Farmacia Hospitalaria xxx (xxxx) 1–7

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Original

Estabilidad química y compatibilidad física de solución oral de vancomicina congelada

Víctor Martínez-Toledo[a,*], María Amparo Martínez-Gómez[b], Daniel Viedma-Rama[a], Jesús López-Jiménez[a], Paula Bárcena-Salgado[a], Ana Cristina Cercós-Lletí[a] y Mónica Climente-Martí[a]

[a] Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España
[b] Fundación Para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana, (FISABIO), Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 15 de julio de 2025
Aceptado el 9 de junio de 2026
On-line el xxxx

Palabras clave:
Vancomicina clorhidrato
Estabilidad
Compatibilidad física
Congelación
Vancomicina oral

RESUMEN

Objetivo: la vancomicina oral es un tratamiento de primera línea para la infección por *Clostridioides difficile*. Cuando se emplea en forma de solución oral, su periodo de validez queda limitado a 14 días una vez abierto el envase y a temperatura de 2–8 °C, según las directrices de la *Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria*. Esto complica su preparación en lotes para hacer frente a un consumo creciente de este medicamento. Este trabajo evaluó la estabilidad fisicoquímica de vancomicina clorhidrato en solución oral en condiciones de congelación y posterior descongelación.

Método: se preparó una solución oral de vancomicina clorhidrato a una concentración de 12,5 mg/ml y se acondicionaron alícuotas de esta en 2 tipos de envases: vaso de polipropileno transparente y frasco de polietilentereftalato topacio. Las alícuotas fueron congeladas a −25 °C. Tras 1, 7, 14, 21, 35, 60, 88 y 123 días, se descongelaron y almacenaron a 2–8 °C durante 14 días. Se determinó la concentración residual mediante un sistema HPLC 1100 de Agilent Technologies (t = 0, 3, 6, 10 y 14 días tras la descongelación) y se evaluó la compatibilidad física mediante pHmetro (modelo 3510, Jenway, Reino Unido) con electrodo de vidrio y observación visual.

Resultados: la concentración residual de vancomicina clorhidrato se mantuvo en más del 91,9% de su concentración inicial (12,5 mg/ml) hasta 123 días de congelación (−25 °C) y tras 14 días en refrigeración (2–8 °C). La variación de pH fue ≤ ±0,18 y no se detectaron cambios de color, turbidez ni aparición precipitados en ninguna de las alícuotas.

Conclusiones: la solución oral de vancomicina clorhidrato a una concentración de 12,5 mg/ml mantiene su estabilidad fisicoquímica hasta 123 días congelada y tras su descongelación y conservación durante 14 días a una temperatura de 2–8 °C, independientemente de la fotoprotección.

© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Chemical stability and physical compatibility of frozen vancomycin oral solution

Keywords:
Vancomycin hydrochloride
Stability
Physical compatibility
Freezing
Oral vancomycin

ABSTRACT

Objective: Oral vancomycin is a first-line treatment for *Clostridioides difficile* infection. When used as an oral solution, its beyond-use date is limited to 14 days in an opened container and at 2–8 °C, according to the guidelines set out in the Guide to Good Preparation Practices for Medicines in Hospital Pharmacy Services. This complicates batch preparation in order to meet the increasing demand for this medication. This study evaluated the physicochemical stability of vancomycin hydrochloride in oral solution under freezing and subsequent thawing conditions.

Method: An oral solution of vancomycin hydrochloride was prepared at a concentration of 12.5 mg/mL, and aliquots were packaged in two types of containers (transparent polypropylene cup and amber polyethylene terephthalate bottle). The aliquots were frozen at −25 °C. After 1, 7, 14, 21, 35, 60, 88, and 123 days, they were thawed and then stored at 2–8 °C for 14 days. Residual concentration was determined using an Agilent Technologies 1100 HPLC system (at t = 0, 3, 6, 10, and 14 days after thawing), and physical compatibility was assessed by pH measurement using a pH meter (model 3510, Jenway, UK) with a glass electrode, as well as by visual inspection.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: victormartineztoledo16@gmail.com (V. Martínez-Toledo).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2026.06.004
1130-6343/© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Cómo citar este artículo: Martínez-Toledo V, et al.. Estabilidad química y compatibilidad física de solución oral de vancomicina congelada. Farmacia Hospitalaria. 2026. https://doi.org/10.1016/j.farma.2026.06.004

Results: The residual concentration of vancomycin hydrochloride remained ≥91.9% of its initial concentration (12.5 mg/mL) for up to 123 days under frozen storage (−25 °C) and after 14 days under refrigeration (2–8 °C). The pH variation was ≤ ± 0,18, and no changes in color, turbidity, or precipitate formation were detected in any of the aliquots.
Conclusions: Vancomycin hydrochloride oral solution at a concentration of 12.5 mg/mL maintains its physicochemical stability for up to 123 days under frozen storage and after thawing followed by storage for 14 days at 2–8 °C, regardless of photoprotection.
© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Clostridioides difficile (C. difficile) es un bacilo anaerobio grampositivo esporulado que constituye la principal causa de diarrea infecciosa asociada al ámbito hospitalario. La infección por *C. difficile* (ICD) es una enfermedad asociada con elevada morbimortalidad. Su transmisión se produce por vía fecal-oral y los portadores asintomáticos los reservorios fundamentales, junto con los pacientes infectados y el tracto gastrointestinal de diversas especies animales[1].

Diversos estudios han identificado que el principal factor de riesgo para el desarrollo de la ICD es el tratamiento prolongado con antibióticos, observándose un riesgo particularmente elevado asociado con el uso de clindamicina, penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y fluoroquinolonas. También destacan como factores de riesgo la edad avanzada, las hospitalizaciones múltiples o prolongadas, la inmunosupresión, la enfermedad inflamatoria intestinal y la hepatopatía crónica[1,2].

El espectro fisiopatológico de la ICD abarca desde la colonización asintomática y la diarrea leve hasta la colitis fulminante y se presenta con síntomas que incluyen diarrea acuosa, dolor abdominal, náuseas, vómitos, fiebre, astenia y anorexia[2]. El diagnóstico de la ICD requiere, además de la presencia de síntomas propios de la infección (concretamente la diarrea), la confirmación microbiológica de *C. difficile* toxigénica en heces[1].

El abordaje terapéutico de la ICD consiste en medidas de soporte para la diarrea y en la administración de antibióticos específicos. Tanto la vancomicina oral como la fidaxomicina se posicionan como opciones de primera línea[3]. No obstante, la evidencia científica sobre la seguridad y eficacia de la vancomicina oral, así como la experiencia clínica acumulada, avalan su empleo para la ICD independientemente de su gravedad, especialmente en términos de eficiencia, tal como lo respalda el informe de posicionamiento terapéutico de fidaxomicina (Dificlir®) para el tratamiento de infecciones por *Clostridioides difficile* en adultos y niños de cualquier edad, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios[4].

La forma farmacéutica de solución oral (SO) es particularmente útil en entornos hospitalarios, pues permite una redosificación ágil, una rápida disponibilidad del fármaco en el foco de la infección y facilita su administración en pacientes con disfagia o mediante sonda nasogástrica. No obstante, su principal inconveniente radica en el corto periodo de validez, limitado para las soluciones acuosas orales no estériles a un máximo de 14 días cuando se almacenan a una temperatura entre 2 y 8 °C y sin conservantes, según las recomendaciones de la *Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria* (GBPP)[5].

Esta desventaja se acentúa cuando se compara con formas farmacéuticas sólidas de administración oral, como son las cápsulas, cuyo plazo de validez, según estas mismas directrices, se extiende hasta los 6 meses[5].

No existen directrices específicas que establezcan un periodo de validez para soluciones orales congeladas. Únicamente se identifican plazos de validez de 45 días en congelador (−20 °C) establecidos en la matriz de riesgo para preparaciones estériles[5].

Los datos publicados sobre la estabilidad de soluciones orales de vancomicina son limitados y se centran principalmente en un número reducido de concentraciones, vehículos y condiciones de conservación. Se identificó que las formulaciones extemporáneas de 50 mg/ml, preparadas a partir de vancomicina en polvo para perfusión y vehiculizadas en jarabes edulcorados, han mostrado estabilidad físicoquímica durante 30 días a temperatura ambiente y hasta 180 días en refrigeración (2–6 °C) cuando se almacenan en envases unidosis[6]. También existen estudios que analizan la estabilidad de vancomicina a una concentración de 25 mg/ml en un vehículo compuesto por jarabe edulcorado y agua destilada en proporción 1:1, almacenada en vasos unidosis y botellas de plástico a 4 y 25 °C; estas formulaciones fueron estables durante 75 días en refrigeración (4 °C) y de 26 a 30 días a temperatura ambiente, en términos de estabilidad fisicoquímica y palatabilidad[7]. Asimismo, se han evaluado formulaciones de concentraciones similares a la estudiada en el presente estudio (12,5 mg/ml) preparadas tanto a partir de materia prima como de productos inyectables comerciales, ambas vehiculizadas en jarabe simple, que mantuvieron estabilidad química y microbiológica durante 90 días en refrigeración (2–8 °C) y aproximadamente 30 días a temperatura ambiente. En estos estudios, el control del pH fue un factor relevante para prevenir fenómenos de precipitación[8]. No obstante, la mayor parte de la evidencia disponible se limita fundamentalmente a soluciones edulcoradas almacenadas a temperatura ambiente o refrigeradas. Cabe destacar que excipientes como Syrspend® tienen contraindicada su congelación.

Existe escasa información sobre la estabilidad de preparaciones de vancomicina oral conservadas en condiciones de congelación, particularmente cuando se utilizan vehículos acuosos estériles.

El objetivo del estudio fue evaluar la estabilidad química y la compatibilidad física de la SO de vancomicina clorhidrato (VanHCl) sometida a un proceso de congelación a −25 °C, seguido de descongelación y conservación a temperaturas de 2–8 °C, en 2 tipos de envases diferentes, con el fin de ampliar su periodo de validez.

Métodos

Materiales

VanHCl (materia prima) y esencia de limón, ambos de Fagron Ibérica S.A.U. El agua para inyectables (API) se adquirió de Grifols S.A. Los reactivos utilizados para el análisis cromatográfico fueron acetonitrilo (Scharlab, España), hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4, Panreac Química, España) y agua ultrapura (tipo I). Como envases, se utilizaron vasos de polipropileno (PP) transparente unidosis de 25 ml de capacidad y tapa ajustable del mismo material (Deltalab S.L.) y frascos de tereftalato de polietileno (PET) topacio de 60 ml con tapón de rosca y adaptador para jeringa (Hospifar S.L.U.).

Preparación de la disolución

Se preparó una SO de VanHCl a una concentración de 12,5 mg/ml, utilizando materia prima disuelta en API y 2 ml de esencia de limón

por cada litro de disolución. Se repartió en alícuotas de 10 ml en 32 vasos de PP y 32 frascos de PET, mediante una bomba peristáltica de transferencia de líquidos REPEATER™ Lab.BAXTER (Modelo n°: H938099ERG-Serial n°: PL0002907).

De acuerdo con la matriz de riesgo de preparaciones no estériles de la GBPP, esta preparación tendría un riesgo medio. *A priori*, se le asignaría un plazo de validez de 14 días a una temperatura de 2–8 °C. Además, debe realizarse una validación galénica de la preparación[5].

Proceso de congelación y descongelación

Todas las muestras se congelaron a −25 °C. Se descongelaron 4 muestras por cada tipo de envase tras diferentes tiempos de congelación: 1, 7, 14, 21, 35, 60, 88 y 123 días. Las muestras se conservaron en cámara frigorífica (2–8 °C) durante 14 días. De cada grupo de 4 muestras descongeladas, 3 se destinaron al análisis de estabilidad química y una muestra se reservó para evaluar la compatibilidad física.

Este régimen de descongelación y almacenamiento se adoptó para emular las condiciones habituales de manejo de la SO en la práctica clínica. Se limitó el tiempo máximo a 14 días, lo que coincide con la duración recomendada del tratamiento para la ICD según guías clínicas[1,3].

Cuantificación de vancomicina

La técnica para cuantificar vancomicina fue cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se utilizó un cromatógrafo Agilent Technologies 1100 (Agilent Technologies Inc., Alemania) con bomba cuaternaria, desgasificador de vacío, inyector automático, compartimento termostatizado de columna, detector de diodos y *software* Agilent Technologies Chemstation para CL 3D.

Para el análisis cromatográfico, se utilizó una columna en fase reversa C18 (150 × 4,6 mm de diámetro interno; 5 μm), con fase móvil compuesta por tampón fosfato Na_2HPO_4 30 mM, pH 2,2: ACN (86:14% *v*/v), con un flujo de 0,5 ml/min. La temperatura de la columna fue de 25 °C y el volumen de inyección, 10 μl; la longitud de onda fue de 275 nm y el tiempo de análisis de 15 min.

El método cromatográfico había sido previamente validado en términos de linealidad, especificidad, precisión, exactitud, límite de detección (LD), límite de cuantificación (LC), consistencia y adecuación del sistema, de acuerdo con ICH Q2(R1) (Conferencia Internacional sobre Armonización, ICH)[9]. El método resultó adecuado para la determinación de vancomicina en las muestras estudiadas.

Se prepararon 7 calibradores en cloruro sódico al 0,9% en un rango de concentración de 4–18 mg/ml y se analizaron por cromatografía; se midió el área de pico de vancomicina en cada cromatograma y se realizó una recta de calibrado, representando el área del pico vs. concentración de VanHCl. Para determinar la concentración de VanHCl en las muestras, se midió el área del pico de vancomicina en cada cromatograma y se interpoló el valor en la recta de calibrado, con lo que se obtuvo la concentración de VanHCl.

La linealidad del método se evaluó mediante el coeficiente de determinación (r^2) y la desviación estándar relativa (DER) de la estimación de la recta de calibrado.

La exactitud se determinó mediante el porcentaje de recuperación por el método de adición de patrón; se añadió una cantidad conocida de VanHCl (50, 100 y 150%) a una disolución de vancomicina previamente cuantificada y se calculó la exactitud.

La repetibilidad (precisión intradía del ensayo) se determinó analizando 3 disoluciones patrón de VanHCl de concentración 4, 12,5 y 18 mg/ml durante 3 días consecutivos, y se calculó DER para cada concentración.

La precisión intermedia (precisión interdiario del ensayo) se determinó analizando 3 disoluciones patrón de VanHCl de concentraciones 4, 12,5 y 18 mg/ml durante 5 días y calculando DER para cada nivel de concentración.

La especificidad del método se determinó evaluando la presencia de interferencias en el tiempo de retención de VanHCl.

El límite de detección (LD) y el límite de cuantificación (LC) se calcularon utilizando las siguientes ecuaciones: $LOD = 3 \times \sigma/S$ y $LOQ = 10 \times \sigma/S$, donde σ es la desviación estándar de la estimación y S, la pendiente de la recta de calibración.

Las especificaciones de idoneidad del sistema (EIS) se determinaron a partir de 10 inyecciones repetidas de disoluciones patrón de VanHCl de 12,5 mg/ml. Los números teóricos de placas (N), el factor de cola (T), la resolución (Rs) y la repetibilidad (DER del tiempo de retención [$DERt_R$] y DER del área [DER_A]) se determinaron como la media de los 10 valores obtenidos para cada parámetro.

No se realizaron estudios de degradación forzada, ya que el objetivo de este estudio fue evaluar la estabilidad química de la SO de VanHCl en condiciones de conservación habituales en la práctica clínica y no la caracterización de las vías de degradación.

Estabilidad química

La estabilidad química de la vancomicina se evaluó mediante la determinación de su porcentaje de concentración remanente (%CR) mediante HPLC. De cada muestra descongelada y conservada en cámara frigorífica durante 14 días, se extrajo una alícuota de 1 ml para el análisis cromatográfico a los siguientes tiempos: 0, 3, 6, 10 y 14 días. El %CR se expresó como valor promedio del porcentaje ± desviación estándar de la concentración inicial (definida como 100%). De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos, se consideró que la solución mantenía su estabilidad química cuando el %CR permanecía >90% durante todo el periodo de validez. El parámetro T90 se definió como el tiempo en el que se alcanzaba el 90% de la concentración inicial[10].

Compatibilidad física

La compatibilidad física de cada formulación se evaluó a lo largo del estudio mediante 2 parámetros:

Medición del pH: se utilizó un pHmetro (modelo 3510, Jenway, Reino Unido) con electrodo de vidrio para medir por triplicado el pH en una alícuota de 5 ml de cada muestra. Los valores de pH se expresaron como valor promedio ± desviación estándar. Se estableció como criterio de incompatibilidad una variación absoluta de pH (ΔpH) de ±0,75 unidades respecto al valor inicial[11].

Inspección visual: se realizaron controles visuales para detectar cambios en el color, aparición de turbidez o precipitación. La presencia de alguno de estos hallazgos se consideró indicativa de incompatibilidad física.

Resultados

A continuación, se muestran los resultados de la validación del método cromatográfico, los valores de %CR, el pH y la inspección visual de la formulación, por cada tipo de envase (vaso de PP transparente y frasco de PET topacio), para cada uno de los tiempos de descongelación y muestreo.

Validación del método cromatográfico

En la tabla 1 se muestran los principales parámetros obtenidos de la validación del método cromatográfico, así como los valores de los criterios de aceptación[12]. El método resultó adecuado para la determinación de vancomicina en las muestras en estudio.

Tabla 1
Parámetros de la validación del método cromatográfico

Parámetros	Valores	Criterios de aceptación
r^2	0,999	≥0,999
DER (%)	0,35	<5
Exactitud (%)	≥99,2	100 ± 2
Repetibilidad (%)	≤0,22	≤2
Precisión intermedia (%)	≤1,64	≤2
Especificidad	Sin interferencias	Sin interferencias
LD (mg/ml)	1,05	–
LC (mg/ml)	3,51	–
N	1.980 ± 20	≥2.000
T	1,7 ± 0,3	≤2
Rs	3,5 ± 0,3	>2
DER_A *(%)*	0,65	≤1
$DERt_R$ *(%)*	0,70	≤1

DER: desviación estándar relativa; LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación; N: número teórico de placas T: factor de cola; R_s: resolución; DER_A: desviación estándar relativa del área; $DERt_R$*: desviación estándar relativa del tiempo de retención.*

Formulación en vaso polipropileno transparente

Estabilidad química

Se observó que, para cada tiempo de congelación, las muestras mantuvieron una estabilidad química adecuada durante los 14 días de almacenamiento posterior en cámara frigorífica (%CR ≥ 90%). Además, se evidenció que, al incrementar el periodo de congelación, se produjo una ligera disminución del %CR, aunque este se mantuvo siempre por encima del 91,9%.

En la tabla 2 se muestra el %CR de vancomicina en función del tiempo de congelación (t_{CONG}) y del tiempo de conservación en cámara (t_{NEV}).

Compatibilidad física

En ninguna de las muestras se observaron cambios de color, aparición de turbidez ni precipitación. Los valores de pH medidos a los tiempos de 1, 3, 6, 10 y 14 días tras la descongelación mostraron variaciones con un ΔpH ≤ ±0,18. La tabla 3 muestra los valores de pH de las soluciones en los diferentes tiempos de muestreo.

Formulación en frasco de tereftalato de polietileno topacio

Estabilidad química

Los resultados evidenciaron que la estabilidad química se mantuvo adecuada en todos los casos (%CR ≥ 90%). Se observó una ligera reducción del %CR con el aumento del tiempo de congelación, sin que este descendiera por debajo del 92,5%.

La tabla 4 resume el %CR obtenido para cada tiempo de congelación (t_{CONG}) y de almacenamiento en cámara (t_{NEV}).

Compatibilidad física

La inspección visual no reveló cambios de color ni se detectó turbidez ni precipitación en ninguna de las muestras. Los valores de pH medidos a los 1, 3, 6, 10 y 14 días después de la descongelación presentaron variaciones con un ΔpH ≤ 0,15. En la tabla 5 se muestran los valores de pH de las soluciones en los diferentes tiempos de muestreo.

Discusión

Este estudio aborda un problema asociado con el uso de vancomicina en forma de SO en la práctica asistencial: un corto periodo de validez (14 días a 2–8 °C)[5] en un contexto de demanda fluctuante[13].

En el estudio, el análisis fisicoquímico muestra que la SO de VanHCl sometida a congelación a −25 °C mantiene su estabilidad química y física hasta 123 días, y que, tras la descongelación y el almacenamiento a 2–8 °C, la estabilidad se conserva durante al menos 14 días (%CR ≥90%).

En cuanto a las variaciones de pH, %CR y fotoprotección, el mantenimiento del pH y del %CR de vancomicina a lo largo del tiempo es indicativo de estabilidad fisicoquímica de la solución. Al observarse resultados similares en ambos tipos de envase, en los distintos tiempos de congelación y refrigeración, la fotoprotección tampoco parece ser una variable limitante de la estabilidad fisicoquímica. No obstante, tras 60 días de congelación, el %CR disminuyó un 5–7% en todas las muestras, aunque se mantuvo >90% durante todo el estudio.

Al margen de los estudios citados anteriormente, Goldstein et al. demostraron que 3 formulaciones orales mantienen actividad *in vitro* frente a *C. difficile* y *S. aureus* durante al menos 60 días bajo refrigeración, lo que destaca la relevancia de la temperatura en la preservación de la eficacia antibacteriana[14].

En ausencia de estudios de estabilidad microbiológica, el Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria establece plazos de validez para fórmulas líquidas orales. En caso de disponer de datos fisicoquímicos que avalen una estabilidad suficiente, el plazo de validez de las preparaciones sin conservantes se limita a un máximo de 30 días en refrigeración para el envase cerrado y de 14 días para el envase abierto. Si la preparación debe almacenarse a temperatura ambiente, su elaboración en ambiente controlado permite asignar plazos de validez superiores a los establecidos en ambiente no controlado para el envase cerrado (30 versus 14 días), mientras que se limita a 8 días una vez abierto en ambos supuestos. La inclusión de conservantes permite asignar plazos de validez superiores si no existe limitación fisicoquímica[15].

No obstante, no existen directrices que establezcan un periodo de validez para soluciones orales congeladas[5]. En ausencia de estudios específicos que avalen una estabilidad fisicoquímica y microbiológica tras la congelación y descongelación, se decidió aplicar el mismo criterio de 14 días de uso posdescongelación a 2–8 °C.

Cabe destacar algunas limitaciones del estudio. Al emplearse un proceso de congelación, no se realizaron estudios microbiológicos y se asumió la ausencia de crecimiento microbiano a −25 °C. Sin embargo, siguiendo las directrices de la GBPP, «la asignación de plazos de validez superiores a los indicados en la bibliografía deberá estar validada con estudios propios de estabilidad galénica, fisicoquímica y microbiológica

Tabla 2
Porcentaje de concentración remanente (%CR) en formulación en vaso de polipropileno transparente

t_{CONG} (días)	t_{NEV} = 1 día	t_{NEV} = 3 días	t_{NEV} = 6 días	t_{NEV} = 10 días	t_{NEV} = 14 días
1	98,79 ± 0,08	97,07 ± 0,04	98,6 ± 0,3	99,8 ± 1,7	100,6 ± 0,3
7	100,8 ± 0,3	99,9 ± 0,3	99,1 ± 0,5	100,1 ± 1,7	100 ± 3
14	99,8 ± 0,3	98 ± 3	96 ± 3	97,6 ± 0,7	98,6 ± 0,3
21	98,1 ± 1,6	99,6 ± 0,6	97,9 ± 0,7	98,24 ± 0,13	98,4 ± 0,4
35	99,8 ± 0,5	100,3 ± 0,3	99,95 ± 0,08	99 ± 4	100,4 ± 0,3
60	93,38 ± 0,13	94,5 ± 0,3	92,8 ± 0,3	94,2 ± 0,4	96,0 ± 1,9
88	92,22 ± 1,07	90 ± 3	91 ± 5	95,91 ± 0,12	94,5 ± 1,4
123	93,1 ± 0,3	94,1 ± 0,3	92,2 ± 1,3	91,9 ± 0,8	92,3 ± 0,8

t_{CONG}: tiempo de congelación; t_{NEV}: tiempo de almacenamiento en cámara frigorífica tras la descongelación. Resultados expresados como media ± desviación estándar.

Tabla 3
pH de las formulaciones en vaso de polipropileno transparente

t_{CONG} (días)	$t_{NEV=1\ día}$	$t_{NEV=3\ días}$	$t_{NEV=6\ días}$	$t_{NEV=10\ días}$	$t_{NEV=14\ días}$
1	2,690 ± 0,010	2,717 ± 0,015	2,753 ± 0,015	2,687 ± 0,015	2,757 ± 0,015
7	2,68 ± 0,03	2,730 ± 0,010	2,707 ± 0,015	2,743 ± 0,025	2,683 ± 0,006
14	2,713 ± 0,015	2,667 ± 0,012	2,58 ± 0,060	2,687 ± 0,006	2,737 ± 0,015
21	2,640 ± 0,010	2,667 ± 0,006	2,547 ± 0,021	2,547 ± 0,015	2,620 ± 0,010
35	2,667 ± 0,012	2,583 ± 0,015	2,73 ± 0,040	2,69 ± 0,030	2,610 ± 0,020
60	2,697 ± 0,012	2,770 ± 0,012	2,780 ± 0,017	2,733 ± 0,023	2,770 ± 0,010
88	2,733 ± 0,006	2,813 ± 0,006	2,737 ± 0,006	2,747 ± 0,030	2,800 ± 0,010
123	2,800 ± 0,010	2,793 ± 0,015	2,793 ± 0,021	2,760 ± 0,110	2,69 ± 0,030

pH inicial: 2,630 ± 0,010.
t_{CONG}: tiempo de congelación; t_{NEV}: tiempo de almacenamiento en cámara frigorífica tras la descongelación.
Resultados expresados como media ± desviación estándar.

Tabla 4
Porcentaje de concentración remanente (%CR) en formulación en frasco de tereftalato de polietileno topacio

t_{CONG} (días)	t_{NEV} = 1 día	t_{NEV} = 3 días	t_{NEV} = 6 días	t_{NEV} = 10 días	t_{NEV} = 14 días
1	99,1 ± 0,4	97,3 ± 0,4	99,8 ± 0,3	100,8 ± 0,3	99,37 ± 0,20
7	100,0 ± 0,5	100,5 ± 0,5	99,02 ± 0,17	99,6 ± 0,3	95,0 ± 3,0
14	99,7 ± 0,4	98,1 ± 1,8	97,0 ± 3,0	97,47 ± 0,19	97,0 ± 3,0
21	97,3 ± 0,4	95,0 ± 4	97,0 ± 3,0	98,3 ± 0,5	99,19 ± 0,19
35	99,63 ± 0,16	99,6 ± 0,3	99,82 ± 0,24	100,96 ± 0,13	99,99 ± 0,10
60	94,06 ± 1,06	94,36 ± 0,18	93,8 ± 0,3	93,41 ± 0,22	94,9 ± 0,7
88	93,6 ± 0,3	92,37 ± 0,14	96,18 ± 0,11	96,0 ± 0,4	95,99 ± 0,21
123	94,1 ± 0,5	94,74 ± 0,21	93,99 ± 0,15	92,5 ± 0,3	92,9 ± 0,6

t_{CONG}: tiempo de congelación; t_{NEV}: tiempo de almacenamiento en cámara frigorífica tras la descongelación.
Resultados expresados como media ± desviación estándar.

Tabla 5
pH de las formulaciones en frasco de tereftalato de polietileno topacio

t_{CONG} (días)	$t_{NEV=1\ día}$	$t_{NEV=3\ días}$	$t_{NEV=6\ días}$	$t_{NEV=10\ días}$	$t_{NEV=14\ días}$
1	2,66 ± 0,03	2,673 ± 0,006	2,687 ± 0,015	2,623 ± 0,006	2,693 ± 0,015
7	2,640 ± 0,010	2,707 ± 0,015	2,660 ± 0,010	2,660 ± 0,010	2,637 ± 0,006
14	2,657 ± 0,006	2,643 ± 0,006	2,573 ± 0,006	2,650 ± 0,010	2,717 ± 0,012
21	2,610 ± 0,010	2,643 ± 0,006	2,600 ± 0,017	2,613 ± 0,006	2,56 ± 0,04
35	2,627 ± 0,006	2,623 ± 0,006	2,583 ± 0,04	2,680 ± 0,010	2,64 ± 0,03
60	2,697 ± 0,021	2,743 ± 0,015	2,757 ± 0,006	2,680 ± 0,010	2,710 ± 0,020
88	2,723 ± 0,006	2,770 ± 0,010	2,683 ± 0,021	2,693 ± 0,015	2,760 ± 0,010
123	2,78 ± 0,13	2,63 ± 0,06	2,55 ± 0,04	2,543 ± 0,006	2,677 ± 0,025

pH inicial: 2,630 ± 0,010.
t_{CONG}: tiempo de congelación; t_{NEV}: tiempo de almacenamiento en cámara frigorífica tras la descongelación.
Resultados expresados como media ± desviación estándar.

de la preparación no estéril»[5]. En este caso, habría sido recomendable implementar un estudio de estabilidad microbiológica para validar el procedimiento. Para la elaboración de la disolución se empleó materia prima de VanHCl de Fagron Ibérica S.A.U. con el fin de mejorar la eficiencia del procedimiento de elaboración. Sin embargo, en la práctica clínica existen viales de vancomicina con indicación en ficha técnica para el tratamiento por vía oral de la diarrea por *C. difficile*. Dichos viales contienen el mismo principio activo y carecen de excipientes o contienen excipientes para el ajuste del pH (HCl), por lo que los datos de estabilidad podrían extrapolarse a la redosificación de una SO de VanHCl a partir de estos viales, siempre que se reconstituyan y manipulen en condiciones idénticas a las empleadas en la preparación de la SO evaluada en este trabajo.

El método de HPLC establecido no incluyó un estudio de degradación forzada en su validación.

Tampoco se evaluaron las características organolépticas de la preparación.

Conclusión

La solución oral de vancomicina, elaborada a partir de materia prima de vancomicina HCl y disuelta en agua para inyectables con esencia de limón, a una concentración de 12,5 mg/ml y acondicionada en recipientes de PP o PET, es fisicoquímicamente estable durante 123 días de congelación a −25 °C, seguidos de 14 días en refrigeración, lo que permite su conservación en esas condiciones, independientemente de la fotoprotección.

Aportación a la literatura científica

Hasta el momento, los estudios de estabilidad fisicoquímica de SO de vancomicina solo se habían diseñado en condiciones de refrigeración, sin evaluar su comportamiento bajo congelación[6–8]. Los únicos datos disponibles a temperaturas de congelación proceden de formulaciones oftálmicas, cuyas características difieren de las soluciones orales, como el estudio de Roura-Turet et al., en el que se evaluó la estabilidad de una solución oftálmica de vancomicina al 5% almacenada a −20 °C durante 90 días[16].

Este estudio evalúa la estabilidad de una fórmula magistral de SO de vancomicina en 2 tipos de material de acondicionamiento y a −25 °C, y es, hasta la fecha, el único realizado con este fin.

Los resultados obtenidos pueden ser de interés para los profesionales sanitarios, ya que aportan una opción adicional para la elaboración y conservación de la vancomicina oral, al permitir un

almacenamiento prolongado y una preparación anticipada que pueden optimizar recursos en la práctica clínica.

Responsabilidades éticas

Dado que se trata de un estudio experimental *in vitro* de estabilidad fisicoquímica, realizado sobre una preparación farmacéutica y sin intervención sobre seres humanos ni animales, no fue necesario obtener consentimiento informado. Asimismo, no se recogieron ni analizaron datos clínicos, muestras biológicas ni información de carácter personal, por lo que no existieron implicaciones sobre la confidencialidad o la protección de datos.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la elaboración de este trabajo.

Contribución de los autores

Conceptualización y diseño: Víctor Martínez-Toledo, María Amparo Martínez-Gómez, Daniel Viedma-Rama, Ana Cristina Cercós-Lletí, Mónica Climente-Martí; **Metodología:** Víctor Martínez-Toledo, María Amparo Martínez-Gómez, Ana Cristina Cercós-Lletí; **Adquisicion de datos y *Sofware*:** Víctor Martínez-Toledo, María Amparo Martínez-Gómez, Daniel Viedma-Rama; **Análisis e interpretación de datos:** Víctor Martínez-Toledo, María Amparo Martínez-Gómez, Ana Cristina Cercós-Lletí, Mónica Climente-Martí; **Redacción del manuscrito:** Víctor Martínez-Toledo, Daniel Viedma-Rama, Jesús López-Jiménez, Paula Bárcena-Salgado, Ana Cristina Cercós-Lletí, Mónica Climente-Martí, **Preparación del borrador original:** Víctor Martínez-Toledo, Daniel Viedma-Rama, Jesús López-Jiménez, Paula Bárcena-Salgado, Ana Cristina Cercós-Lletí, Mónica Climente-Martí.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Declaración de uso de inteligencia artificial generativa

Durante la preparación de este trabajo los autores utilizaron ChatGPT (OpenAI) a fin de apoyar la revisión lingüística y redaccional del manuscrito. Tras utilizar dicha herramienta, los autores revisaron y editaron el contenido según necesidad, asumiendo la plena responsabilidad del contenido de la publicación.

Declaración de originalidad y carácter inédito del trabajo

Este trabajo es original e inédito y no se encuentra en proceso de revisión por ninguna otra revista. No se ha enviado ni se enviará a otra revista para su publicación, salvo que sea rechazado.

Responsabilidad y cesión de derechos

Todos los autores aceptamos la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en http://www.icmje.org/).

Los autores cedemos, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de nuestro trabajo a Farmacia Hospitalaria y por extensión a la SEFH. Para ello se firmará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema online de gestión de manuscritos.

Bibliografía

1. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7): e1-48. doi:10.1093/cid/ciy149.
2. Rodríguez-Pardo D, Almirante B. Infección por *Clostridium difficile*. *Gastroenterol Hepatol Contin*. 2011;10(3):140–142. doi:10.1128/JCM.03352-12.
3. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1029–e1044. doi:10.1093/cid/ciab549.
4. Alcalá Hernández L. Informe de posicionamiento terapéutico de fidaxomicina (Dificlir) para el tratamiento de infecciones por Clostridioides difficile en adultos y niños. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2022. Informe PT-113/2022. [consultado 26 Abr 2026]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_29-2022-Dificlir.pdf.
5. Ministerio de Sanidad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad; 2024. [consultado 27 Abr 2026]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/publicaciones/GuiaBPMedicamentosServFarmHosp/Docs/04GuiaMedicamentos2024Accesible.pdf.
6. Rochani AK, Nguyen V, Becker R, Kaushal G. Stability-indicating HPLC method to determine the stability of extemporaneously prepared vancomycin oral solution cups. *Am J Health Syst Pharm*. 2022;79(1): e34–e40. doi:10.1093/ajhp/zxab259.
7. Ensom MH, Decarie D, Lakhani A. Stability of vancomycin 25 mg/mL in Ora-Sweet and water in unit-dose cups and plastic bottles at 4°C and 25°C. *Can J Hosp Pharm*. 2010;63(5):366–372. doi:10.4212/cjhp.v63i5.948.
8. Arroyo-Solorzano JD, Martínez-Carpio S, Blanco-Barrantes J, et al. Analysis of the stability of compounded vancomycin hydrochloride oral solution: a comparison between formulations prepared using a commercial product and using the pure active ingredient. *Cureus*. 2025; 17(9):e91993. doi:10.7759/cureus.91993.
9. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline; 2005. [consultado 21 Mar 2026]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf.
10. United States Pharmacopeia. Stability considerations in dispensing practice. General chapter < 1191 >. USP-NF. [consultado 26 Abr 2026]. Disponible en: https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/usp35/PDF/0840-0843%20%5B1191%5D%20STABILITY%20CONSIDERATIONS%20IN%20DISPENSING%20PRACTICE.pdf
11. Vázquez-Blanco S, González-Freire L, Dávila-Pousa MC, Crespo-Diz C. Determinación del pH Como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas. *Farm Hosp*. 2018;42(6):221–227. doi:10.7399/fh.10932.
12. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation. 2018. [consultado 27 jun 2026]. Disponible en: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf
13. Polgreen PM, Yang M, Bohnett LC, Cavanaugh JE. A time-series analysis of *Clostridium difficile* and its seasonal association with influenza. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(4):382–387. doi:10.1086/651095.
14. Goldstein EJ, Citron DM, Tyrrell KL, Leoncio E. In vitro stability of three oral vancomycin preparations stored at 2-5°C and ambient room temperature for up to 60 days against 100 *Clostridioides (Clostridium) difficile* and 51 *Staphylococcus aureus* strains. *Anaerobe*. 2018;52:83–85. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.06.003.

15. González Freire L, Dávila Pousa MC. Formas orales líquidas. *Boletín Informativo de Farmacotecnia. Soc Española Farm Hosp*. 2021;1(1). [consultado 26 Abr 2026]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2021-01-VOL9.pdf.

16. Roura-Turet J, Rodriguez-Reyes M, Guerrero-Molina L, Soy-Muner D, López-Cabezas C. Stability of 5% vancomycin ophthalmic solution prepared using balanced salt solution after freezing for 90 days. *Am J Health Syst Pharm*. 2021;78(15):1444–1447. doi:10.1093/ajhp/zxab195.