



Centro de Información  
de Medicamentos  
Facultad de Ciencias Químicas (UNC)



Universidad  
Nacional  
de Córdoba

## Informe CIME-FCQ-UNC

### Consultas destacadas

Publicado mayo 2024

Av. Medina Allende y Haya de la Torre – Planta Baja, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: [cimecord@quimicas.unc.edu.ar](mailto:cimecord@quimicas.unc.edu.ar)

Teléfonos: (0351) 5353850 (int. 53359)

Este **Informe** incluye la información utilizada para resolver consultas específicas recibidas en el Centro, procesada y editada en este formato de publicación. En esta ocasión, la temática desarrollada refiere a la estabilidad de oxitocina inyectable y su conservación.

**PALABRAS CLAVE:** oxitocina, estabilidad de medicamentos, almacenaje de medicamentos, refrigeración.

### Índice

Consulta: Conservación de Oxitocina ¿con o sin cadena de frío? .....	1
Respuesta .....	2
REFERENCIA CONSULTADA 1 .....	2
REFERENCIA CONSULTADA 2 .....	3
REFERENCIA CONSULTADA 3 .....	3
REFERENCIA CONSULTADA 4 .....	5
Referencias consultadas .....	5

### Consulta: Conservación de Oxitocina ¿con o sin cadena de frío?

Diferentes marcas comerciales presentan información variada sobre la conservación de oxitocina; algunas especifican conservar a menos de 22 °C, mientras que otras indican entre 2-8 °C en sus respectivos prospectos.

Además, en el caso de una marca que establecía la conservación a menos de 22 °C, distribuida por el proveedor y almacenada en farmacia sin cadena de frío, se observaron y notificaron varios eventos adversos, entre ellos la falta de eficacia.

¿Podría esta falta de efectividad observada con oxitocina deberse a la conservación sin cadena de frío (sin refrigerar)?

*Procedencia: establecimiento asistencial público*

*Consultante: farmacéutica*

*Paciente/s u otra característica, si corresponde: maternidad*

*Respuesta elaborada por Mariana Caffaratti (fecha finalización 06/09/2023)*

*Texto seleccionado, redactado y editado por Gisele Miana y Sonia Uema.*

## Respuesta

### REFERENCIA CONSULTADA 1

**Revisión de las especificaciones de estabilidad y almacenamiento de la inyección de oxitocina: una revisión de la literatura** [*Revisiting the Stability and Storage Specifications of Oxytocin Injection Formulation: A Literature Review*] Promoting the Quality of Medicines Program USP (2018)<sup>1</sup>

Las condiciones de almacenamiento de las inyecciones de oxitocina sugeridas por los fabricantes en la etiqueta son bastante variables.

Sobre la base de un estudio realizado en 1993, la OMS recomienda almacenar en heladera (entre 2 °C y 8 °C) siempre que sea posible. Es aceptable mantener las inyecciones de oxitocina sin refrigerar por cortos períodos de tiempo: no más de 1 mes a 30 °C, o 1 semana a 40 °C (Pribluda et al., 2012; Hogerzeil et al., 1993).

La oxitocina pierde potencia cuando se expone a mayores temperaturas.

Según los resultados de un estudio de simulación, donde se almacenaron ampollas de oxitocina a diferentes temperaturas y se analizaron muestras para detectar el contenido de oxitocina durante un período de 2 años (Hogerzeil et al. 1993), se sugirieron las siguientes pautas para la vida útil de las inyecciones de oxitocina:

- A 2 °C-8 °C, vida útil de 3 años.
- Por debajo de 21 °C, vida útil de 2 años.
- A 25 °C, la vida útil se reduce a 1 año.
- A 30 °C, la vida útil se reduce a 6 meses.
- A 40 °C transporte, máximo 1 semana.

La OMS realizó un estudio junto a las agencias sanitarias de 10 países de África, Asia y América del Sur, para evaluar la calidad de los medicamentos esenciales disponible en el primer nivel del canal de distribución. En este estudio, se analizaron muestras de inyección de oxitocina (22 lotes) producidas por 15 fabricantes según las especificaciones de la monografía de la Farmacopea Internacional. Los resultados mostraron que 14 lotes no cumplieron las especificaciones. El contenido de oxitocina estuvo por debajo del límite de aceptación en 7 muestras y, en 2 lotes, el contenido de oxitocina fue de tan solo 52,0% y 78,6% de la cantidad declarada.

La situación en países de ingresos bajos y medianos es que suelen tener inyecciones de oxitocina de baja calidad. Posibles razones para esto incluyen:

- el producto estaba fuera de las especificaciones cuando se fabricó
- hay una falta de cumplimiento de las condiciones de almacenamiento, exposición a altas temperaturas durante períodos de tiempo no controlados durante el envío y/o el almacenamiento, que conducen a la degradación del fármaco.
- una combinación de ambos.

Los productos inyectables de oxitocina etiquetados con una vida útil de 3 años están disponibles en regiones donde la temperatura promedio de abril a septiembre es de 30 °C, como en Delhi, India. Esto puede ser potencialmente un problema grave. Para la oxitocina, sería apropiado reevaluar la vida útil actual y las especificaciones de almacenamiento

(incluidos los requisitos de la temperatura) con miras a optimizar la eficacia, la seguridad y la accesibilidad del producto (Hodgins y Lukulay, 2017).

#### REFERENCIA CONSULTADA 2

**Almacenamiento y gestión adecuados de la oxitocina: un producto clave para la salud materna** [WHO/UNICEF/UNFPA joint statement: *Appropriate storage and management of oxytocin, a key commodity for maternal health*] OMS (2019)<sup>2</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA), en consulta con expertos y partes interesadas internacionales, subrayan la importancia de garantizar la disponibilidad de oxitocina de calidad garantizada en todos los partos asistidos para salvar la vida de las mujeres. Esta recomendación es el resultado de una revisión exhaustiva de la evidencia actual sobre la oxitocina, en particular el hallazgo de que en muchos países circula oxitocina de mala calidad.

Estas organizaciones instan encarecidamente a que se adopten las siguientes medidas:

1. Asegurar que la oxitocina se maneje en una cadena de frío de 2 a 8 °C (35 a 46 °F) para su distribución y almacenamiento;
2. Adquirir oxitocina que cumpla con los requisitos de calidad establecidos por la OMS o una autoridad reguladora reconocida por la OMS;
3. Etiquetar la oxitocina para indicar claramente los requisitos de almacenamiento y transporte a 2-8 °C (35-46 °F).

Los entes reguladores de medicamentos deben apoyar y hacer cumplir el etiquetado y la comercialización apropiados para reflejar el mantenimiento correcto de la cadena de frío a 2-8 °C (35-46 °F). Para promover una gestión mejorada y consistente de la oxitocina, como se discutió anteriormente, es esencial que las etiquetas especifiquen que la oxitocina debe mantenerse durante el transporte y almacenamiento a una temperatura de 2 a 8 °C (35 a 46 °F) y que las autoridades reguladoras de medicamentos hagan cumplir esto. Los fabricantes deben etiquetar los productos con oxitocina de manera que reflejen estudios de estabilidad a largo plazo que abarquen el almacenamiento, el envío y el uso posterior en diferentes climas. Para evitar confusión dentro de la cadena de suministro, la OMS recomienda que los resultados de los estudios de estabilidad acelerada que permitan variaciones durante períodos de tiempo limitados NO se incluyan en las etiquetas de los productos con oxitocina. La precalificación de la OMS solo acepta presentaciones de productos con etiquetas de cadena de frío adecuadas.

#### REFERENCIA CONSULTADA 3

**Estabilidad de temperatura de las ampollas de oxitocina etiquetadas para almacenamiento entre 2 °C y 8 °C y por debajo de 25 °C** [*Temperature stability of oxytocin ampoules labelled for storage at 2 °C–8 °C and below 25 °C: an observational assessment under controlled accelerated and temperature cycling conditions*] BMJ Open (2019)<sup>3</sup>

La estabilidad de todos los productos probados, cuando se almacenaron a 30 °C y 40 °C, fue similar en los estudios de ciclos acelerados y de temperatura, independientemente de la formulación o el etiquetado. Cuando se restaron los períodos intermitentes de almacenamiento refrigerado de los perfiles de ciclos de temperatura, dejando solo los días acumulados a temperatura elevada, se observó que los perfiles de degradación eran

comparables a los datos acelerados relativos en todas las temperaturas evaluadas. Sin embargo, a 50 °C, se observó que el producto de oxitocina rotulado AS Grindeks  $\leq 25$  °C se degradaba a un ritmo mayor que los productos etiquetados con 2 °C-8 °C y los productos de Biol. Se propone que esta degradación más rápida pueda atribuirse a la composición de la formulación del producto etiquetado AS Grindeks  $\leq 25$  °C (tabla 1).

**Tabla 1.** Comparación de las formulaciones inyectables de oxitocina AS Grindeks, etiquetadas para almacenamiento refrigerado con productos AS Grindeks y Biol etiquetados para almacenamiento fuera de la cadena de frío

		<b>Grindeks</b> (2-8 °C)	<b>Grindeks</b> ( $\leq 25$ °C)	<b>Biol</b> ( $\leq 25$ °C)
<b>Oxitocina (16.7 µg/mL)</b>	Principio activo	Sí	Sí	Sí
<b>Ácido Acético Glacial</b>	Modificador de pH	Sí	Sí	Sí
<b>Acetato de sodio trihidratado</b>	Sal Buffer	Sí	No	Sí
<b>Cloruro de sodio</b>	Tonicidad	Sí	No	Sí
<b>Hidróxido de sodio</b>	Modificador de pH	Sí	No	No
<b>Clorobutanol hemihidrato</b>	Conservante/Estabilizante	No	Sí	Sí
<b>Agua para inyección</b>	Diluyente	Sí	Sí	Sí
<b>Duración</b>		4 años (2°-8°C) 3 meses (encima de 30°C)	2 años	2 años

(Adaptado de referencia consultada 3)

Específicamente, el producto etiquetado Grindeks  $\leq 25$  °C contiene el conservante clorobutanol, que se sabe que se hidroliza a altas temperaturas para formar productos de degradación ácidos. Esto probablemente explica la reducción en el pH observada para este producto durante el almacenamiento a 50 °C y el aumento de la tasa de degradación, dado que la degradación de la oxitocina se cataliza en condiciones ácidas. Las ampollas rotuladas de Biol  $\leq 25$  °C también contienen clorobutanol; sin embargo, esta formulación también incluye un agente tampón (acetato de sodio trihidrato) que mantiene un pH más alto para mitigar la degradación de la oxitocina contra este mecanismo. Las ampollas etiquetadas entre 2 °C y 8 °C no contienen clorobutanol y, por lo tanto, no están sujetas a este mecanismo de acidificación. Los resultados demuestran que los perfiles de estabilidad de los productos de oxitocina etiquetados para almacenamiento a  $\leq 25$  °C no ofrecen ninguna ventaja de estabilidad sobre los etiquetados para almacenamiento a entre 2 °C y 8 °C durante el período evaluado para este estudio.

La incidencia de productos inyectables de oxitocina con un contenido inferior al especificado de ingrediente activo es alta en África y Asia, probablemente debido, en gran parte, al almacenamiento no controlado y a la exposición a altas temperaturas. En consecuencia, la OMS y UNICEF han recomendado conjuntamente que todos los productos de oxitocina se suministren y almacenen en condiciones de refrigeración para evitar el deterioro del producto en países donde la temperatura ambiente supera los 25 °C.

La estabilidad de los productos inyectables de oxitocina formulados y etiquetados para almacenamiento fuera de la cadena de frío no ofrece mayor estabilidad que aquellos formulados para almacenamiento refrigerado. De hecho, a altas temperaturas (>40 °C), la estabilidad de los productos "almacenados a  $\leq 25$  °C" puede verse reducida, dependiendo de la composición de la formulación. Los resultados de este estudio indican que los productos de inyección de oxitocina etiquetados para su almacenamiento a  $\leq 25$  °C no deben adquirirse para su uso en territorios con climas cálidos, que incluyen la mayoría de los países de ingresos bajos y medios. Por lo tanto, estos resultados respaldan la recomendación conjunta

de la OMS y UNICEF de que todos los productos inyectables de oxitocina, independientemente de su etiquetado, deben distribuirse y almacenarse con cadena de frío para mantener la calidad.

#### REFERENCIA CONSULTADA 4

**Oxitocina (monografía) [Oxytocine (monograph)] Drugs.com (2024)<sup>4</sup>**

Estabilidad-Almacenamiento-Inyección Parenteral

2-8 °C; no congelar. Puede exponerse a 15-25 °C por hasta 30 días, pero luego desechar.

#### Referencias consultadas

1- Thakral S, Suryanarayanan R, Evans L, Nkansah P. Revisiting the Stability and Storage Specifications of Oxytocin Injection Formulation: A Literature Review. Rockville, Maryland: U.S.Pharmacopeial Convention, The Promoting the Quality of Medicines Program; 2018 [acceso: mayo 2024]. Disponible en <https://www.usp-pqm.org/sites/default/files/pqms/article/stability-storage-oxytocin-jul2018.pdf>

2-World Health Organization (WHO). WHO/UNICEF/UNFPA joint statement: appropriate storage and management of oxytocin, a key commodity for maternal health. WHO; 2019 [acceso: mayo 2024]. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311524> (Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO)

3-Nguyen T-H, Lambert P, Minhas RS, et al. Temperature stability of oxytocin ampoules labelled for storage at 2°C–8°C and below 25°C: an observational assessment under controlled accelerated and temperature cycling conditions. *BMJ Open* 2019;9:e029083. doi:10.1136/bmjopen-2019-029083

4-American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information Monographs [Internet]. Bethesda (MD): AHFS; © 2000-2024 Drugs.com Oxytocin [acceso: mayo 2024]. Disponible en: <https://www.drugs.com/monograph/oxytocin.html>

**Agradecimientos:** a las Dras. Virginia Aiassa y Mariana Vallejo por la lectura crítica del contenido.

---

#### Comité Editorial\*

Dra. Susana C. NUÑEZ MONTOYA, Dra. Mariana VALLEJO, Dra. María Laura GUZMÁN, Dra. Virginia AIASSA, Dra. Eva ACOSTA, Dra. Claudia BREGONZIO y Dra. Rosana CRESPO.

#### Comité de Redacción\*

Mgter. Mariana CAFFARATTI, Dra. Gisele MIANA y Dra. Sonia UEMA.

\*Resolución HCD 1030/2022 FCQ-UNC

---

Este **informe** es una publicación del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas (Universidad Nacional de Córdoba), destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicaciones.htm>

La información brindada por el CIME-FCQ-UNC tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados por el CIME-FCQ-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.