como herramienta en la Atención Farmacéutica para la mejora de la adherencia al tratamiento y el éxito terapéutico [vídeo]. Barcelona: Universitat de Barcelona, 2013.

78. The United States Pharmacopeia. National Formulary (USP38-NF33). <671> Containers-Performance Testing [base de datos electrónica]. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, 2016.
79. The United States Pharmacopeia National Formulary (USP36–NF31). <1136> Packaging and repackaging–single-unit containers [base de datos electrónica]. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, 2014.
80. Wilches I, Barbé C, Halbaut L, Aróztegui M. Reenvasado de medicamentos en Sistemas Personalizados de Dosificación: permeabilidad a la humedad de dispositivos autoadhesivos. *Pharm Care Esp.* 2003;5:45-51.
81. Modamio P, Loscertales HR, Braza AJ, Tobaruela G, Lastra CF, Mariño EL. Degree of hermeticity of a multicompartment compliance aid: Implications for the quality of professional pharmaceutical services. En: Muñoz-Torrero D, Vazquez-Carrera M, Estelrich J. *Rec Adv Pharm Sci IV* [ebook]. Trivandrum: Research Signpost. 2014;133-142.
82. Aulton ME. *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.* 2a ed. Madrid: Elsevier, 2004.
83. Wilches I, Barbé C, Halbaut L, Aróztegui M. Dispositivos multicompartimentales para la ayuda del cumplimiento terapéutico. *Pharm Care Esp.* 2001;3:177-86.
84. Health Care Logistics. Technical Bulletin. Extemporaneous Unit-Dose Packaging of Oral Solids [internet]. 2010. Disponible en: http://shop.gohcl.com/Custom/hecal/specpages/7022_Bulletin.pdf (Último acceso: 21/05/2017).
85. Waterman KC, MacDonald BC. Package selection for moisture protection for solid, oral drug products. *J Pharm Sci.* 2010;99:4437-52.
86. Kommanaboyina B, Rhodes CT. Trends in stability testing, with emphasis on stability during distribution and storage. *Drug Dev Ind Pharm.* 1999;25:857-68.

87. Florence AT, Attwood D. Physicochemical principles of pharmacy. 4a ed. London: Chicago: Pharmaceutical Press, 2006.
88. Hovorka S, Schoneich C. Oxidative degradation of pharmaceuticals: theory, mechanisms and inhibition. J Pharm Sci. 2001;90:253-69.
89. Carstensen JT, Rhodes CT. Drug Stability Principles and Practices. 3a ed. New York: Marcel Dekker, 2000.
90. Tonnesen HH. Formulation and stability testing of photolabile drugs. Int J Pharm. 2001;225:1-14.
91. The International Conference on Harmonisation (ICH) [página web]. Disponible en: <http://www.ich.org/home.html> (Último acceso: 21/05/2016).
92. European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products. In-use stability testing of human medicinal products [internet]. 2001. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003475.pdf (Último acceso: 21/05/2017).
93. International Conference on Harmonization, Q1A(R2): Stability Testing of new Drug Substances and Products. European Medicines Agency [internet]. 2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002651.pdf (Último acceso:21/05/2017).
94. Grimm W. Storage Conditions for Stability Testing – Long term testing and stress tests (Part I). Drugs Made Ger. 1985;28:196-202.
95. Grimm W. Storage Conditions for Stability Testing – Long term testing and stress tests (Part II). Drugs Made Ger. 1986;29:39-47.

96. International Conference on Harmonization, Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. European Medicines Agency [internet]. 2000. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002823.pdf (Último acceso: 21/05/2016).
97. Aguirre L, García FJ, García T, Illera M, Juncadella M, Lizondo M, et al. Validación de métodos de análisis en materias primas y especialidades farmacéuticas. En: Monografías de AEFI. Validación de métodos analíticos. Barcelona: Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI), 2001; p. 45-133.
98. International Conference on Harmonization, Q2(R1): Validation of analytical procedures : text an methodology. European Medicines Agency [internet]. 2005. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf (Último acceso:21/05/2017).
99. Glass BD, Haywood A, Llewelyn V, Mangan M. Compliance aids and medicine stability: new evidence of quality assurance. *Curr Drug Saf.* 2009;4:74-8.
100. Church CS, J. How stable are medicines moved from original packs into compliance aids? *Pharm J.* 2006;276:75-81.
101. Gilmartin JF, Hussainy SY, Marriott JL. Medicines in Australian nursing homes: a cross-sectional observational study of the accuracy and suitability of re-packing medicines into pharmacy-supplied dose administration aids. *Res Social Adm Pharm.* 2013;9:876-83.
102. Walker R. Stability of medical products in compliance devices. *Pharm J.* 1992;248:124-6.

103. Medicines Information. Pharmacy Department. Pinderfields General Hospital. Stability of Drugs in Compliance Aids [internet]. 2006. Disponible en: http://www.webarchive.org.uk/wayback/archive/20130328051333/http://www.bolton.nhs.uk/Library/services/med_manage/StabilityofDrugsinComplianceAids.pdf (Último acceso: 21/05/2017).
104. National Health System of England. Specialist Pharmacy Service [página web]. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/home/medicines/> (Último acceso: 21/05/2017).
105. Danish Medicines Agency. Pharmacies and sale of medicines. Dose dispensing [página web]. Disponible en: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/pharmacies/pharmacies/dose-dispensing> (Último acceso: 21/05/2017).
106. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS Web. ¿Qué es Bot PLUS? [página web]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/que-es-Bot-Plus/Paginas/default.aspx> (Último acceso: 21/05/2017).
107. Williams R, Roberts M, Riby P, Readdie S, O'brien M. Stability of pharmaceutical products in multi-compartment compliance aids [poster]. En: Special Issue: Abstracts of papers presented at the Royal Pharmaceutical Society Conference in London, UK, on 5–6 September 2010. *Int J Pharm Pract.* 2010;18:57-100.
108. Mylrea M, Robertson S, Haywood A, Glass B. Stability of Dispersible Aspirin Tablets Repacked into Dosette Boxes. *J Pharm Pract.* 2012;42:204-7.
109. Chan KS, Swinden J, Donyai P. Pilot study of the short-term physico-chemical stability of atenolol tablets stored in a multi-compartment compliance aid. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2007;13:60-6.
110. Donyai P. Quality of medicines stored together in multi-compartment compliance aids. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35:533-43.

111. Perks S, Robertson S, Haywood A, Glass B. Clozapine repackaged into dose administration aids: a common practice in Australian hospitals. *Int J Pharm Pract.* 2012;20:4-8.
112. Wang EH, Bolt JL, Decarie D, Semchuk W, Ensom MH. Stability of Dabigatran Etexilate in Manufacturer's Blister Pack, Unit-Dose Packaging, and Community Pharmacy Blister Pack. *Can J Hosp Pharm.* 2015;68:16-21.
113. Robertson S, Kockler J, Haywood A, Glass B. Common medicines for PRN use: Stability considerations in DAAs. *Aust J Pharm.* 2014;95:56-9.
114. Asafu-Adjaye EB, Carlin AS, Jefferson EH, Bryant AR, Rothman B, Khan MA, et al. Comparative stability study of unit-dose repackaged furosemide tablets. *Clin Res Regul Aff.* 2011;28:38-48.
115. Bowen L, Mangan M, Haywood A, Glass B. Stability of Frusemide Tablets Repackaged in Dose Administration Aids. *J Pharm Pract Res.* 2007;37:178-81.
116. Elmasry MS, Blagbrough IS, Rowan MG, Saleh HM, Kheir AA, Rogers PJ. Quantitative HPLC analysis of mebeverine, mesalazine, sulphasalazine and dispersible aspirin stored in a Venalink monitored dosage system with co-prescribed medicines. *J Pharm Biomed Anal.* 2011;54:646-52.
117. Yang Y, Gupta A, Carlin AS, Faustino PJ, Lyon RC, Ellison CD, et al. Comparative stability of repackaged metoprolol tartrate tablets. *Int J Pharm.* 2010;385:92-7.
118. Haywood A, Mangan M, Glass B. Stability Implications of Repackaging Paracetamol Tablets into Dose Administration Aids. *J Pharm Pract Res.* 2006;36:25-8.
119. Glass B, Mangan M, Haywood A. Prochlorperazine tablets repackaged into dose administration aids: can the patient be assured of quality? *J Clin Pharm Ther.* 2009;34:161-9.

120. Llewelyn VK, Mangan MF, Glass BD. Stability of sodium valproate tablets repackaged into dose administration aids. *J Pharm Pharmacol.* 2010;62:838-43.
121. Redmayne N, Robertson S, Kockler J, Llewelyn V, Haywood A, Glass B. Repackaged sodium valproate tablets--Meeting quality and adherence to ensure seizure control. *Seizure.* 2015;31:108-11.
122. Massoomi F, Savage J, Destache CJ. Omeprazole: a comprehensive review. *Pharmacotherapy.* 1993;13:46-59.
123. Lindberg P, Brandstrom A, Wallmark B, Mattsson H, Rikner L, Hoffmann KJ. Omeprazole: the first proton pump inhibitor. *Med Res Rev.* 1990;10:1-54.
124. Bot PLUS 2.0. Omeprazol [base de datos electrónica]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2017.
125. AHFS Drug Information. Omeprazole. MedicinesComplete [base de datos electrónica]. London: Pharmaceutical Press, 2017.
126. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA [página web]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> (Último acceso: 21/05/2017).
127. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de utilización de medicamentos U/AUL/ V1/15012014. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el período 2000-2012 [internet]. 2014. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf> (Último acceso: 21/05/2017).
128. Sostres C, Lanás A. Gastroprotección en el paciente de edad avanzada: cuándo y cómo. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47:93-5.

129. Plaza Santos R, Froilan Torres C, Martin Arranz MD, Suarez de Parga JM, Aldeguer Martinez M. La hemorragia digestiva alta en el paciente anciano mayor de 80 años. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47:110-3.
130. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:2037-46.
131. Ryan AA. Medication compliance and older people: a review of the literature. *Int J Nurs Stud.* 1999;36:153-62.
132. van Soest EM, Sturkenboom MC, Dieleman JP, Verhamme KM, Siersema PD, Kuipers EJ. Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID-related upper gastrointestinal ulcers and haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:265-75.
133. Lanas A, Polo-Tomas M, Roncales P, Gonzalez MA, Zapardiel J. Prescription of and adherence to non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents in at-risk gastrointestinal patients. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:707-14.
134. The United States Pharmacopeia. National Formulary (USP36–NF31). Official monographs. Omeprazole Delayed-Release Capsules [base de datos electrónica]. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, 2014.
135. Bot PLUS 2.0. Enalapril [base de datos electrónica]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2017.
136. AHFS Drug Information. Enalaprilate/Enalapril Maleate. MedicinesComplete [base de datos electrónica]. London: Pharmaceutical Press, 2017.
137. Greciano V, Macias Saint-Gerons D, Gonzalez-Bermejo D, Montero D, Catala-Lopez F, de la Fuente Honrubia C. Uso de medicamentos antihipertensivos en España: tendencias nacionales en el periodo 2000-2012. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:899-903.

138. Catala-Lopez F, Sanfelix-Gimeno G, Garcia-Torres C, Ridao M, Peiro S. Control of arterial hypertension in Spain: a systematic review and meta-analysis of 76 epidemiological studies on 341 632 participants. *J Hypertens*. 2012;30:168-76.
139. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action [internet]. 2003. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf> (Último acceso: 21/05/2017).
140. Conn VS, Ruppap TM, Chase JA, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:94.
141. Información Farmacoterapéutica de la Comarca (INFAC). Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial [internet]. 2015. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/Infac_vol_23_n05_Hipertension_arterial.pdf (Último acceso: 21/05/2017).
142. Al-Omari MM, Abdelah MK, Badwan AA, Jaber AM. Effect of the drug-matrix on the stability of enalapril maleate in tablet formulations. *J Pharm Biomed Anal*. 2001;25:893-902.
143. AHFS Drug Information. Lamotrigine. MedicinesComplete [base de datos electrónica]. London: Pharmaceutical Press, 2017.
144. Bot PLUS 2.0. Lamotrigina [base de datos electrónica]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2017.
145. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio de medicamentos. Utilización de antiepilépticos en España (1992-2006) [internet]. 2006. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiepilepticos.pdf> (Último acceso: 21/05/2017).

146. Vieta E, Valentí M. Pharmacological Management of Bipolar Depression: Acute Treatment, Maintenance, and Prophylaxis. *CNS Drugs*. 2013;27:515-29.
147. Jones RM, Butler JA, Thomas VA, Peveler RC, Prettett M. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure*. 2006;15:504-18.
148. Sajatovic M, Levin JB, Sams J, Cassidy KA, Akagi K, Aebi ME, et al. Symptom severity, self-reported adherence, and electronic pill monitoring in poorly adherent patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015;17:653-61.
149. Sachs GS, Peters AT, Sylvia L, Grunze H. Polypharmacy and bipolar disorder: what's personality got to do with it? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17:1053-61.
150. Baldessarini R, Henk H, Sklar A, Chang J, Leahy L. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatr Serv*. 2008;59:1175-83.
151. Giussani G, Beghi E. Does mechanism of drug action matter to inform rational polytherapy in epilepsy? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12:426-35.
152. van Rijckevorsel K. Cognitive problems related to epilepsy syndromes, especially malignant epilepsies. *Seizure*. 2006;15:227-34.
153. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15:1-44.
154. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, Lopez P, Ramirez F, Vieta E, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord*. 2006;8:618-24.

155. Mander AJ, Loudon JB. Rapid recurrence of mania following abrupt discontinuation of lithium. *Lancet*. 1988;2:15-7.
156. Svarstad BL, Shireman TI, Sweeney JK. Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs. *Psychiatr Serv*. 2001;52:805-11.
157. Stanaway L, Lambie DG, Johnson RH. Non-compliance with anticonvulsant therapy as a cause of seizures. *N Z Med J*. 1985;98:150-2.
158. Loscertales HR, Modamio P, Braza AJ, Tobaruela G, Lastra CF, Marino EL. The degree of hermeticity of a monitored dosage system. Implications for the quality of medicines and patient safety. *Lat Am J Pharm*. 2014;33:1739-42.
159. Loscertales HR, Modamio P, Lastra CF, Braza AJ, Tobaruela G, Marino EL. Can we repack omeprazole capsules into multicompartiment compliance AIDS? *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:569-70.
160. Loscertales HR, Modamio P, Lastra CF, Braza AJ, Tobaruela G, Marino EL. Stability of enalapril repackaged into monitored dosage system. *Curr Med Res Opin*. 2015;31:1915-7.
161. Loscertales HR, Modamio P, Lastra CF, Mariño EL. Assessing the stability of lamotrigine dispersible/chewable tablets when stored in blister punch cards. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:949-953.
162. The United States Pharmacopeia. National Formulary (USP36–NF31). Official monographs. Enalapril Maleate Tablets [base de datos electrónica]. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, 2014.
163. The United States Pharmacopeia. National Formulary (USP38-NF33). Official monographs. Lamotrigine tablets for oral suspension [base de datos electrónica]. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, 2016.

164. European Pharmacopoeia. European Pharmacopoeia Online 8th Edition. 2.09 Pharmaceutical technical procedures [base de datos electrónica]. Strasbourg: Council of Europe, 2016.
165. Alldred DP, Standage C, Fletcher O, Savage I, Carpenter J, Barber N, et al. The influence of formulation and medicine delivery system on medication administration errors in care homes for older people. *BMJ Qual Saf.* 2011;20:397-401.
166. Walsh K. Multi-compartment compliance AIDS: friend or foe? *Drugs Aging.* 2012;29:249-50; author reply 50.
167. Chan FK, Sung JJ, Tam PY, Kwong KH, Lau JW. "Blister pack"-induced gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:172-3.
168. Tadic M, Kujundzic M, Babic Z, Banic M, Vukelic-Markovic M, Curic J. Acute lower gastrointestinal bleeding after ingestion of blister-wrapped tablet. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2863-5.
169. Tai AW, Sodickson A. Foreign body ingestion of blister pill pack causing small bowel obstruction. *Emerg Radiol.* 2007;14:105-8.
170. Ishikura H, Sakata A, Sakaki Y, Kimura S, Sumi T, Ichimori T, et al. Intestinal perforation due to ingestion of blister-wrapped tablet in a press-through package. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1665-6.
171. Cakmak E, Cantimur AT, Yonem O. An uncommon cause of upper gastrointestinal bleeding, blister pack drug. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1966-7.