

ARTÍCULO ORIGINAL

Desarrollo tecnológico y estudio de estabilidad de una formulación de oxaliplatino 100 mg, solución inyectable

Technological development and stability study of a 100 mg oxaliplatinum formulation in injectable solution

**MSc. Ania González Cortezón, MSc. Luis Octavio Martínez Alvarez,
Téc. Odalys Achón Tula**

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el oxaliplatino, es un análogo de los complejos derivados del platino en el cual el átomo de platino central está rodeado por un oxalato y en posición trans el 1,2-diaminociclohexano. La cinética de enlace del oxaliplatino sobre el ADN se produce en 15 minutos como máximo y en comparación con el cisplatino presenta una cinética bifásica de 4 a 8 horas y demuestra mayor eficacia sobre ciertos tumores.

Objetivo: diseñar una formulación de oxaliplatino, solución inyectable, conteniendo 100 mg del ingrediente activo por bulbo, que cumpla con los índices de calidad para esta forma farmacéutica y proporcione el efecto terapéutico deseado.

Métodos: se realizaron los estudios de formulación correspondientes y se ensayaron cinco variantes tecnológicas, en las que se ajustó el pH de la formulación según las exigencias de un preparado parenteral. Se efectuó un estudio de temperatura, para lograr la disolución del principio activo, sin que se afectaran sus propiedades, dada su poca solubilidad en medio acuoso. Se estudiaron diferentes materiales de envase y temperaturas de conservación del producto, además se estandarizó una técnica analítica por Cromatografía Líquida de Alta Resolución para la estabilidad de la formulación, determinar su fecha de vencimiento y para su control de la calidad.

Resultados: el desarrollo tecnológico resultó satisfactorio, en una de las variantes ensayadas, se obtuvo un producto que cumple con todas las especificaciones descritas en la monografía para el control de la calidad del preparado, mantiene sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas inalterables por un período de 18 meses, almacenada a temperatura ambiente, con un escalado a nivel piloto, sin que se presentaran problemas tecnológicos.

Conclusiones: se obtuvo la formulación de un medicamento en forma de solución inyectable, que contiene oxaliplatino como principio activo, que cumple con todas

las especificaciones de calidad para este tipo de forma farmacéutica, lo que aumenta arsenal terapéutico de Cuba.

Palabras clave: diseño de formulación, estabilidad, solución inyectable, oxaliplatino.

ABSTRACT

Introduction: oxaliplatinum is an analogue of the platinum-derived complexes in which the central platinum atom is surrounded by an oxalate and 1,2-diaminocyclohexane in transposition. The link kinetics of oxaliplatinum on the DNA occurs in 15 minutes at most and if compared with the cysplatinum, it presents a 4-8 h biphasic kinetics and higher efficacy over certain tumors.

Objective: to design an oxaliplatinum formulation, for injection solution that contains 100mg of the active ingredient per ampoule, comply with the quality parameters for this pharmaceutical form and provides the desired therapeutic effect.

Methods: the corresponding formulation studies were performed together with the testing of five technological variants in which the formulation pH was adjusted according to the requirements of a parenteral product. A temperature study was also conducted to reach dissolving the active principle without any damage to its properties, given that it is poorly water-soluble. Different packing materials and storage temperatures of the product were studied in addition to standardizing an analytical technique based on high performance liquid chromatography for the stability of the formulation, estimation of the expiry date and for the quality control.

Results: the technological development was satisfactory in one of the tested variants. The obtained product complied with all the described specifications in the monograph for the quality control of the product; its physical, chemical and microbiological properties remained unchanged for a period of 18 months and stored at room temperature, with pilot scale-up with no further technological problems.

Conclusions: there was obtained the formulation of a drug in its injectable form that contains oxaliplatinum as active ingredient, complies with all the quality specifications for this pharmaceutical form and increases the therapeutical arsenal available in Cuba.

Keywords: formulation design, stability, injectable solution, oxaliplatinum.

INTRODUCCIÓN

El cáncer representa un problema de salud en Cuba debido a que desde 1958 constituye la segunda causa de muerte,¹ llegando a convertirse en la actualidad, en la primera causa de fallecimientos, por lo que resulta una voluntad política del Estado asegurar los medicamentos a los pacientes que padecen esta enfermedad.^{2,3} Es por ello que el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM)

contempla dentro de sus prioridades, el desarrollo de las investigaciones que permitan la producción de medicamentos que se emplean en el tratamiento de esta enfermedad.

La aparición en la práctica médica de nuevos agentes antineoplásicos permite avances sin precedentes en el tratamiento del cáncer y aumenta considerablemente la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad.

El oxaliplatino es un estereoisómero derivados del platino, que como los otros actúa sobre el DNA, produciendo los enlaces alquilo, estimula la formación de los puntos inter e intracatenarios e inhibe la síntesis y la replicación ulterior del DNA, produce la inhibición secundaria de la síntesis de ARN y de otras proteínas celulares y provoca la muerte celular. La cinética de la unión del oxaliplatino sobre el DNA es rápida y se efectúa en un tiempo máximo de 15 minutos.⁴

Se indica como monoterapia o en combinación para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y de otras neoplasias en etapa avanzada susceptibles de respuesta con análogos del platino, como cáncer de ovario y en el tratamiento del neuroblastoma.^{4,5,6} Se realiza este estudio con el objetivo de diseñar una formulación de oxaliplatino contenido 100 mg del principio activo por bulbo, para uso parenteral, que cumpla con los índices de control de la calidad para esta forma farmacéutica y que proporcione el efecto terapéutico deseado.

MÉTODOS

DESARROLLO TECNOLÓGICO

La materia prima activa, así como los excipientes utilizados, se analizaron por las técnicas oficiales correspondientes, (*USP 35*), para comprobar la concordancia con los requisitos exigidos para cada uno de ellos.⁷

En el desarrollo tecnológico de la formulación, se empleó oxaliplatino como sustancia activa, correspondiente al lote 20111001 del fabricante *SHANDONG BOYUAN CHEMICAL CO., LTD*, proveniente de China, valorada previamente en los laboratorios del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEIM), según las especificaciones de calidad reportadas en la *USP 35*.⁷

Todos los reactivos empleados fueron de calidad para análisis y los equipos y cristalería de laboratorio se encontraban debidamente certificados.

Para el envase se utilizaron bulbos 20R, con diferentes calidades (bulbos calidad hidrolítica I y bulbos neutros masa superficie), dado que fueron encontradas referencias en la literatura, que hablaban de la inestabilidad del producto en solución y en algunos tipos de vidrio.⁸ Además fueron empleados tapones de goma butílica, sin espiga, de 20 mm de diámetro y sellos de aluminio anodizado para el sellaje. En todos los casos, igualmente fueron analizados para comprobar que cumplían con los requisitos establecidos para su uso farmacéutico.

Se realizó un estudio de influencia de la temperatura durante el paso de disolución del principio activo, debido a su pobre solubilidad en agua.

Se ensayaron cinco variantes tecnológicas, en las que se ajustó el pH al valor de máxima estabilidad de la formulación según las exigencias de un preparado

parenteral y se comprobó la necesidad del uso del nitrógeno previo al sellado de los bulbos. El pH de máxima estabilidad se logró empleando ácido oxálico, el cual le confiere al producto muy buena estabilidad en medio acuoso.^{9,10}

Una vez definidas la composición y tecnologías más idóneas, se procedió a evaluar el medio de filtración utilizado, compatible con los diferentes componentes de la formulación. Se colocaron membranas de nitrato de celulosa, acetato de celulosa y celulosa regenerada, de 47 mm de diámetro, en placas *Petri* y se cubrieron con la solución, manteniéndolas en contacto durante 24 h. Transcurrido este tiempo se realizó un análisis microscópico y macroscópico de las membranas.

A la formulación seleccionada de resultados más prometedores en el diseño de formulación, se le evaluó la influencia de la incidencia de la luz una vez envasado el medicamento, para lo cual se envasó el producto en bulbos incoloros y ámbar, sometiendo las mismas a la acción directa de la luz solar. Las muestras fueron analizadas recién elaboradas y transcurridos 3, 6 y 12 meses de fabricado el medicamento.

Una vez propuesta la formulación, con los diferentes parámetros de trabajo establecidos, se procedió a la elaboración de tres lotes de 5 000 mL de volumen total cada uno, en la Unidad Empresarial de Base (UEB) Planta de Citostáticos del CIDEM, identificados con los números 12 001, 12 002 y 12 003, para realizar los estudios de estabilidad del producto final y definir las condiciones idóneas de almacenamiento y el tiempo de vida útil.

DESARROLLO Y ESTANDARIZACIÓN DE LA TÉCNICA DE ANÁLISIS PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

Se estandarizó una técnica de análisis por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) en la UEB Tecnologías Complejas del CIDEM, para la cuantificación de la sustancia activa en el producto terminado, según como aparece reportado en la *USP 35*, tanto para el control de la calidad como para los estudios de estabilidad. Se definieron las especificaciones de calidad del medicamento, que consistieron en la determinación de las características organolépticas, identificación, impurezas orgánicas, volumen por bulbo, determinación de pH, endotoxinas bacterianas, contenido de principio activo, partículas contaminantes y esterilidad.

La estandarización fue realizada de acuerdo con la categoría I (*USP 30*) de Medicamentos y la Regulación 41-2007 del Centro Estatal para el Control de los Medicamentos (CECMED), evaluándose los parámetros según esta categoría de ensayos.^{11,12}

ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Se realizó el análisis físico-químico a las muestras de los tres lotes por el método de vida de estante y acelerado, en todos los materiales de envase propuestos, según los requerimientos del CECMED para los estudios de estabilidad.

La estabilidad acelerada, para estudiar el comportamiento del producto frente a condiciones drásticas de temperatura y humedad, según los requerimientos establecidos por el CECMED, fue llevada a cabo con muestras correspondientes a los tres lotes y se colocaron a temperatura de 40 °C y 75 % de humedad relativa, durante 6 meses, realizándose mediciones al inicio, 1, 2, 3 y 6 meses de fabricado el producto.

Para el estudio de estabilidad por vida de estante las muestras se almacenaron a temperatura ambiente (30 ± 2 °C) y controlada entre 15 y 25 °C y la frecuencia de análisis fue realizada al inicio, 3, 6, 12 y 18 meses a partir de la fabricación del medicamento.

Paralelamente al estudio de estabilidad, se analizó el comportamiento de la solución de perfusión en Dextrosa al 5 %, tomando muestra de los lotes 12 001, 12 002 y 12 003, analizándose al inicio, a las 12 y 24 horas de preparado.

Se realizaron, además, el estudio microbiológico y de endotoxinas bacterianas, recién elaborado el medicamento y a los 6, 12 y 18 meses de comenzado el estudio, a los tres lotes de prueba.¹²

ESCALADO PILOTO

La formulación y tecnología propuestas, fueron escaladas en las UEB Planta de Citostáticos del CIDEM, se utiliza para ello una tecnología de elaboración que se adaptó sin inversiones adicionales a las condiciones existentes en dicha industria, fabricando tres lotes con un volumen total equivalente al 10,0 % de la capacidad instalada en la misma. Se trabajó con un sistema de aisladores, los cuales brindan protección al producto, al operario y al medio ambiente.

RESULTADOS

Se comprobó que todas las sustancias, así como el material de envase utilizado en el estudio realizado, cumplieron con los requerimientos correspondientes para considerarlos aptos para uso farmacéutico.

En el estudio de preformulación, se estableció que el rango de temperatura ideal para la disolución total del principio activo es entre 40 y 50 °C, ya que al disolver el principio activo a esta temperatura, se obtuvo criterios de calidad satisfactorios desde el punto de vista analítico, logrando que el mismo se disolviera completamente.

Se pudo comprobar la necesidad de nitrogenar el producto en su envase final, previo al sellado del mismo, ya que los valores de pH y contenido de principio activo, disminuían, transcurrido el tiempo de fabricado el medicamento.

Como resultado del estudio de los diferentes medios de filtración, se comprobó que no existían alteraciones macroscópicas ni microscópicas de los mismos. Además, desde el punto de vista físico-químico, el producto no sufrió modificaciones.

La técnica de análisis para la determinación del principio activo, pudo ser utilizada para el estudio de estabilidad del medicamento, después de comprobar su especificidad y otros parámetros de desempeño.

Muestras de los tres lotes elaborados con la formulación seleccionada en el estudio de preformulación, fueron sometidas a los ensayos descritos en la técnica de la UEB Tecnologías Complejas del CIDEM, incluyendo los ensayos de esterilidad y endotoxinas bacterianas. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados iniciales de los lotes fabricados para el estudio de estabilidad

Parámetros	Lotes			Límites
	L-12001	L-12002	L-12003	
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Solución incolora y transparente
Identificación a. Absorción ultravioleta	Cumple	Cumple	Cumple	a. El espectro de absorción UV de la solución muestra y de la solución patrón exhibe máximo y mínimos a la misma longitud de onda.
b. Cromatografía líquida	Cumple	Cumple	Cumple	b. El tiempo de retención del pico mayor de la solución muestra se corresponde con el de la solución patrón obtenido en la valoración.
Volumen por bulbo	20,5 mL	20,7 mL	20,5 mL	No menos de 20,5 mL
Impurezas orgánicas: • Límite de ácido oxálico	0,1 %	0,1 %	0,1 %	• No más de 0,6 %
Impurezas individuales: • (SP-4-2)-Diaqua[(1R, 2R)-ciclohexano-1,2-diamina-N,N'] platino	0,25 %	0,40 %	0,32 %	• No más de 0,65 %
• Dímero Diacodiaminociclohexanoplatino	0,3 %	0,1 %	0,1 %	• No más de 0,50 %
• Cualquier impureza individual no específica	0,1 %	Nd	Nd	• No más de 0,20 %
• Total de impurezas	0,45 %	0,6 %	0,42 %	• No más de 2,45 %
Endotoxinas bacterianas	Cumple	Cumple	Cumple	No más de 1,0 Unidad de Endotoxinas USP/mg de oxaliplatino
Esterilidad	Cumple	Cumple	Cumple	Solución estéril
pH	5,7	5,8	5,8	Entre 4,0-7,0
Partículas contaminantes	Cumple	Cumple	Cumple	Libre de partículas contaminantes visibles
Valoración	100,6 %	100,4 %	99,4 %	Entre 90,0-110,0 %

Los estudios de estabilidad del producto se presentan en las tablas 2 y 3, los que demuestran según los resultados, que la formulación propuesta mantiene todos los parámetros evaluados dentro de los límites establecidos y sin variación apreciable entre los mismos a lo largo del tiempo de estudio, por lo que se puede establecer 18 meses como fecha de vencimiento del producto. Similar comportamiento se encontró en el ensayo de esterilidad y endotoxinas bacterianas. Iguales resultados se obtuvieron con las muestras almacenadas entre 15 y 25 °C, no encontrándose diferencias significativas entre ambos estudios.

Tabla 2. Resultados del estudio de estabilidad acelerada. (40 °C y 75 % de HR)

Lote 12001	Ensayos/Tiempo	Inicial	1 mes (04/12)	2 meses (05/12)	3 meses (06/12)	6 meses (09/12)
	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Identificación:		Cumple		Cumple	
	a)		Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	b)		Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Impurezas orgánicas:	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
	• Límite de ácido oxálico	0,25 %	0,25 %	0,20 %	0,22 %	0,26 %
	Impurezas individuales:	0,3 %	0,3 %	0,3 %	0,3 %	0,42 %
	• (SP-4-2)-Diaqua[(1R, 2R)-ciclohexano-1,2-diamina-N,N'] platino	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
	• Dímero Diacodiaminociclohexanoplatino	0,45 %	0,45 %	0,40 %	0,41 %	0,45 %
	• Cualquier impureza individual no específica					
	• Total de impurezas					
	pH	5,7	5,7	6,0	5,8	5,8
	Valoración (%)	Ā=100,6	Ā=100,1	Ā=98,4	Ā=96,8	Ā=95,7

	Esterilidad	Cumple	-	-	-	Cumple
	Endotoxinas bacterianas	Cumple	-	-	-	Cumple
Lote 12002	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Identificación:		Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	a)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	b)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Impurezas orgánicas:	0,1 %	0,1 %	0,2 %	0,26 %	0,1 %
	• Límite de ácido oxálico	0,40 %	0,41 %	0,40 %	0,39 %	0,40 %
	Impurezas individuales:	0,1 %	0,1 %	0,28 %	0,28 %	0,31 %
	• (SP-4-2)Diaqua[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina-N,N']platino	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	• Dímero Diacodiaminociclohexanoplatino	0,6 %	0,61 %	0,60 %	0,69 %	0,60 %
	• Cualquier impureza individual no específica					
	• Total de impurezas					
	pH	5,8	5,8	6,0	6,1	5,9
	Valoración (%)	$\bar{A}=100,4$	$\bar{A}=100,5$	$\bar{A}=98,3$	$\bar{A}=97,4$	$\bar{A}=96,1$
	Esterilidad	Cumple	-	-	-	Cumple
	Endotoxinas bacterianas	Cumple	-	-	-	Cumple
	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

	Identificación:	Cumple Cumple	Cumple Cumple	Cumple Cumple	Cumple Cumple	Cumple Cumple
	a)					
	b)					
Lote 12003	Impurezas orgánicas:	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
	• Límite de ácido oxálico	0,32 %	0,32 %	0,31 %	0,30 %	0,30 %
	Impurezas individuales:	0,1 %	0,1 %	0,21 %	0,1 %	0,1 %
	• (SP-4-2)-Diaqua[(1R, 2R)-ciclohexano-1,2-diamina-N,N'] platino	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	• Dímero Diacodiaminociclohexanoplatino	0,42 %	0,42 %	0,41 %	0,40 %	0,4 %
	• Cualquier impureza individual no específica					
	• Total de impurezas					
	pH	5,8	5,8	6,0	6,0	5,8
	Valoración (%)	Ā=99,4	Ā=98,4	Ā=97,7	Ā=96,8	Ā=95,6
	Esterilidad	Cumple	-	-	-	Cumple
	Endotoxinas bacterianas	Cumple	-	-	-	Cumple
	\bar{A} -Media Nd-no se detectan					

Tabla 3. Resultados del estudio de estabilidad por vida de estante de los lotes en estudio. (30±2 °C)

Lote 12001	Ensayos/Tiempo	Inicial	3 meses (06/12)	6 meses (09/12)	12 meses (03/13)	18 meses (09/13)
	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Identificación:		Cumple		Cumple	
	a)		Cumple		Cumple	
	b)		Cumple		Cumple	Cumple
	Impurezas orgánicas:		0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
	• Límite de ácido oxálico		0,25 %	0,25 %	0,28 %	0,25 %
	Impurezas individuales:		0,3 %	0,3 %	0,3 %	0,3 %
	• (SP-4-2)-Diaqua[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina-N,N']platino		0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
	• Dímero Diacodiaminociclohexanoplatino		0,45 %	0,35 %	0,38 %	0,32 %
	• Cualquier impureza individual no específica					
	• Total de impurezas					
	pH	5,7	5,8	5,7	5,7	5,7

	Valoración (%)	$\bar{A}=100,6$	$\bar{A}=97,1$	$\bar{A}=97,5$	$\bar{A}=97,3$	$\bar{A}=97,4$
	Esterilidad	Cumple	-	-	-	Cumple
	Endotoxinas bacterianas	Cumple	-	-	-	Cumple
	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Identificación:		Cumple		Cumple	
	a)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	b)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Lote 12002	Impurezas orgánicas: • Límite de ácido oxálico Impurezas individuales: • (SP-4-2)-Diaqua[(1R, 2R)-ciclohexano-1,2-diamina-N,N'] platino • Dímero Diacodiaminociclohexanoplatino • Cualquier impureza individual no específica • Total de impurezas	0,1 % 0,25 % 0,3 % 0,1 % 0,45 %	0,3 % 0,42 % 0,3 % Nd 0,62 %	0,21 % 0,44 % 0,3 % Nd 0,65 %	0,25 % 0,42 % 0,3 % Nd 0,62 %	0,21 % 0,44 % 0,3 % Nd 0,65 %
	pH	5,7	5,8	5,7	5,7	5,7
	Valoración (%)	$\bar{A}=100,6$	$\bar{A}=97,8$	$\bar{A}=97,6$	$\bar{A}=97,8$	$\bar{A}=97,4$
	Esterilidad	Cumple	-	-	-	Cumple

	Endotoxinas bacterianas	Cumple	-	-	-	Cumple
Lote 12003	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Identificación:		Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	a)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	b)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Impurezas orgánicas:	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
	• Límite de ácido oxálico	0,32 %	0,31 %	0,30 %	0,31 %	0,30 %
	Impurezas individuales:	0,1 %	0,21 %	0,20 %	0,21 %	0,20 %
	• (SP-4-2)-Diaqua[(1R, 2R)-ciclohexano-1,2-diamina-N,N'] platino	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	• Dímero Diacodiaminociclohexanoplatino	0,42 %	0,41 %	0,40 %	0,41 %	0,40 %
	• Cualquier impureza individual no específica					
	• Total de impurezas					
	pH	5,8	5,8	5,8	5,7	5,7
	Valoración (%)	Ā=99,4	Ā=98,5	Ā=98,9	Ā=98,5	Ā=98,2
	Esterilidad	Cumple	-	-	-	Cumple
	Endotoxinas bacterianas	Cumple	-	-	-	Cumple
	\bar{A} -Media Nd-no se detectan					

Los resultados del comportamiento del producto en solución de dextrosa al 5 %, hasta 24 horas después de preparado el mismo, se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados del estudio de la solución de perfusión de oxaliplatino en solución de dextrosa 5 %

Tiempo (h)	Lote 12001		
	Descripción	Valoración	pH
0	Solución incolora y transparente	99,1 %	5,7
12	Solución incolora y transparente	98,8 %	5,0
24	Solución incolora y transparente	97,5 %	4,8
Lote 12002			
0	Solución incolora y transparente	98,0 %	5,7
12	Solución incolora y transparente	97,9 %	5,3
24	Solución incolora y transparente	97,1 %	4,7
Lote 12003			
0	Solución incolora y transparente	97,9 %	5,6
12	Solución incolora y transparente	97,5 %	5,1
24	Solución incolora y transparente	96,6 %	4,5

Una vez concluidas todas las etapas, se confeccionó y entregó el expediente de registro del producto al CECMED, y se obtuvo el registro Sanitario de este, con número de inscripción M-13-219-J01.

La formulación y tecnología propuestas fue introducida a nivel piloto en la UEB Planta de Citostáticos del CIDEM, con resultados satisfactorios, lo que demuestra su factibilidad a esta escala.

DISCUSIÓN

En el estudio realizado para determinar la compatibilidad de los diferentes medios de filtración con la solución, se encontró que es factible el uso de cualquiera de los tipos de membranas ensayadas, lo que coincide con el catálogo del fabricante (*Sartorius*), ya que se comprobó que el medio de filtración utilizado, no influye en los resultados al analizar el producto final, los cuales se comportaron todos de igual manera que la muestra sin filtrar tomada como patrón. Además, en el análisis macroscópico y microscópico realizado a los medios filtrantes, no se observaron alteraciones en las estructuras de estos.

En la evaluación realizada a los diferentes materiales de envase ensayados, se comprobó que no existen diferencias estadísticamente significativas de los resultados obtenidos entre cada uno de ellos. Además, no se observó diferencia de los resultados obtenidos entre las muestras almacenadas en bulbos ámbar e incoloros, por lo que se continuó el estudio de estabilidad con las muestras envasadas en bulbos incoloros calidad hidrolítica I, por ser los menos costosos.

Se comprobó que la preparación mantuvo sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas inalterables por un período de 18 meses, almacenada a temperatura ambiente ($30\pm2^{\circ}\text{C}$). Los resultados se sustentan en los análisis realizados, en los que se emplearon técnicas debidamente verificadas, que proporcionan una alta credibilidad a las conclusiones del presente trabajo.

Analizando los resultados del estudio de estabilidad acelerada, se comprobó que en las condiciones establecidas para realizar este estudio, se mantuvo la estabilidad del producto, ya que el tratamiento, no alteró su concentración en más de 5,0 %, y permanecieron las características organolépticas, pH y valoración dentro de los límites establecidos en las especificaciones de calidad (tablas 2).

De los resultados del estudio de estabilidad por vida de estante, se pudo concluir que el producto mantuvo los parámetros que determinan su calidad en los 18 meses de estudio, sin variaciones significativas. Se pudo observar que cada uno de los lotes objeto de ensayo, cumplió con la prueba de esterilidad al inicio y decursado el tiempo, así como con el ensayo de endotoxinas bacterianas (tabla 3).

Los resultados obtenidos en el estudio de la solución de perfusión en dextrosa al 5 % hasta 24 horas después de preparada y almacenada a temperatura ambiente, demuestran que todos los parámetros evaluados permanecieron dentro de los límites establecidos, como se muestra en la tabla 4.

Se obtuvo la formulación de un medicamento en forma de solución inyectable, que contiene oxaliplatino como principio activo, que cumple con todas las especificaciones de calidad para este tipo de forma farmacéutica, lo que aumenta arsenal terapéutico de Cuba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez SA, Martín GA. El registro nacional de cáncer de Cuba. Procedimientos y resultados. Revista Brasileira de Cancerología. 2001; 47(2): 171-77.
2. Los tipos de cáncer con más incidencia en Cuba. [citado 20 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.socuba.cu/noticia/los-tipos-de-cancer-con-mas-incidencia-en-cuba>
3. Cuba: el reto de enfrentar el cáncer. [citado 20 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.cubahora.cu/ciencia-y-tecnologia/cuba-el-reto-de-enfrentar-el-cancer>
4. Eloxantin 5mg/mL. [citado 20 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.farmaciasahumada.cl/fasaonline/fasa/MFT/PRODUCTO/P3775.HTM>
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Oxaliplatino. [citado 20 Dic 2014]. Disponible en http://www.imedicinas.com/pfw_files/tpl/tm/data/gpt/fichas/658162.pdf
6. Quimioterapia para el cáncer colorrectal. [citado 20 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonrectal/guiadetallada/cancer-colorrectal-treating-chemotherapy>
7. The United States Pharmacopeial, USP 35 NF 30 [CD-ROM]. Rockville: Mack Printing; 2012.
8. Oficina Española de Patentes y Marcas. Acondicionamiento de una preparación de oxaliplatino. Número de publicación: 2 178 474. Madrid: OEPM; 2002.
9. Oficina Española de Patentes y Marcas. Preparación farmacéutica estable de oxiliplatino para su administración por vía parenteral. Número de publicación: 2 206 288. Madrid: OEPM; 2004.

10. Oficina Española de Patentes y Marcas. Formulaciones que contienen oxaliplatino. Número de publicación: 2 161 085. Madrid: OEPM; 2001.
11. The United States Pharmacopeial, USP 30 NF 25. [CD-ROM]. Rockville: Mack Printing; 2007.
12. Centro Estatal para el Control de Medicamentos. Regulación 41/07. Validación de Métodos de analíticos. La Habana: CECMED; 2007. [citado 20 Dic 2014]. Disponible en <http://www.cecmed.cu>

Recibido: 26 de diciembre de 2014.

Aprobado: 18 de enero de 1015.

Ania González Cortezón. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave. 26 No. 1605 entre Boyeros y Puentes Grandes. CP. 10 600. Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Correo electrónico: aniagonzalez0104@gmail.com