

50524  
34



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

**EFFECTIVIDAD DE INACTIVACION DE  
DIFERENTES PRODUCTOS ANTINEOPLASICOS  
CON HIPOCLORITO DE SODIO AL 5.25%**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

MARIA DE LOURDES ESTRADA MAYA

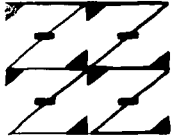
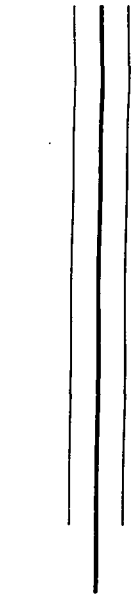
**ASESORA: Q.F.B. IDALIA LETICIA FLORES GOMEZ**

POR EXPERIENCIA LABORAL

MÉXICO DISTRITO FEDERAL

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2003





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



TABLA DE CONTENIDO

	<i>Página</i>	
<i>I</i>	<i>Introducción</i>	<i>1</i>
<i>II</i>	<i>Marco teórico</i>	<i>3</i>
<i>III</i>	<i>Planteamiento del problema</i>	<i>30</i>
<i>IV</i>	<i>Objetivos</i>	<i>31</i>
<i>V</i>	<i>Hipótesis</i>	<i>32</i>
<i>VI</i>	<i>Diseño experimental</i>	<i>33</i>
<i>VII</i>	<i>Metodología</i>	<i>34</i>
<i>VIII</i>	<i>Procedimiento</i>	<i>35</i>
<i>IX</i>	<i>Equipos y reactivas</i>	<i>68</i>
<i>X</i>	<i>Resultados</i>	<i>70</i>
<i>XI</i>	<i>Discusión de resultados</i>	<i>86</i>
<i>XIII</i>	<i>Conclusiones</i>	<i>87</i>
<i>XIII</i>	<i>Propuestas y recomendaciones</i>	<i>88</i>
<i>XIV</i>	<i>Anexos</i>	<i>89</i>
<i>XV</i>	<i>Bibliografía</i>	<i>105</i>



## I. INTRODUCCION

El Cáncer representa un grupo de enfermedades caracterizadas por la multiplicación incontrolada y anárquica de células en el organismo, estas células malignas son muy a menudo diferentes de las células normales. Presentan anomalías de estructura y de comportamiento, anomalías diversas según el tipo de células afectadas que pueden variar de acuerdo con la evolución de la enfermedad.<sup>(1,11)</sup>

La producción y desarrollo de productos antineoplásicos tanto en solución estéril inyectable, como en polvo liofilizado inyectable; es una de las actividades más importantes en Laboratorios PISA S.A. Estos medicamentos son utilizados en el tratamiento de enfermos con Cáncer.

Como es bien sabido los productos antineoplásicos presentan serios efectos secundarios para los enfermos a los cuales se les administran. Además pueden presentar efectos toxicológicos al personal sanitario que manipula constantemente estos productos, ya sea en su etapa de fabricación, administración o análisis de calidad; sin embargo este punto no ha sido estudiado a fondo. Por tal motivo no existe gran información de acerca de cómo poder evitar al máximo la contaminación tanto del ambiente como de sus manipuladores.

Entre la poca información que el proveedor puede ofrecer se encuentra la de inactivar estos productos (eliminar la acción tóxica de los activos antineoplásicos) con diversos reactivos (Hidróxido de Sodio, Ácido clorhídrico, Bisulfito de sodio, etc.)<sup>(5)</sup> pero la gran mayoría sin éxito. Se observo que en el caso que se mencionaba dicha actividad utilizando como agente inactivante Hipoclorito de Sodio en la mayoría se lograba dicho objetivo con éxito. Comprobándose esto por medio de la detección y cuantificación de los activos estudiados, basándonos en el método de valoración específico para cada uno de ellos, en todos los casos se determinó por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC) ya que esta metodología es específica y selectiva para cuantificar y detectar los activos en cuestión.

Se Evaluó la efectividad de inactivación con Hipoclorito de Sodio al 5.25% de los siguientes productos: Citarabina, Epirubicina, Mitomicina, Paclitaxel, Ciclofosfamida, Carboplatino y Daunorubicina; Seleccionados de una lista de aproximadamente 15 productos fabricados en el laboratorio antes mencionado cuyo único criterio empleado para su selección fue el que son los productos de mayor frecuencia de fabricación. Obteniendo resultados satisfactorios, inactivando al 100% cada activo de manera rápida y con una cantidad mínima de Hipoclorito de sodio con un comportamiento proporcional pero no exactamente lineal.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Se utilizó Hipoclorito de Sodio como agente inactivante a evaluar ya que se observo que este reactivo podia inactivar una gran cantidad de productos, de esta forma se pretende contar con un inactivante universal para los activos que se trabajan en Laboratorios PiSA. Se optó por utilizar el agente inactivante a una concentración del 5.25% debido a que es la concentración que nos surte el proveedor, al estar preparada evita la manipulación del reactivo y permite un ahorro de tiempo invertido en la preparación de diversas concentraciones.

Finalmente sobre la base de este estudio se sugiere una solución de Hipoclorito de Sodio al 5.25% como un eficaz agente inactivante de los siguientes productos: Citarabina, Mitomicina, Paclitaxel, Daunorubicina, Ciclofosfamida, Epirubicina y Carboplatino, tanto como Materia Prima, Producto en Proceso y Producto Terminado. Asegurando su completa inactivación, en áreas de manufactura, laboratorio de control de Calidad durante la preparación y/o análisis de calidad y en algún caso de accidente como derrame, contaminación o ruptura de frascos, viales y material de laboratorio.

TESIS CON  
~~FALLA DE ORIGEN~~



## II. MARCO TEÓRICO

### II.1 ANTECEDENTES

#### II.1.1 Efectividad de inactivación:

Desafortunadamente no existe una basta información que de referencia sobre estudios formales y experimentales acerca de la inactivación de productos antineoplásicos y los productos y/o reactivos que pueden ser efectivos para dicho objetivo. Entre la poca bibliografía que existe podemos citar dos definiciones que nos pueden dar una idea a que nos referimos con el término inactivación.

La inactivación es definida por la Norma Oficial Mexicana 059 (NOM 059) en el Diario Oficial de la Federación; como la *acción de transformar la actividad química/biológica de los residuos medicamentosos inutilizándolos para su uso farmacéutico.* (7)

En bibliografía editada por un laboratorio Químico-Farmacéutico (Merck) se hace referencia a la desactivación de reactivos químicos refiriéndose en forma parecida a la inactivación, esta definición la podemos utilizar para nuestros fines en productos antineoplásicos, la definición es la siguiente; *ha de ser necesario desactivar residuos químicos, reactivos antes de su almacenamiento. La finalidad de estas indicaciones es transformar pequeñas cantidades de productos químicos reactivos en productos derivados menos agresivos o más inocuos para de este modo asegurar su almacenaje y eliminación segura.* (1)

En la desactivación de productos químicos hay que trabajar con especial precaución ya que se trata muchas veces de reacciones químicas violentas. Todos los trabajos deben ser por tanto realizados únicamente por personal especializado, observando las medidas de seguridad correspondientes, como por ejemplo: realizando los trabajos en campana de ventilación con el frente de la misma cerrada. (1)

La efectividad de inactivación del Hipoclorito de sodio la podemos definir como la eliminación total (100%) de los efectos toxicológicos de los medicamentos antineoplásicos; con la mínima cantidad del reactivo y en el menor tiempo posible.

Debido a que en especial trataremos la inactivación de los medicamentos antineoplásicos con hipoclorito de sodio al 5.25%. Se proseguirá a definir y destacar las características principales del hipoclorito de Sodio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



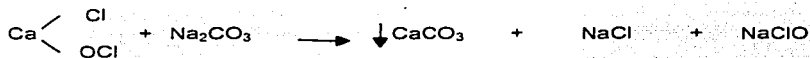
### 11.1.2 Hipoclorito de sodio

El hipoclorito de sodio ( $\text{NaClO}$ ) es una molécula que contiene 47.62% de Cloro, 30.88% de Sodio, 21.49% de Oxígeno. Tiene un peso molecular de 74.44 g/mol. Su punto de fusión es 309-310°C.<sup>(6)</sup>

La forma penta-hidratada es altamente inestable. La forma anhidra se puede obtener por secado a vacío. El hipoclorito en solución acuosa es altamente estable.<sup>(6,13)</sup>

Se habla de la síntesis de Ácido Hipocloroso desde los años de 1920, de acuerdo a bibliografía publicada por Kamarov F.P. y T.E. Ruzhnikova en 1964 en la cual se cita que inicialmente se obtuvo por una reacción de electrólisis de una solución de Cloruro de Sodio en una celda que permite la reacción del Cloro con hidróxido de sodio, simultáneamente se produce una cantidad equivalente de Cloruro de Sodio.<sup>(24)</sup>

Posteriormente se han reportado diversas reacciones por medio de las cuales se obtiene a partir de Hipoclorito-cloruro de Calcio con Carbonato de Sodio obteniendo de esta Carbonato de Calcio insoluble y una solución acuosa que contiene hipoclorito de sodio y Cloruro de sodio.<sup>(24,25)</sup>



Calcio      Carbonato de sodio      Carbonato de calcio      Cloruro de sodio      Hipoclorito de sodio  
Cloruro-hipoclorito

Más tarde se obtuvo este reactivo por electrólisis de cloruro de sodio en una celda que permite la reacción del cloro con hidróxido de sodio; simultáneamente se produce una cantidad equivalente de cloruro de sodio.<sup>(21)</sup>

Las disoluciones de cloro en agua contienen Ácido hipocloroso libre, al cual se deben sus propiedades decolorantes. Este ácido sólo se conoce en disolución y se obtiene agitando agua de cloro con óxido de mercurio amarillo precipitado y destilado después. La disolución es de color amarillo oro pálido o incolora si esta diluida. Las disoluciones concentradas se descomponen por el calor o por exposición a la luz solar, desprendiéndose cloro y oxígeno y formándose una pequeña cantidad de ácido clórico. Las disoluciones diluidas de los álcalis absorben cloro con formación de cloruros e hipocloritos (este es un álcali confiere gran estabilidad al ácido hipocloroso); si hay un exceso de cloro libre se produce ácido hipocloroso, este y sus sales son poderosos agentes oxidantes y decolorantes.<sup>(13)</sup>



Una solución de hipoclorito de sodio contiene de 0.45 a 0.50 gramos de sal por cada 100 ml. Preparado por la dilución de hipoclorito de sodio en agua destilada, adicionando una solución al 5% de bicarbonato de sodio. Como solución es un líquido ligeramente amarillento con un olor a clorina, tiene una densidad que no es mayor a 1.025.

Las medidas de precaución a seguir con el uso de hipoclorito de sodio son trabajar siempre bajo campana de extracción, con guates de látex, mascarilla para vapores tóxicos y lentes de seguridad, así como trabajar en áreas ventiladas; las principales características tóxicas son: la ingestión puede causar irritación e inflamación de membranas mucosas, perforación esofágica y gástrica, así como edema laríngeo. La inhalación puede acusar severa irritación bronquial y edema pulmonar. El prolongado contacto con la piel causa irritación.

El *hipoclorito de sodio* es un desinfectante potente y un desodorante, así como un agente blanqueador, que resulta eficaz no solo contra las bacterias vegetativas sino también contra los virus y hasta cierto punto contra las esporas y los hongos. Se emplea para desinfectar utensilios y aparatos. Aunque por lo general la solución al 0.5% no se emplea en seres humanos, en ocasiones se utiliza para el tratamiento de conductos radiculares y algunos autores consideran que es mucho mejor que el paraclorofenol.

En especial, para el tema que estamos tratando las medidas de protección a seguir cuando se use el Hipoclorito de Sodio son esencialmente las mismas que se siguen con el uso de Antineoplásicos; tales como uso de Tybek, mascarilla facial completa con filtros tanto para polvos como de solventes, guantes de nitrilo, bata de seguridad impermeable a solventes, cofia. El anterior es el equipo mínimo necesario para poder llevar a cabo la manipulación de productos antineoplásicos, los cuales serán inactivados.





### 11.1.3 Cáncer

#### a) Definición e importancia

En los últimos años se ha visto incrementada la incidencia de casos de cáncer en todo el mundo debido a diversos factores tecnológicos, ambientales y laborales. Se puede observar en países desarrollados como los Estados Unidos de Norteamérica el Cáncer es la segunda causa de muerte. En España se puede hablar en términos generales alrededor de 275 - 300 casos nuevos de enfermedades cancerosas por cada 100 000 habitantes de estos casos un 60% será tratada terapéuticamente para curación, posibilidad paliativa o aumento de la supervivencia con fármacos antineoplásicos. (12,14)

Debido a que los medicamentos antineoplásicos son utilizados en el tratamiento de enfermos de Cáncer, iniciaré con definir: el Cáncer, medicamento antineoplásico sus principales características y la descripción de cada uno de los productos que se evaluaron en el presente estudio así como efectos secundarios y toxicidad, ya que de este modo podemos destacar la importancia de la evaluación de la inactivación con Hipoclorito de Sodio en concentración de 5.25% de estos medicamentos.

El cáncer representa un grupo de enfermedades caracterizadas por la multiplicación incontrolada y anárquica de ciertas células en el organismo. Estas células malignas son muy a menudo diferentes de las células normales, presentan anomalías de estructura y de comportamiento, anomalías diversas según el tipo de células afectadas que pueden variar con la evolución de la enfermedad: el núcleo de hipertrofia, la célula entera puede agrandarse, las divisiones tienen un desarrollo anormal y generalmente rápido. (11,12,14)

Otra definición sencilla encontrada para entender mejor acerca de esta enfermedad es la siguiente: Willis la define como una masa anormal de tejido, cuyo crecimiento excede al de los tejidos normales, no está coordinado y persiste en esas condiciones de exceso después de cesar el estímulo que causó el cambio. (12)

Los cánceres pueden surgir en cualquier órgano del cuerpo, aunque algunos sitios sean afectados más frecuentemente que otros. Cada cáncer procede de una sola célula en un momento determinado traspasa sus límites territoriales y es capaz de formar una nueva línea celular que se reproduce sin límite. (12,14)

#### b) Tipos de Cáncer.

Habitualmente se distinguen tres tipos de Cáncer; Los Cánceres llamados sólidos, las leucemias y los hematosarcomas.



b.1) En los cánceres sólidos, las células cancerosas se desarrollan en un órgano (riñón, hígado y cerebro, etc.), constituyendo un tumor que comprime, invade y destruye los tejidos e incluso los que le rodean.

En algunos casos las células cancerosas pueden pasar a la sangre o a los vasos linfáticos para formar colonias de células cancerosas en otros órganos lejos del tumor de origen. Se habla entonces de metástasis.

b.2) Las Leucemias, Las células cancerosas no forman al principio algún tipo de tumor localizado, pero invaden uniformemente la sangre y todos los órganos que producen células de la sangre como médula ósea y los ganglios linfático. Y a su vez pueden producir secundariamente tumores que invaden otros órganos como el hígado y cerebro. La invasión de médula ósea provoca a menudo perturbaciones responsables de anemias, infecciones y hemorragias.

b.3) Los hematosarcomas, en este tipo de Cáncer las células cancerosas invaden los ganglios linfáticos, estos pueden dar lugar a cánceres a partir de sus propias células; al momento del diagnóstico están localizados en un grupo particular de ganglios o localizados inicialmente en forma difusa sobre el conjunto de sistema ganglionar.

Se desarrollan tumores sólidos y pueden invadir los tejidos de alrededor. Pueden también complicarse a leucemias si infiltran la médula ósea. (10,11,12)

#### II.1.4 Antineoplásicos

##### a) Antineoplásicos; importancia y toxicidad.

Para iniciar con este segmento definiremos que es la quimioterapia y su importancia ya que los medicamentos antineoplásicos (citostáticos, citotóxicos u oncológico) son utilizados para este tipo de tratamientos.

La quimioterapia es el tratamiento de los cánceres por medio de los productos químicos.

Los cánceres localizados pueden con frecuencia ser extirpados por medio de cirugía o con radiaciones pero para cánceres que ya se han extendido éstos métodos resultan impotentes como por ejemplo las leucemias que desde un inicio se encuentran ya generalizadas. Los agentes quimioterapéuticos pueden circular libremente en todo el organismo y atacan células cancerosas donde quiera que se encuentren, por ello es que ha tomado este tipo de tratamiento tanto auge en las últimas décadas. (11)

Los avances en el tratamiento de tumores malignos mediante quimioterapia han progresado mucho en los últimos tiempos y por consiguiente se ha incrementado en forma notable el empleo de antineoplásicos en los hospitales. A pesar de los beneficios terapéuticos obtenidos por estos medicamentos, estos no están exentos de riesgo tanto el paciente, personal médico, paramédico así como para el personal que produce dichos productos (2,4)



### b) ¿ Cómo actúan los medicamentos antineoplásicos?

Los fármacos antineoplásicos al interrumpir el crecimiento celular, inhiben el crecimiento tumoral causando la muerte de las células en fase replicatoria activa y por lo tanto destruyen las células neoplásicas impidiendo la mitosis, produciendo alteración cromosómica y de síntesis del DNA o bloqueando la replicación del ácido Desoxirribonucleico.<sup>(4)</sup> Estas mismas acciones se producen también en células no neoplásicas ocasionando efectos tóxicos que se manifiestan con variada sintomatología como: náuseas, vómitos, mielosupresión, nefrotoxicidad, toxicidad hepática, cardiotoxicidad, teratogenicidad, mutagenicidad, citostaticidad, carcinogenicidad, alteración corneal, irritante de piel y membranas mucosas; esto no quiere decir que todas las anteriores son producidas por todos los antineoplásicos si no que unas producen unas reacciones y otros producen otras. Estudios recientes indican la posibilidad de riesgos por exposición crónica a los agentes antineoplásicos en pequeñas cantidades.<sup>(8,9,25)</sup>

La toxicidad más común para quienes preparan estos medicamentos en soluciones es la que afecta piel y mucosas. Su acción puede ser de tipo irritativo, tóxico o alérgico.

El potencial altamente tóxico de estos fármacos hace necesario que sean manipulados únicamente por gente experta en su manejo. Uno de los aspectos más relevantes es el peligro tóxico de estos medicamentos debido a su peculiar mecanismo de acción (interferencia en la síntesis o replicación del Acido desoxirribonucleico (D.N.A.) e inhibición de síntesis de proteínas), lo que puede afectar directamente a los profesionales de la salud que los manipulan; por ello deben ser manejados con la debida metodología y protección.<sup>(2)</sup>

### II.1.5 Riesgos de trabajo del personal Sanitario

En todos los países del mundo, el personal sanitario constituye una categoría profesional extremadamente numerosa y diversificado donde tradicionalmente el compromiso de cada uno es muy profundo.<sup>(4,8)</sup>

La protección en el trabajador no puede dirigirse exclusivamente a una determinada profesión o actividad ya que todas las actividades productivas conllevan un riesgo laboral implícito.

A principios del siglo XVIII se empezó a hacer énfasis de los riesgos laborales de distintas profesiones como: Médicos, Cirujanos, Químicos, Farmacéuticos y comadronas, perfectamente extrapolables a la actualidad, como los riesgos de la inhalación y manipulación de productos químicos (personal de laboratorio), riesgos en manipulación de medicamentos (enfermeras, médicos y farmacéuticos del área de oncología) y riesgo infeccioso. Hasta fines de este siglo no se había prestado atención a este tema, especialmente a la bioseguridad.<sup>(4,8)</sup>



En 1984 se establecen por Collins tres periodos de desarrollo de la bioseguridad que comprende:

- Primer periodo o de conocimiento de las causas: Se inicia el conocimiento de que hay ciertos factores dentro del área laboral que probablemente era la causa de muchas infecciones y enfermedades reincentadas entre los trabajadores.
- Segundo periodo o de sensibilización pública o de interés, en el que la población empieza a informarse e interesarse por la posibilidad de los brotes infecciosos en centros médicos.
- Tercer periodo o de adopción de medidas preventivas en el que el gobierno y organismos públicos constituyen comités para el estudio y elaboración de normas y códigos de buena práctica, algunos refrendos como normas de obligado cumplimiento.<sup>(4)</sup>

Desde este periodo es normativo el adecuado cumplimiento en el aspecto de la seguridad del personal sanitario en los centro de trabajo tanto para hospitales, Universidades, centros de investigación y en la industria. Las normas y lineamientos de seguridad serán de acuerdo a los riesgos laborales de cada centro de trabajo.<sup>(2,4)</sup>

Las condiciones de seguridad para trabajar con antineoplásicos se mencionan más adelante.

### II.1.6 Riesgos de Salud del personal que trabaja con antineoplásicos

En la segunda mitad de los años setenta aparecieron los primeros reportes en la literatura científica que llamaron la atención por el hecho de que el personal hospitalario responsable de la administración y/o preparación había padecido reacciones adwersas sistémicas. Años después se estableció claramente que la manipulación ocupacional de los medicamentos antineoplásicos producía una contaminación significativa del ambiente laboral, aunada a la carencia de una protección apropiada por parte del personal involucrado. Actualmente se reconoce la necesidad de que el personal se proteja contra los potenciales efectos dañinos de los agentes quimioterapéuticos. Por desgracia algunos agentes antineoplásicos poseen propiedades inmunosupresoras las cuales ocasionan el decremento de la producción de anticuerpos y fagocitos, reduciendo la reacción inflamatoria. La supresión de la respuesta inmune, resulta del incremento de la susceptibilidad del paciente a la infección.<sup>(6,9,25)</sup>

La toxicidad que más se manifiesta en quienes preparan estas sustancias en soluciones es la que afecta a piel y mucosas. Su acción puede ser de tipo irritativo, tóxico o alérgico. Se han descrito efectos tóxicos debido a la inhalación de los aerosoles formados en la preparación y aplicación de los medicamentos afectando el tracto respiratorio, es más se ha comprobado la presencia de citostáticos en el aire de las salas en que se preparan los compuestos.<sup>(5,10)</sup>



El riesgo de exposición laboral a los citostáticos se produce por inhalación de microgotas al preparar las soluciones, podemos pensar incluso en el envasado del producto. El hallazgo de cantidades de Fluorouracilo en el ambiente de las zonas de preparación de citostáticos apoya la idea de que la absorción puede producirse a través de la inhalación de partículas en suspensión en el aire. Otra vía de absorción que también puede presentarse es por absorción cutánea, por contacto directo con el producto y por vaporización de los aerosoles y micro gotas.<sup>(5,10)</sup>

El riesgo potencial ha originado en los últimos años una gran preocupación por el tema, especialmente en los países desarrollados por personal que prepara, fabrica y manipula estos fármacos; si bien la exposición es a pequeñas cantidades no se puede minimizar el hecho de que el contacto es frecuente y hoy en día existen normativas claras para su manejo.

Se ha descrito en uno de los principales centros oncológicos mundiales, la acción mutagénica de los citostáticos o antineoplásicos en la orina de enfermeras y personal técnico que había preparado y administrado estos medicamentos. Estudios más recientes demuestran que el peligro de reacciones mutagénicas de los citostáticos (antineoplásicos) no radica solamente en el contacto físico, el gran oculto peligro en el caso de las enfermeras del hospital antes mencionado está en la inhalación de los aerosoles y micro gotas que se desprenden durante la preparación de las soluciones de antineoplásicos y durante su administración.<sup>(3)</sup> Aunque en otra investigación realizada se informó la carencia de esta mutagenicidad en orina de ocho farmacéuticos que preparan y manejan estos fármacos. En el caso anteriormente mencionado se señala claramente que el personal farmacéutico que preparan estos productos utilizan el tratamiento adecuado para su uso.<sup>(26)</sup>



Foto No. 1, se muestra la indumentaria mínima al trabajar en el laboratorio, debido a que se trabajan antineoplásicos para realizar cualquier actividad debe de usarse guantes de nitrilo delgados. Incluso para el manejo de los cromatógrafos.

Anteriormente se señaló que las personas que preparan o administran medicamentos antineoplásicos deben ser personal capacitado para esta actividad. A continuación se marcan los requisitos que debe cumplir dicho personal:

1. Estar preparados para manejar y/o preparar medicamentos antineoplásicos tanto en su dispensación como en su almacenamiento.
2. Debe tener conocimiento de los riesgos a los que se expone si maneja en forma inadecuada estos medicamentos.
3. El personal implicado en la preparación y administración de medicamentos antineoplásicos debe someterse a un control médico que incluye; exámenes físicos y análisis completos de sangre al menos una vez al año o más frecuente si se exponen a exposiciones agudas, con el fin de detectar cualquier anomalía.
4. No deberán manejar estos fármacos:
  - a. Mujeres en estado de gestación o que estén planeando un embarazo.
  - b. Madres en período de lactancia.
  - c. Madres de hijos con malformaciones.
  - d. Personas con historia de alergias o tratamiento previo con antineoplásicos, radiaciones o ambos.
  - e. Personal del que se sospeche posible daño genético.
  - f. Personas con cualquier proceso infeccioso (gripe, catarro, etc.), ni aquellas que tengan heridas infectadas en las manos. (3,8,10)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### II.1.7 Normas de Seguridad

El personal que trabajará directamente con productos antineoplásicos deberá recibir adiestramiento inicial la cual permitirá; capacitar, concientizar y supervisar a los operarios acerca de las buenas prácticas de manufactura y de los posibles daños a la salud de los productos antineoplásicos cuando no se practican estas buenas prácticas.

El personal que va a trabajar con medicamentos antineoplásicos antes de ingresar a la sala de preparación debe:

1. Lavarse cuidadosamente las manos antes y después de haber finalizado su trabajo.
2. Vestirse con bata estéril de un solo uso, cerrada por delante, de mangas largas y puños elásticos y que no desprendan hilos o partículas.
3. Llevar guantes desechables colocados por encima de los puños de la bata. Los guantes deben cambiarse después de una hora de uso o inmediatamente en el caso de que se contaminen con algún producto o sufra alguna rotura y al finalizar cada sesión de trabajo.
4. Llevar gafas con protectores laterales.
5. Llevar gorro y mascarilla.
6. Llevar zapatos protectores.

Se prohíbe:

1. Llevar joyas o cosméticos.
2. Comer, beber, fumar o mascar chicle.

Toda ropa parcialmente contaminada no puede ser usada fuera del área de trabajo. Toda la ropa de trabajo debe ser desechable para evitar la contaminación del ambiente y de otras personas. Esta ropa debe eliminarse como material contaminado.<sup>(2)</sup>

De acuerdo a todo lo anteriormente mencionado se hace necesario la eliminación de estas características mediante el proceso de inactivación de los productos antineoplásicos.



### II.1.8 Protección Personal

- a) El personal que manipule antineoplásicos los administre, debe utilizar siempre guantes, antes y después de usarlos, lavarse las manos con agua y jabón.
- b) Tendrá especial cuidado de no pincharse los guantes con el objeto de evitar contaminaciones o autoinoculaciones.
- c) Por cada cierto tiempo (una hora) es conveniente la sustitución de guantes por que aunque los guantes no son absolutamente impermeables a estos fármacos, ejercen una protección efectiva que aumenta con el grosor y disminuye con el tiempo de exposición. Como los guantes de goma no ofrecen suficiente protección, esta indicado el uso de guantes de PVC (cloruro de polivinilo), Triflex gloves vinyl (travenol), que garantizan una mejor protección sobre todo en productos como la Ciclofosfamida.<sup>(4,8)</sup>
- d) No se manipulará polvo, sustancia volátil, envase en cápsula, si previamente no se está protegido con guantes, gafas, mascarilla y bata desechables. Cabe señalar que cada antineoplásico exige condiciones propias de protección.

En la siguiente ilustración se muestra la indumentaria que se debe utilizar para el manejo de antineoplásicos.



Fotografía 2. En esta fotografía el analista se encuentra pesando muestras y estándares de Ciclofosfamida, producto antineoplásico descrito en este tema.





### II.1.9 Manejo de los Desechos

Los desechos y materiales contaminados con citostáticos como son; agujas, jeringas, guantes usados, batas, viales, bolsas, papel absorbente, plásticos y demás material usado en la preparación, aplicación o reconstitución del fármaco. Deban ser recogidos en el punto de utilización, con el objeto de evitar la contaminación personal y ambiental.<sup>(15)</sup>

No depositar ni mezclar con la basura común y corriente del centro de trabajo manteniéndola en lugar diferente hasta ser recogida para su eliminación.

Es importante que la basura de antineoplásticos esté en sitio distinto de todo la demás basura común y corriente, llamativamente etiquetada y sea en todo momento manipulada con guantes.<sup>(7,18,19)</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### III. Características de los antineoplásicos de interés.

Entre los principales y más frecuentes de estos productos fabricados en Laboratorios PiSA se encuentran la Ciclofosfamida, Citarabina, Carboplatino, Paclitaxel, Mitomicina, Daunorubicina y la Epirubicina. Los cuales son objeto del presente estudio.

Iniciaremos por presentar las principales características, efecto terapéutico, efectos secundarios y toxicidad de cada uno de ellos.

#### 1. DAUNORUBICINA CLORHIDRATO

##### *Sinónimos:*

Daunomicin, Cerubidin, Leukaemomycin, (8S-cis-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lyxo-heptopiranosil)oxil]-7,8,8,10-tetrahidro-6,8,11-trihydroxi-1-meoxi-5,12naftacetenodiona-clorhidrato, Daunomicina, Leucaemomicina C, Cerubidin.

##### *Fórmula condensada:*



*Forma farmacéutica:* Polvo liofilizado para solución inyectable

##### *Información terapéutica:*

1. **Acción terapéutica:** Es un antibiótico con propiedades antineoplásicas, se usa en conjunto con otros agentes oncológicos en el tratamiento de leucemias. Se utiliza en conjunto con la Vincristina y la Prednisona en el tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda y con Citarabina y Tioguanina en leucemia no linfoblástica aguda como mielógena, monocítica, eritrocítica en niños y adultos.
2. **Dosis terapéutica:** En adultos con leucemia aguda se usa en tratamientos combinados usualmente en dosis de 30 a 45 mg base por metro cuadrado de superficie corporal diariamente por dos o tres días, la dosis puede repetirse luego de 2 a 6 meses. En los últimos años se ha administrado 25 mg de base por metro cuadrado de superficie corporal una vez a la semana junto con Vincristina y Prednisolona.



3. Reacción por sobredosis: La dosis total acumulativa en adultos no debe exceder de 550 mg por metro cuadrado de superficie corporal y en niños no debe sobrepasar de 300 mg, en niños menores no más de 10 mg. Puede causar daños en médula ósea ya que es un potente supresor de ésta y también puede causar supresión cardiaca.
4. Toxicidad: (DL<sub>50</sub> ): En ratones es más de 25 mg/Kg por vía intravenosa.

**Propiedades:** Descripción: Es un polvo cristalino higroscópico de color naranja a rojo. Soluble en agua, Metanol; Insoluble en cloroformo, éter, benceno; ligeramente soluble en etanol. Una Solución al 5% en agua tiene un pH de 4.5 a 6.5.<sup>(15)</sup>

**Riesgos en el manejo de este producto:**

Efectos de exposición crónica: Sobre exposición: Irritación en ojos, piel y tracto respiratorio, mielo supresión y cardiotoxicidad.

Sobre exposición crónica: Mielo supresión y cardiotoxicidad; posible hipersensibilización y pigmentación de la piel.

Condiciones medicas de gravedad por exposición: Serios daños hepáticos, cardiovasculares y renales.<sup>(15)</sup>

**Precauciones en el manejo:**

1. Posibles riesgos: Causa irritación de piel, ojos y membranas mucosas.
2. Medidas de protección: Gafas, guantes y mascarilla para polvos citotóxicos. Bata y/o uniforme de seguridad exclusivo del área. Evite el contacto con la piel, ojos, membranas mucosas, no respirar el polvo. Evitar cualquier derrame del polvo o de la solución reconstituida. Trabajar en campana de extracción exclusiva o en campana de aislamiento Glovbox.
3. Medidas a tomar en caso de accidente: En caso de salpicaduras, lavar la zona afectada con abundante agua y jabón, en caso de ingestión o inhalación consultar al médico, el antídoto es dos ml de bicarbonato de Sodio al 8,4 y 2 ml de API y/o mg de Hidrocortisona, además. En caso de derrame inactivar con Hipoclorito de sodio al 5%.

**Dstrucción y disposición final de los residuos:**

Los residuos se inactivan con solución de Hipoclorito de sodio al 5% hasta su decoloración. Los residuos de material utilizado durante su manejo deberán ser confinados para su posterior incineración.<sup>(15,20)</sup>



## 2. PACLITAXEL

### Sinónimos:

5-beta,20-epoxy-1,2-alfa,4,7-beta,10-beta,13-alfa-hexahidroxi-tax-11-en-9-one -4,10-diacetato-2-benzoato-13-ester con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenil-isoseina.. Tax, Taxal, Taxol, Taxol A, 7,11-Metano-5H-ciclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxete-bencenopropanoico ácido derivado.

### Fórmula condensada:



**Origen:** El Paclitaxel es un producto natural con actividad antineoplásica. Se obtiene de un proceso semisintético de *Baccata Taxus*.

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable.

### Información terapéutica:

1. Acción terapéutica: Se utiliza para tratar cáncer de ovario, de pecho, ciertos tipos de cáncer de pulmón, cáncer en la piel, en membranas mucosas encontradas más comúnmente en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Puede también ser utilizado para tratar otros cánceres según lo determinado por el doctor.
2. Dosis terapéutica: La dosis es de 135 a 175 mg por metro cuadrado de superficie corporal en tres horas y repetir cada tres semanas dependiendo de la tolerancia. Esta medicación es dada por la infusión continua en una vena sobre 24 horas. Esta dosis se da generalmente una vez cada tres semanas, pero la dosis se puede ajustar en base respuesta. La medicación para prevenir los efectos secundarios se da generalmente antes de comenzar la infusión. La variación de la dosis depende de la valoración médica del individuo en cuestión. (18)
3. Reacción por sobredosis: Síntomas: Disnea, hipotensión y dolor de tórax (algunos pacientes al eliminar el producto resuelven los síntomas). Otros síntomas pueden ser: supresión de la médula ósea, mucositis. La inhalación accidental puede causar dispnea, dolor de pecho, ojos ardientes, garganta dolorida y náusea. Otros pacientes pueden requerir terapia con broncodilatadores, adrenalina, antihistaminicos y corticosteroides, sólo o en combinación.
4. Toxicidad: El Paclitaxel ha mostrado ser efectivo para el tratamiento de algunas neoplasias; sin embargo su utilización provoca reacciones tóxicas; Este producto provoca neutropenia importante a dosis mayores de  $150\text{mg}/\text{m}^2$ , por lo que se requiere de estimuladores de colonias. Se observan alteraciones electrocardiográficas notorias sin repercusión clínica. Hay mucositis en más del 50% de los pacientes y neuropatía sensorial en una tercera parte. Se precisan



estudios prospectivos para evaluar duración de infusión y dosis, respecto al efecto tumoral y manifestaciones tóxicas. (16, 17,5)

**Propiedades:**

Solución transparente libre de partículas extrañas (el activo Paclitaxel es disuelto en Cremophor LP). Punto de fusión: 213-216 °C. Insoluble en agua, soluble en alcohol y aceites minerales. Se inactiva con hipoclorito de Sodio al 5.25%. (19)

**Precauciones en el manejo:**

1. Posibles riesgos: Este producto es un agente citotóxico, por lo cual es necesario prever cualquier derrame de la solución ya que puede causar efectos crónicos en humanos.
2. Medidas de protección: Evitar el contacto con la piel y membranas mucosas; evitar cualquier derrame de la solución; usar el siguiente equipo de protección:
  - a. Guantes: Se recomienda la utilización de guantes quirúrgicos de látex y en algunos casos también de PVC (sin talco en el interior). Los guantes deben colocarse por debajo de los puños de la bata y se aconseja cambiarlos frecuentemente (cada media hora) y siempre que se contaminen con el citostático, cuando sufran alguna rotura y al finalizar cada cesión de trabajo. El uso de doble guante es recomendable siempre que no se modifique la técnica de manipulación.
  - b. Batas: Se elegirán batas desechables cerradas por delante (abertura trasera), con puños elásticos o fruncidos, fabricadas de un material de ser posible impermeable.
  - c. Mascarilla: Se recomiendan las mascarillas y adaptadores buco nasales que tienen un filtro incorporado que evita la inhalación de partículas de citostáticos.
  - d. Gafas: La acción de buena parte de los fármacos citostáticos sobre las mucosas hace necesaria la utilización de gafas durante su manejo, sobre todo, por lo agresivo del producto o en caso de accidente, en su manipulación o riesgo de salpicaduras. (17,5)

**Medidas en caso de accidente:**

1. Retirar el uniforme y guantes manchados lo antes posible.
2. Lavar inmediatamente con abundante agua y jabón las salpicaduras sobre la piel.
3. En caso de derrame inactivar con solución de Hipoclorito de Sodio al 5.25%, limpiar la superficie con un mantel absorbente hasta retirar el exceso de solución, limpiar con agua caliente y jabón, enjuagar con una gasa humedecida y secar perfectamente.



4. En caso de contacto entre el manipulador y el medicamento, la norma general es; lavar en forma intensa la zona durante diez a quince minutos.
5. Si el contacto se produce en los ojos, lavar inmediatamente con agua abundante durante quince minutos y consultar con el oftalmólogo.
6. Deberá disponerse de una toma de agua (idealmente una fuente lavaj- ojos), para el lavado de contaminación cutánea mucosa.
7. Si se contaminan los guantes o la ropa protectora, se desecharan inmediatamente y se lavará profundamente la zona afectada.
8. En los casos que el producto tenga contacto con el manipulador, consultar al médico. (17,18)

#### *Destrucción y Disposición final de residuos.*

Los residuos de citotóxicos una vez inactivados con Hipoclorito de Sodio al 5.25%, se introducirán directamente en contenedores rígidos (polietileno o poliestireno), de un solo uso, dotados de cierre hermético y adecuadamente identificados. El tamaño de los contenedores está en función del volumen de los residuos. Estos contenedores para su eliminación, serán introducidos en otros más grandes de sus mismas características.

De lo anterior la eliminación de residuos requiere transporte, por una empresa autorizada para ello, de los contenedores rígidos adecuadamente identificados y su posterior tratamiento que consiste en la incineración. Este proceso debe realizarse en incineradores especiales dotados de filtros de alta seguridad que impidan que los vapores que se producen durante la incineración contaminen el medio ambiente. (17 y 20)



### 3. EPIRUBICINA

**Sinónimos:**

4'-epidoxorubicina, 4'epiadrinamicina, Pidorubicina, 4'epi-Dx, 3-glicolil-1,2,6-tridi-oxi- $\alpha$ -L-arabino-hexopiranosido.

**Fórmula condensada:**



**Forma farmacéutica:**

Polvo liofilizado para solución inyectable.

**Información terapéutica**

1. Es un antibiótico antracíclico con acciones antineoplásicas se administra sólo o en combinación con otros agentes antineoplásicos, en leucemia aguda, linfomas, mielomas, mielomas múltiples, tumores sólidos, incluyendo cáncer de vejiga, mama, cervix, ovario, próstata y tracto gastrointestinal
2. La dosis terapéutica recomendada es la siguiente: En adulto de 90-110 mg por metro cuadrado de superficie corporal administrada vía intravenosa cada tres semanas si la recuperación de la médula ósea lo permite.
3. Los síntomas que se pueden presentar por una sobre dosificación son: Puede causar severa mielo depresión en el lapso de una semana. Una terapia de apoyo y estricta vigilancia son necesarias.

**Propiedades:**

El producto es un polvo homogéneo de color rojo, libre de partículas extrañas, es muy soluble en agua, tiene un rango de pH de entre 4.0-5.5, es potencialmente citotóxico.

**Precauciones en el manejo:**

- a) Posibles riesgos: Reacciones alérgicas si el polvo es inhalado, ingerido ó en contacto con la piel. Una exposición prologada causa irritación de ojos, piel y tracto respiratorio causando hipersensibilidad.
- b) Medidas de protección: Gafas, guantes y mascarilla para citotóxicos. Bata y uniforme de seguridad exclusivo para el área. Evitar el contacto la piel, ojos y membranas mucosas no respirar los polvos. Evitar cualquier derrame de polvo o de la solución reconstituida.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



*Medidas en caso de accidente:*

Retirar el uniforme y guantes manchados lo antes posible con abundante agua y jabón las salpicaduras sobre la piel. En caso de derrame limpiar la superficie con un mantel absorbente hasta retirar el exceso de polvo o de solución, limpiar con agua y jabón, enjuagar con una gasa humedecida y secar perfectamente. Consultar al médico.

*Dstrucción y Disposición final de los residuos:*

Los residuos de citotóxicos una vez inactivados con Hipoclorito de Sodio al 5,25%, se introducirán directamente en contenedores rígidos (polietileno o poliestireno), de un solo uso, dotados de cierre hermético y adecuadamente identificados. El tamaño de los contenedores está en función del volumen de los residuos. Estos contenedores para su eliminación, serán introducidos en otros más grandes de sus mismas características. Para su posterior incineración. (16, 17, 20, 9)





#### 4. CARBOPLATINO:

##### Sinónimos:

Cis-diamino(1,1-Cicobutandicarboxilato)Platinio (II); Paraplatino; Acido 1,1,-Ciclobutandicarboxílico complejo de platino.

##### Fórmula condensada



##### Forma Farmacéutica:

Polvo liofilizado para solución inyectable.

##### Información terapéutica:

1. Acción terapéutica: Es un compuesto coordinado de la segunda generación de compuestos de platino. Su acción citotóxica se basa en la formación de uniones cruzadas en el ADN. Esta indicado en el tratamiento de diversas enfermedades neoplásicas malignas en etapa clínica avanzada como: carcinoma de ovario, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma cérvico uterino, neoplasias hematológicas y tumores malignos.
2. Dosis terapéutica: 400 mg/m<sup>2</sup> como dosis única.
3. Reacciones de sobredosis: La reacción más severa que causa es que pudiese producir mielosupresión así como trastornos en el sistema hepático y renal. Debe estar siempre a la mano un equipo de resucitación y drogas como: antihistamínicos, epinefrina y glucocorticoides.
4. Toxicidad: DL<sub>50</sub> 112 mg/Kg.

##### Propiedades:

El producto es un polvo homogéneo de color blanco cristalino, libre de partículas extrañas, es muy soluble en agua.

##### Precauciones de manejo:

- a) Es potencialmente citotóxico; se debe tener mucho cuidado para prevenir la inhalación de las partículas.
- b) Posibles riesgos: Reacciones alérgicas si el polvo es inhalado, ingerido o en contacto con la piel una exposición prolongada causa irritación de ojos, piel y tracto respiratorio, causando hipersensibilidad.
- c) Medidas de protección: Gafas, guantes y mascarilla para citotóxicos. Bata y uniforme de seguridad exclusivo para el área. Evitar el contacto la piel, ojos y membranas mucosas no respirar los polvos. Evitar cualquier derrame de polvo o de la solución reconstituida.



*Medidas en caso de accidente:*

Retirar el uniforme y guantes manchados lo antes posible, lavar inmediatamente con abundante agua y jabón las salpicaduras sobre la piel. En caso de derrame limpiar la superficie con un mantel absorbente hasta retirar el exceso de polvo o de solución, limpiar con agua y jabón, enjuagar con una gasa humedecida y secar perfectamente. Consultar al médico.

*Dstrucción y Disposición final de los residuos:*

Los residuos se depositarán en bolsas o botes de plástico debidamente identificadas como citotóxicos oncológicos para inactivar. La bibliografía menciona una inactivación con ácido clorhídrico + aluminio, Bisulfito de sodio 1 M y Sulfito de sodio al 10% en agua y confinar para su posterior incineración.<sup>(19,20,5)</sup>

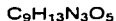


## 5. CITARABINA:

### Sinónimos:

Arabinósido de citocina, Arabinofuranocitocina, 1-beta-D-rabinofuranosilcitosina.

### Fórmula condensada



### Forma Farmacéutica:

Solución inyectable.

### Información terapéutica:

1. Acción terapéutica: Es utilizado en el tratamiento de leucemia aguda junto con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de Non-Hodkin's en niños, como agente antineoplásico para remisión, inducción y/o terapia de mantenimiento en adultos con Non-Hodkin's, linfoma linfoblástico, fase blástica de leucemia granulocítica crónica, meningitis carcinomatosa y linfomatosa.
2. Dosis terapéutica: 2 a 3 mg/Kg (100mg/m<sup>2</sup>)
3. Reacciones de sobredosis: No hay antídoto específico, puede causar fuerte e irreversible toxicidad en el Sistema Nervioso Central.
4. Toxicidad: DL<sub>50</sub> No se encuentran datos reportados.

### Propiedades:

Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro, fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol y cloroformo.

### Precauciones de manejo:

1. Posibles riesgos: Reacciones alérgicas si el polvo es inhalado, ingerido o en contacto con la piel una exposición prolongada causa irritación de ojos, piel y tracto respiratorio, causando hipersensibilidad.
2. Medidas de protección: Gafas, guantes y mascarilla para citotóxicos. Bata y uniforme de seguridad exclusivo para el área. Evitar el contacto la piel, ojos y membranas mucosas no respirar los polvos. Evitar cualquier derrame de polvo o de la solución reconstituida.



*Medidas en caso de accidente:*

Retirar el uniforme y guantes manchados lo antes posible, lavar inmediatamente con abundante agua y jabón las salpicaduras sobre la piel. En caso de derrame neutralizar con ácido clorhídrico 1 N, limpiar la superficie con un mantel absorbente hasta retirar el exceso de polvo o de solución, limpiar con agua y jabón, enjuagar con una gasa humedecida y secar perfectamente. Consultar al médico.

*Destrucción y Disposición final de los residuos:*

Los residuos se depositarán en bolsas o botes de plástico debidamente identificadas como citotóxicos oncológicos para inactivar. La bibliografía menciona una inactivación con ácido clorhídrico 1 N y con Hidróxido de Sodio 2 N.<sup>(6,16,18)</sup> Para su posterior incineración.



## 6. MITOMICINA:

### Sinónimos:

Mutamycin, Mitocin-C, Mitomicinuim, 7-Amino-9-alfa-metoximitoxano, Mit-C, 6-amino-8-[[[(aminocarbonil)oxil]metil]-1,1<sup>a</sup>,2,8,8<sup>a</sup>,8b-hexahidro-8<sup>a</sup>-metoxi-5-metil.

### Fórmula condensada:



### Forma Farmacéutica:

Polvo liofilizado para Solución inyectable.

### Información terapéutica:

1. Acción terapéutica: Es un antibiótico con acciones antineoplásicas. Es usado junto con otros antineoplásicos en el tratamiento paliativo de adenocarcinomas pancreático y gástrico. También administrado a pacientes con tumores sólidos, tales como los de la vejiga, mama, cervix, ojo, hígado, pulmón y próstata. Se ha indicado su uso en neoplasmas de colon y recto, en mielomas y leucemias.
2. Dosis terapéuticas: Inicial 20 mg/ m<sup>2</sup> de superficie corporal repetida en intervalos de 6 a 8 semanas.
3. Reacción de Sobredosis: El producto es un agente citotóxico, en caso de sobredosis puede afectar el hígado y causar depresión en la médula ósea, en los animales ha provocado cáncer y teratogénesis.
4. Toxicidad: DL<sub>50</sub> En ratones de 4.3 a 6.7 mg/kg y en ratas 2.5 a 3.1 mg/kg l.v.

### Propiedades:

Polvo cristalino azul-violeta, liofilizado libre de partículas extrañas.

### Precauciones de manejo:

1. Posibles riesgos; Reacciones alérgicas si el polvo es inhalado, ingerido o esta al contacto con la piel. Una exposición con los ojos y piel puede causar irritación, al ser inhalado puede causar irritación del tracto digestivo, fibrosis pulmonar y daño permanente, al ser ingerido puede causar daño en el hígado, tracto digestivo y depresión de la médula ósea.
2. Medidas de protección: Gafas, guantes y mascarilla para citotóxicos. Bata y uniforme de seguridad exclusivo para el área. Evitar el contacto la piel, ojos y membranas mucosas no respirar los polvos. Evitar cualquier derrame de polvo o de la solución reconstituída.



**Medidas en caso de accidente:**

Si el producto tuvo contacto con lo ojos deben lavarse al chorro del agua durante 15 minutos; la piel debe lavarse la zona afectada con agua y jabón durante 15 minutos, remover la ropa y zapatos contaminados; ingestión no debe inducirse el vómito, si la víctima está consciente darle de 2 a 4 tazas de leche o agua; inhalación llevar a la víctima a respirar aire fresco inmediatamente, si no puede respirar debe darse respiración artificial y si se le complica respirar se debe proporcionar oxígeno. En todos los casos se requiere soporte médico.

**Dstrucción y Disposición final de los residuos:**

Los residuos se depositarán en bolsas o botes de plástico debidamente identificadas como citotóxicos oncológicos para inactivar. La bibliografía menciona una inactivación con Hipoclorito de Sodio al 5.0% y su posterior incineración. (5,15,19)



## 7. CICLOFOSFAMIDA:

### Sinónimos:

Ciclofosfano, Citofosfano, Ciclostina, Tetrahidro-2Oxido monohidratado.

### Fórmula condensada



### Forma Farmacéutica:

Polvo Liofilizado para Solución inyectable.

### Información terapéutica:

1. Acción terapéutica: Es un fármaco químicamente relacionado con las mostazas nitrogenadas, comúnmente es utilizado en combinación con otros fármacos en el tratamiento de Linfomas, leucemias agudas y crónicas linfoblásticas, leucemias linfoblásticas, mieloma múltiple y sarcoma. Actúa como agente alquilante ligándose a muchas estructuras intracelulares, incluyendo los ácidos nucleicos; su acción citotóxica se basa en la inhibición de la síntesis de proteínas y en la formación de uniones cruzadas en el ADN y RNA.
2. Dosis terapéutica: Adultos: 40 a 50 mg/Kg en dosis única o en 2 a 5 dosis. Manteniendo de 2 a 4 g/Kg diario por 10 días.
3. Reacciones de sobredosis: No se conoce antídoto específico para una sobredosificación. Debe manejarse bajo estricta vigilancia médica.
4. Toxicidad: DL<sub>50</sub> N/A

### Propiedades:

Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro, fácilmente soluble en agua, blanco liofilizado libre de partículas extrañas.

### Precauciones de manejo:

1. Posibles riesgos; Reacciones alérgicas si el polvo es inhalado, ingerido o en contacto con la piel una exposición prolongada causa irritación de ojos, piel y tracto respiratorio, causando hipersensibilidad.
2. Medidas de protección: Gafas, guantes y mascarilla para citotóxicos. Bata y uniforme de seguridad exclusivo para el área. Evitar el contacto la piel, ojos y membranas mucosas no respirar los polvos. Evitar cualquier derrame de polvo o de la solución reconstituida.



*Medidas en caso de accidente:*

Retirar el uniforme y guantes manchados lo antes posible, lavar inmediatamente con abundante agua y jabón las salpicaduras sobre la piel. En caso de derrame neutralizar con ácido clorhídrico 1 N, limpiar la superficie con un mantel absorbente hasta retirar el exceso de polvo o de solución, limpiar con agua y jabón, enjuagar con una gasa humedecida y secar perfectamente. Consultar al médico.

*Destrucción y Disposición final de los residuos:*

Inactivar perfectamente los residuos con Hidróxido de Sodio 1N, posteriormente los residuos se depositarán en bolsas o botes de plástico debidamente identificadas como citotóxicos oncológicos para posteriormente ser incineradas. (5,15,20)





### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad el uso de los medicamentos antineoplásicos ha experimentado una evolución muy significativa debido a los avances en el tratamiento de los tumores malignos mediante quimioterapia y consecuentemente se ha incrementado en forma notable el empleo de estos medicamentos en los hospitales.<sup>(2)</sup> Desgraciadamente estos medicamentos al ejercer acción terapéutica en células enfermas (inhiben el crecimiento celular e inhiben el crecimiento tumoral causando la muerte de las células en la fase replicatoria activa), también afectan a células sanas.<sup>(1, 4).</sup> Por lo que los efectos secundarios en pacientes son de simples a muy severos, los cuales están bien determinados y por ello los pacientes se encuentran en observación continua.

Sin embargo la toxicidad de estos productos también afecta al personal sanitario que prepara, administra o fabrica antineoplásicos, por exposición crónica; aún en pequeñas cantidades.

Desgraciadamente no existe cantidad significativa de información ni de estudios formales de posible daños ocasionados. Sin embargo el personal sanitario está preocupado por tratar de prevenir en gran parte esta toxicidad. Por lo que en los últimos años se ha tomado como medida de seguridad la inactivación de dichos fármacos. Desgraciadamente no existe información oficial al respecto por lo que la industria farmacéutica ha estudiado posibles agentes inactivantes eficaces en forma empírica; entre los que se encuentra el hipoclorito de sodio a diferentes concentraciones, no sólo para eliminar el riesgo de contaminación al personal que trabaja con estos productos sino también para evitar la contaminación al medio ambiente.

En el presente proyecto se estudiara la efectividad de inactivación del hipoclorito de sodio al 5.25% en diferentes productos antineoplásicos, se estudiarán los principales productos que se fabrican en los laboratorio PISA S.A. de C.V. Para la efectiva inactivación tanto en las áreas de producción, así como para el material, reactivos y equipo de seguridad utilizado en el laboratorio de Control de Calidad.



## IV. OBJETIVOS

### **Objetivo general:**

Evaluar la efectividad de inactivación de Hipoclorito de Sodio al 5.25% en diferentes productos antineoplásicos.

### **Objetivos específicos.**

Evaluar cualitativamente si el hipoclorito de sodio al 5.25% inactiva algún producto antineoplásico en específico.

Determinar una curva a diferentes volúmenes de hipoclorito de sodio al 5.25%, a una concentración determinada y constante de medicamento antineoplásico.

Evaluar el por ciento inactivado de medicamento antineoplásico por cantidad en ml de hipoclorito de sodio al 5.25%.

Determinar la mínima cantidad necesaria de hipoclorito de sodio al 5.25% para inactivar una concentración dada de medicamento antineoplásico.



## V. HIPÓTESIS

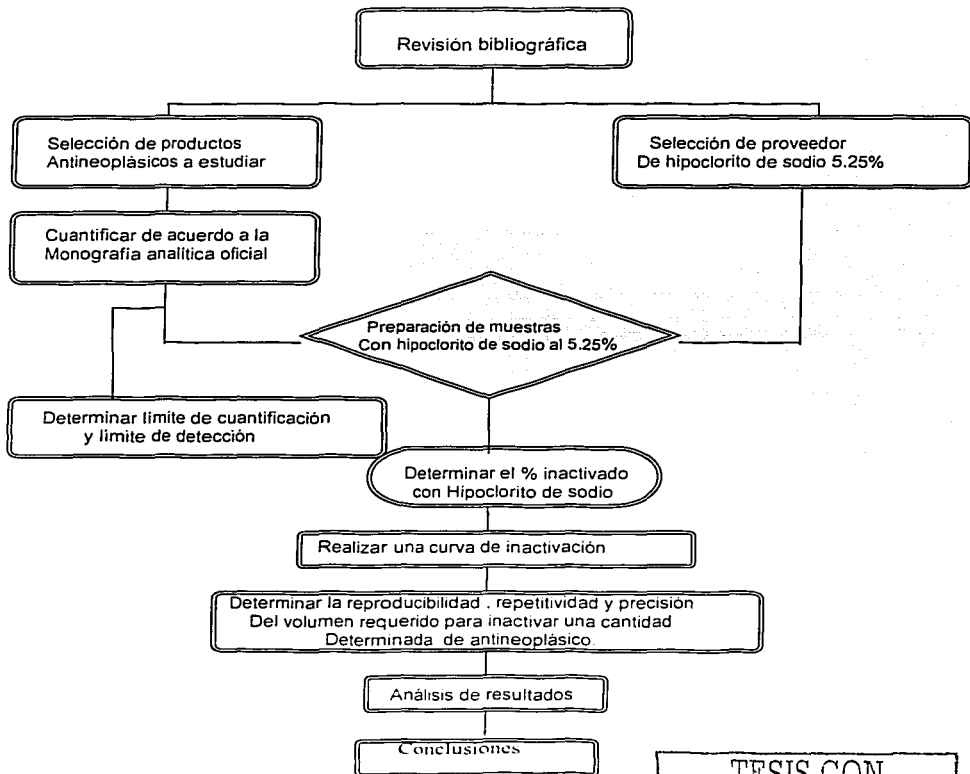
De acuerdo a los factores de riesgo altamente tóxicos que presentan para el personal sanitario el trabajar y estar en frecuente contacto con productos antineoplásicos se presenta la necesidad de buscar una forma de eliminar al máximo posible la acción tóxica de estos medicamentos es decir su completa inactivación. Por lo que se ha observado en la práctica diaria en el laboratorio y por la escasa bibliografía existente que el hipoclorito de sodio al 5.25% puede ser una eficaz alternativa como agente inactivante de los productos antineoplásicos en cuestión.

Si se pueden inactivar una variedad amplia de diferentes antineoplásicos y en una concentración significativa con hipoclorito de sodio al 5.25% podemos afirmar que este reactivo es un eficaz inactivante útil para utilizarse en las diferentes áreas de la planta y laboratorio expuestas a medicamentos antineoplásicos.



## VI. DISEÑO EXPERIMENTAL

### a) Diagrama de flujo





## VII. METODOLOGÍA

1. Se realizó la revisión bibliográfica disponible acerca de este tema, principalmente información general de antineoplásicos como; toxicidad, posible inactivante, acción terapéutica, inactivación y seguridad laboral.
2. En laboratorios PISA S.A., se fabrican aproximadamente 15 diferentes productos antineoplásicos de los cuales se seleccionaron siete; siendo la única variable de inclusión para la selección, el que son los productos de mayor frecuencia de fabricación por lo tanto a los que el personal se encuentra con mayor frecuencia en exposición. Los cuales fueron: Epirubicina, Ciclofosfamida, Citarabina, Mitomicina, Carboplatino, Paclitaxel y Doxorubicina.
3. Se seleccionó al proveedor que surtirá en el futuro el hipoclorito de sodio, el cual fue Boicleaner Enterprice, S.A. de C.V. Nombre comercial: LASS-O Bleach, el cual se comprometió a enviar el certificado analítico de cada uno de los lotes a utilizar y de menor tiempo de espera para surtir este insumo, previendo de esta forma el que no contemos con el insumo en algún momento.
4. Se realizó el análisis de valoración de la concentración de Cloro libre en el Hipoclorito de sodio utilizado en este estudio, de acuerdo a la metodología vigente oficial Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Edición.
5. Se cuantificaron los activos de cada uno de los productos antes seleccionados, de acuerdo a su monografía actual vigente estimando la concentración encontrada como un 100%. Este 100% fue de acuerdo a la concentración normalmente analizada de rutina con estándares de referencia para cada producto.
6. Se prepararon las muestras de producto terminado, a determinada concentración en miligramos de activo adicionando una cantidad estimada de Hipoclorito de sodio al 5.25% y proceder a evaluar la inactivación de el producto.
7. Debido a que se determinaron trazas y remanentes se determinó el límite de cuantificación y de detección para las metodologías utilizadas las cuales fueron validadas con anterioridad o en su defecto son métodos farmacopéicos oficiales; evitando de esta manera falsos positivos.
8. Al obtener la cantidad adicionada en mililitros de Hipoclorito de sodio al 5.25% que inactivara el 100% al activo de interés para cada caso, se procedió a realizar una curva estándar para cada activo; con aproximadamente de cinco a siete puntos según aplicara.
9. Partiendo de los resultados obtenidos de la curva estándar determinar para cada producto la reproducibilidad, repetibilidad y precisión de inactivación al 100% con determinada cantidad en mililitros específica de Hipoclorito de sodio al 5.25%.
10. Análisis de resultados.
11. Conclusiones.



## VIII. PROCEDIMIENTO

A continuación se describe el procedimiento que se llevó a cabo para cada una de las muestras de los diferentes activos evaluados para determinar su efectiva inactivación con hipoclorito de sodio al 5.25% y los parámetros que se evaluaron para alcanzar los objetivos planeados.

Las técnicas analíticas empleadas son las oficiales y/o vigentes en Laboratorios PISA para la cuantificación de cada activo en cuestión.

### 1. Ciclofosfarnida

#### Preparación de la fase móvil

Preparar una solución degasificada de agua y acetonitrilo (70:30).

#### Condiciones cromatográficas:

Equipo:	Cromatógrafo de líquidos. Waters®
Longitud de onda:	195 nm
Temperatura de la columna:	TA
Temperatura del automuestreador:	TA
Volumen de inyección:	25 µl
Velocidad de Flujo:	1.5 mL/min
Columna:	3.9 mm X 30 cm con empaque L1 Waters® (Octadecilsilano químicamente unido a sílica porosa ó micropartículas de cerámica de 3 a 10 µm de diámetro). Waters

Adecuabilidad del sistema: Realizar 6 inyecciones repetidas de la solución Estándar, los parámetros de adecuación son los siguientes:

Factor de capacidad	Sin especificación
Precisión	%CV <= 2
Simetría (Coleo)	<= 2
Eficiencia (Platos teóricos)	Sin especificación
Resolución	>= 2.0

#### Preparación del estándar interno:

- Pesar con exactitud 185 mg de etilparabeno
- Transferirlos a un matraz volumétrico de 1000 mL
- Disolver con 250 mL de alcohol
- Aforar a volumen con agua y mezclar.



*Preparación de la referencia:*

- a) Pesar con exactitud 25 mg de Ciclofosfamida base
- b) Transferirlos a un matraz volumétrico de 50 mL.
- c) Disolver con 25 mL de agua.
- d) Adicionar 5 mL de estándar interno y mezclar.
- e) Llevar al aforo con agua y mezclar.
- f) Filtrar la Solución con un filtro de 0.45 micras. (0.5 mg/mL)
- g) Esta solución se utilizará como solución Stock para determinar límites de detección y cuantificación.

*Preparación de la referencia para límites de cuantificación (LQ):*

- a) De la solución anterior preparar soluciones como se indica en seguida
- b) Transferir con una pipeta volumétrica, 2.0 mL de la solución anterior
- c) Agragar a un matraz volumétrico de 50 mL
- d) Adicionar 5 mL de estándar interno.
- e) Aforar con agua y mezclar. (aprox. 0.020 mg/ml de Ciclofosfamida)

*Preparación de la referencia para límites de detección (LD):*

- a) Transferir con pipeta volumétrica 5 mL de solución Stock.
- b) Adicionarlos a un matraz volumétrico de 50 mL.
- c) Llevar al aforo con agua y mezclar.
- d) De la solución anterior transferir 3 mL con pipeta volumétrica.
- e) Adicionar a un matraz volumétrico de 25 mL.
- f) Llevar al aforo con agua y mezclar. (0.006 mg/mL de Ciclofosfamida)

*Preparación de la muestra:*

- a) Disolver con agua el contenido de un frasco.
- b) Trasferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 200 mL
- c) Agregar 50 mL de agua.
- d) Sonicar durante 5 minutos.
- e) Diluir con agua a volumen y mezclar.
- f) Tranferir a un matraz volumétrico de 50 mL 10 mL de la solución anterior.
- g) Adicionar 5 mL de estándar interno.
- h) Diluir a volumen con agua y mezclar. (0.5 mg/mL de Ciclofosfamida).

*Preparación de la muestra para determinar la inactivación del activo:*

- a) Disolver el contenido de un frasco muestra (500 mg) con 10 mL agua.
- b) Transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 50 mL
- c) Enjuagar dos veces el frasco con 10 mL de agua
- d) Llevar al aforo a 50 mL con el mismo diluyente. (10 mg/mL de Ciclofosfamida)
- e) Transferir con una pipeta volumétrica 5 mL de la solución anterior.
- f) Depositar en un matraz volumétrico de 50 mL



- g) Adicionar 1 mL de solución de Hipoclorito de Sodio al 5,25%.
- h) Agitar vigorosamente.
- i) Aforar con agua y mezclar.
- j) Transferir 25.0 mL de esta solución.
- k) Agregar a una matraz volumétrico de 50 mL.
- l) Adicionar 5.0 ml de solución estándar interno
- m) Aforar con agua a volumen y mezclar.(0.5 mg/mL de Ciclofosfamida)

**Cálculos:**

Para valoración de Ciclofosfamida como Producto terminado.

$$\text{mg Ciclofosfamida/frasco} = (400 * Cs * Arm * pp) / (Ars * Wm)$$

Donde:

Cs= Concentración, en mg/ml, de \*E.R. Ciclofosfamida anhidra en la preparación estándar, determinado a partir de la concentración del estándar de referencia Ciclofosfamida corregida por el contenido de agua determinado por Karl Fisher.

Arm y Ars= Son las áreas relativas de la preparación de la muestra y de la preparación estándar, respectivamente.

pp = Peso promedio del lote analizado, en mg.

Wm = Peso del contenido del frasco muestra, en mg.

Para determinación de % de Ciclofosfamida remanente (no inactivado)

$$\% \text{ de Ciclofosfamida remanente: } (100 Cs Arm) / Ars$$

Donde:

Cs= Concentración en mg/mL de Ciclofosfamida en la preparación del Estándar.

Arm= Área bajo la curva del pico de Ciclofosfamida remanente en la preparación de la muestra para inactivación.

100= Factor para obtener en porcentaje

Ars= Área bajo la curva del pico de Ciclofosfamida en la preparación del Estándar.

\* Estándar de referencia (E.R) de Ciclofosfamida: No secar antes de usar. Determinar el contenido de agua, por Karl Fisher cuando se usa en análisis cuantitativo.





### 1.1 Especificidad

Se realizaron inyecciones individuales del diluyente (agua HPLC), blanco (agua HPLC, hipoclorito de sodio al 5.25% y placebo de Formitex (Ciclofosfamida)) y de fase móvil. Encontrándose que no tienen el mismo tiempo de retención que el Paclitaxel. La muestra obtenida es solamente del analito en cuestión.

En la validación del método analítico de este activo se hace referencia que no hay interferencia alguna de algún otro componente con la respuesta de Ciclofosfamida.

### 1.2 Linearidad

#### a) Linearidad del sistema

Fue evaluada mediante el análisis por triplicado de una curva de inactivación preparada a partir de muestra de producto terminado de **Ciclofosfamida** y con 6 puntos correspondientes a las concentraciones de **50 mg de Ciclofosfamida con 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6 y 0.8 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** equivalentes al **12.5, 25, 37.5, 50, 75 y 100% de inactivación con 0.8 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%**, realizando las respectivas diluciones para llegar a la concentración normalmente analizada de este activo.

Se empleó el método de mínimos cuadrados para determinar los valores de intercepto, pendiente y coeficiente de correlación a partir de los datos de la curva de calibración y utilizando la concentración de las soluciones y las respuestas del sistema de medición.

### 1.6 Exactitud

Fue confirmada al evaluar el porcentaje de inactivación de **10 muestras conteniendo 50mg de Ciclofosfamida con 0.8 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** Correspondiente al 100% de inactivación del activo, realizando las diluciones pertinentes para obtener la concentración normalmente analizada.

### 1.7 Precisión

#### a) Repetibilidad del Sistema

Fue evaluada al realizar 10 mediciones de una misma solución muestra a la concentración de **50 mg de Ciclofosfamida con 0.8 mL de Hipoclorito de sodio al 5.25%** y calcular el % de desviación estándar relativa (%DER) del porcentaje inactivado obtenido para cada caso.



b) Repetibilidad del Método

Fue evaluada al analizar 10 porciones de **muestras conteniendo 50 mg de Ciclofosfamida y 0.8 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** correspondiente aproximadamente al 100% de la inactivación de este activo, se realizaron las diluciones necesarias para llegar a la concentración normalmente analizada y calcular el % de desviación estándar relativa (%DER) del porcentaje inactivado.

c) Reproducibilidad

Se evaluó mediante el análisis por triplicado de una misma muestra realizado en dos días diferentes por dos analistas diferentes y utilizando el mismo cromatógrafo de líquidos en ambos casos. De los datos obtenidos (12 resultados individuales) se calculó el %DER.

La muestra utilizada corresponde al Lote 091339 de Formitex 500 mg de Ciclofosfamida/fco de Producto terminado.



## 2. Paclitaxel.

Preparación de la fase móvil:

**Buffer de acetatos (0.02M) pH=4.5:** Pesar exactamente alrededor de 3.28 g de acetato de sodio anhidro, transferir a un matraz volumétrico de 2 litros, agregar 1000 mL de agua, mezclar, ajustar el pH a 4.5 con ácido acético, llevar a volumen y mezclar.

**Fase móvil:** Preparar una mezcla de Buffer de acetatos (0.02M) pH:4.5 y acetonitrilo (60:40). Filtrar y degasificar.

Condiciones cromatográficas:

Equipo:	Cromatógrafo de líquidos Waters®
Longitud de onda:	227 nm
Temperatura de la columna:	TA
Temperatura del automuestreador:	TA
Volumen de inyección:	20 $\mu$ L
Velocidad de Flujo:	1 mL/min
Columna:	Hypersil MOS de 4.6 mm x 15 cm C8 Waters®, (de partícula esférica de 5 $\mu$ m, con tamaño de poro de 127 Å).

**Adecuabilidad del sistema:** Realizar 6 inyecciones repetidas de la solución Estándar, los parámetros de adecuación son los siguientes:

Parámetro	Especificación
Precisión	CV $\leq$ 2.0%
Simetría	Entre 0.7 y 1.3
Resolución	$\geq$ 4.0

**Preparación del estándar interno:**

- Pesar con exactitud 50 mg de Propilparabeno.
- Transferirlos a un matraz volumétrico de 500 mL.
- Disolver y aforar con acetonitrilo.

**Preparación de la referencia:**

- Pesar con exactitud 25 mg de Paclitaxel
- Transferirlos a un matraz volumétrico de 50 mL.
- Disolver y llevar al aforo con acetonitrilo.
- Transferir una alícuota de 5.0 mL a un matraz volumétrico de 50 mL.
- Llevar al aforo con acetonitrilo y mezclar.
- Transferir una alícuota de 10 mL a un matraz volumétrico de 50 mL
- Adicionar al mismo matraz 10 mL de estándar interno.



- h) Mezclar y aforar con Acetonitrilo. (Conc. Aprox. 0.01 mg de Paclitaxel/mL)
- i) Filtrar la Solución con un filtro de 0.45 micras.

*Preparación de la muestra:*

- a) Tomar una alícuota de 1 mL de la muestra.
- b) Transferirlos a un matraz volumétrico de 100 mL
- c) Llevar al aforo con acetonitrilo y mezclar.
- d) Transferir de la solución anterior una alícuota de 10 mL
- e) Agregar a un matraz volumétrico de 50 mL
- f) Adicionar al mismo matraz volumétrico 10 mL de estándar interno.
- g) Llevar al aforo con acetonitrilo y mezclar. (Conc. Aprox. 0.01 mg de Paclitaxel/mL)

*Preparación de la muestra para evaluar la inactivación:*

- a) Tomar una alícuota de 15 mL de la muestra.
- b) Transferirlos a un matraz volumétrico de 100 mL
- c) Adicionar 1 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%.
- d) Mezclar vigorosamente y aforar con Acetonitrilo.
- e) Transferir de la solución anterior una alícuota de 3 mL
- f) Adicionar a un matraz volumétrico de 50 mL
- g) Llevar al aforo con acetonitrilo y mezclar.
- h) Transferir de la solución anterior una alícuota de 10 mL
- i) Adicionar a un matraz volumétrico de 50 mL
- j) Adicionar al mismo matraz una alícuota de 10 mL de Estándar interno.
- k) Llevar al aforo con acetonitrilo y mezclar. (Conc. Aprox. 0.01 mg de Paclitaxel/mL)

### 1.3 Puntos Críticos

Asegurar la completa disolución del Estándar.  
Agitar vigorosamente hasta obtener soluciones homogéneas.



#### 1.4 Cálculos.

Para valoración de Paclitaxel como Producto terminado:

$$\text{mg de Paclitaxel/50 ml} = (\text{Arm} * \text{Cs} * \text{FD} * 50) / (\text{Ars})$$

Donde:

Arm= Área relativa del pico de Paclitaxel en la solución de la muestra.  
Ars = Área relativa del pico de Paclitaxel en la Solución de referencia.  
Cs = Concentración, en mg/mL de Paclitaxel en la solución de referencia.  
FD = Factor de dilución de la muestra.

Para determinación de % de Paclitaxel remanente (no inactivado)

$$\% \text{ de Paclitaxel remanente: } (100 \text{ Cs Arm}) / \text{Ars}$$

Donde:

Cs= Concentración en mg/mL de Paclitaxel en la preparación del Estándar.  
Arm= Área bajo la curva del pico de Paclitaxel en la preparación de la muestra.  
100= Factor para obtener en porcentaje  
Ars= Área bajo la curva del pico de Paclitaxel en la preparación del Estándar.

#### 1.5 Especificidad

Se realizaron inyecciones individuales del diluyente (acetonitrilo), Blanco (acetonitrilo, 1.0 ml hipoclorito de sodio al 5.25% y placebo de Ofoxel) y de fase móvil. Encontrándose que no tienen el mismo tiempo de retención que el Paclitaxel. La muestra obtenida es solamente del analito en cuestión.

En la validación del método analítico de este activo se hace referencia que no hay interferencia alguna de algún otro componente con la respuesta de Paclitaxel.



## 1.6 Linearidad

### b) Linearidad del sistema

Fue evaluada mediante el análisis por triplicado de una curva de inactivación preparada a partir de muestra de Producto terminado de **Paclitaxel** y con 6 puntos correspondientes a las concentraciones de **90 mg de Paclitaxel con 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, 0.8 y 1.0 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** equivalentes al **20, 40, 60, 80 y 100% de inactivación con 1.0 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%**, realizando las diluciones necesarias para llegar a la concentración normalmente analizada de Paclitaxel.

Se empleó el método de mínimos cuadrados para determinar los valores de intercepto, pendiente y coeficiente de correlación a partir de los datos de la curva de calibración y utilizando la concentración de las soluciones y las respuestas del sistema de medición.

## 1.6 Exactitud

Fue confirmada al evaluar el porcentaje de inactivación de **10 muestras conteniendo 90mg de Paclitaxel con 1.0 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** Correspondiente al **100%** de inactivación del activo, realizando las diluciones pertinentes para obtener la concentración normalmente analizada.

## 1.7 Precisión

### j) Repetibilidad del Sistema

Fue evaluada al realizar 10 mediciones de una misma solución muestra a la concentración de **90 mg de Paclitaxel con 1.0 mL de Hipoclorito de sodio al 5.25%** y calcular el % de desviación estándar relativa (%DER); del % inactivado de Pclitaxel.

### k) Reproducibilidad

Se evaluó mediante el análisis por triplicado de una misma muestra realizado en dos días diferentes por dos analistas diferentes y utilizando el mismo cromatógrafo de líquidos en ambos casos. De los datos obtenidos (12 resultados individuales) se calculo el %DER.

La muestra utilizada corresponde al Lote 120266 de Ofoxel 300 mg de Paclitaxel/fco de producto terminado.



### 3. CLORHIDRATO DE EPIRUBICINA

#### Preparación de la fase móvil.

Filtrar y degasificar una mezcla preparada de acetonitrilo y agua (31:69), ajustar el pH a 2.0 con solución al 10% v/v de ácido fosfórico, filtrar a través de un filtro de vidrio de 1  $\mu\text{m}$  de porosidad.

#### Condiciones cromatográficas:

##### Condiciones cromatográficas:

Equipo:	Cromatógrafo de líquidos Waters®.
Longitud de onda:	254 nm
Temperatura de la columna:	TA
Temperatura del automuestreador:	TA
Volumen de inyección:	10 $\mu\text{l}$
Velocidad de Flujo:	1.5 mL/min
Columna:	4.6 mm x 30 cm, con empaque L1 Waters® (octadecilsilano químicamente unido a sílica porosa de 5 a 10 $\mu\text{m}$ de diámetro)

Adecuabilidad del sistema: Realizar 6 inyecciones repetidas de la solución. Estándar, los parámetros de adecuación son los siguientes:

Parámetro:	Especificación:
Precisión	CV $\leq$ 2.0%
Simetría	$\leq$ 2.0
Eficiencia (platos teóricos)	Sin especificación
Resolución	No aplica

#### Preparación de referencia:

- Pesar con exactitud 10 mg de \*ER de Clorhidrato de Epirubicina
- Transfíeralos a un matraz volumétrico de 100 mL
- Disolver y sonicar 5 minutos
- Si la muestra se calienta esperar a que llegue a temperatura ambiente
- Aforar con fase móvil. (Conc. 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de clorhidrato de epirubicina)

#### Preparación de la muestra:

- Pesar exactamente un frasco de muestra
- Disolver con fase móvil el contenido del frasco muestra
- Enjuagar el frasco 3 veces con 5 mL de fase móvil
- Diluir a 50.0 mL con el mismo solvente y mezclar
- Diluir 1.0 mL de esta solución a 10.0 mL con fase móvil. (Conc. 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de clorhidrato de epirubicina)



*Preparación de la referencia para límites de cuantificación (LQ):*

- a) De la solución estándar preparar soluciones como se indica en seguida
- b) Transferir con una pipeta volumétrica, 1.0 ml de la solución anterior
- c) Agregar a un matraz volumétrico de 50 mL.
- d) De la solución anterior transferir una alícuota de 2.0 mL con pipeta volumétrica
- e) Agregar a un matraz volumétrico de 25 mL
- g) Aforar con fase móvil y mezclar. (Conc. 0.00016 mg/mL de clorhidrato de epirubicina;  $16 \times 10^{-2}$  ppm)

*Preparación de la referencia para límites de detección (LD):*

- a) De la solución estándar preparar soluciones como se indica en seguida
- b) Transferir con una pipeta volumétrica, 1.0 mL de la solución anterior
- c) Agregar a un matraz volumétrico de 50 mL.
- d) De la solución anterior transferir una alícuota de 2.0 mL con pipeta volumétrica
- e) Agregar a un matraz volumétrico de 25 mL
- f) De la solución anterior con pipeta volumétrica tomar una alícuota de 1 mL
- g) Agregar a un matraz volumétrico de 50 mL
- h) Aforar con fase móvil y mezclar. (Conc. 0.0000032 mg/mL de clorhidrato de epirubicina;  $32 \times 10^{-4}$  ppm)

*Preparación de la muestra para determinar la inactivación del activo:*

- a) Disolver el contenido de un frasco muestra (50 mg) con 10 mL fase móvil.
- b) Transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 50 mL
- c) Enjuagar dos veces el frasco con 10 mL de fase móvil.
- d) Adicionar 0.7 mL de solución de Hipoclorito de Sodio al 5.25%.
- e) Agitar vigorosamente.
- f) Diluir con fase móvil y mezclar.
- g) Transferir con pipeta volumétrica 1.0 mL de esta solución.
- h) Agregar a un matraz volumétrico de 10 mL
- h) Aforar con fase móvil a volumen y mezclar. (Conc. 100  $\mu$ g/mL de clorhidrato de epirubicina)



**Cálculos:**

Para valoración de Clorhidrato de Epirubicina por frasco ampula en producto terminado.

$$\text{mg de Clorhidrato de Epirubicina}/\text{fco} = (0.5)(Cs)(Arm)(PP) / (Ars)(Wm)$$

Donde:

Cs = Concentración, en  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , del estándar de Referencia de Clorhidrato de Epirubicina en la solución de referencia.

Arm y Ars = Área bajo el pico obtenido con la Preparación de la muestra y Preparación de referencia, respectivamente

PP = Peso promedio del lote en mg.

Wm = Peso de la muestra en mg.

Para determinación de % de Clorhidrato de Epirubicina remanente (no inactivado)

$$\% \text{ de C. De Epirubicina remanente: } (100 Cs Arm)/Ars$$

Donde:

Cs = Concentración en mg/mL de Clorhidrato de epirubicina en la preparación del estándar.

Arm: Área bajo la curva del pico de Clorhidrato de epirubicina en la preparación de la muestra para inactivación.

100 = Es el factor de dilución para obtener el resultado en porcentaje.

Ars = Área bajo la curva del pico de Paclitaxel en la preparación del estándar.

**1.1 Especificidad**

Se realizaron inyecciones individuales del diluyente (Fase móvil), blanco (fase móvil, 0.7 de hipoclorito de sodio al 5.25% y placebo de Binarin (Clorhidrato de epirubicina). Encontrándose que no tienen el mismo tiempo de retención que el Clorhidrato de epirubicina. La respuesta obtenida en el cromatograma es solamente de la muestra del analito en cuestión.

En la validación del método analítico de este activo se hace referencia que no hay interferencia alguna de algún otro componente con la respuesta de Clorhidrato de epirubicina.



## 1.2 Linearidad

### a) Linearidad del sistema

Fue evaluada mediante el análisis por triplicado de una curva de inactivación preparada a partir de muestra de producto terminado de **Clorhidrato de epirubicina** y con 6 puntos correspondientes a las concentraciones de **50 mg de Clorhidrato de epirubicina con 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 y 0.7 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** equivalentes al **42.8, 57.2, 71.4, 85.7 y 100% de inactivación con 0.7 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** llegando finalmente a la concentración normalmente analizada.

Se empleó el método de mínimos cuadrados para determinar los valores de intercepto, pendiente y coeficiente de correlación a partir de los datos de la curva de calibración y utilizando la concentración de las soluciones y las respuestas del sistema de medición.

## 1.3 Exactitud

Fue confirmada al evaluar el porcentaje de inactivación de **10 muestras conteniendo 50 mg de Clorhidrato de epirubicina con 0.7 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** Correspondiente al 100% de inactivación del activo, realizando las diluciones pertinentes para obtener la concentración normalmente analizada.

## 1.4 Precisión

### a) Repetibilidad del Sistema

Fue evaluada al realizar 10 mediciones de una misma solución muestra a la concentración de **50 mg de Clorhidrato de epirubicina con 0.7 mL de Hipoclorito de sodio al 5.25%** y calcular el % de desviación estándar relativa (%DER) del porcentaje inactivado obtenido para cada caso.

### c) Reproducibilidad

Se evaluó mediante el análisis por triplicado de una misma muestra realizado en dos días diferentes por dos analistas diferentes y utilizando el mismo cromatógrafo de líquidos en ambos casos. De los datos obtenidos (12 resultados individuales) se calculó el %DER.

La muestra utilizada corresponde al Lote 100247 de Binarin 50 mg de Clorhidato de epirubicina/fco de producto terminado.



#### 4. CITARABINA

##### Preparación de la fase móvil:

**Buffer de fosfatos:** Disolver 0.73 g de fosfato monobásico de sodio y 1.4 g de fosfato dibásico de sodio en un litro de agua, mezclar y filtrar.

**Fase móvil:** Preparar, una mezcla filtrada y degasificada de buffer de fosfatos y metanol (95:5). Hacer ajustes si es necesario.

##### Condiciones cromatográficas:

###### Condiciones cromatográficas:

Equipo:	Cromatógrafo de líquidos Waters <sup>®</sup> .
Longitud de onda:	254 nm
Temperatura de la columna:	TA
Temperatura del automuestreador:	TA
Volumen de inyección:	10 µl
Velocidad de Flujo:	1.0 mL/min
Columna:	4,6 mm X 25 cm Waters <sup>®</sup> que contenga empaque L1 (octadecil silano químicamente unido a sílica porosa o a micropartículas de cerámica, de 3 - 10 µm de diámetro)

NOTA: Después del análisis, pasar por la columna abundante mezcla de agua y metanol (7:3).

Adecuabilidad del sistema: Realizar 6 inyecciones repetidas de la solución Estándar, los parámetros de adecuación son los siguientes:

Parámetro:	Sin especificación:
Precisión	CV ≤ 2.0%
Simetría	≤ 2.0
Eficiencia (platos teóricos)	Sin especificación
Resolución	≥ 2.5
Tiempos de retención relativos:	1.0 para la Citarabina
	1.3 para el Uracilo Arabinósido

##### Preparación de referencia:

- Pesar cerca de 10 mg exactamente pesados de \*\*E.R. Citarabina
- Transferir a un matraz volumétrico de 100 mL
- Disolver y aforar con agua a volumen. (Conc. Aprox. 0.1 mg de Citarabina/mL).



*Preparación de la solución de resolución:*

- a) Pesar cerca de 10 mg exactamente pesados de \*\*E.R. Uracilo Arabinosido
- b) Transferir a un matraz volumétrico de 100 mL
- c) Disolver y aforar con preparación estándar. (Conc. Aprox. 0.1 mg de Uracilo arabinósido y Citarabina/ml).

*Preparación de la muestra:*

- a) Transferir 2.0 mL de muestra
- b) Colocar en un matraz volumétrico de 100 mL
- c) Aforar con agua a volumen y mezclar.
- d) En un matraz volumétrico de 50 mL
- e) Transferir 5.0 mL de la solución anterior.
- f) Aforar con agua a volumen y mezclar. (Conc. Aprox. 0.1 mg de Citarabina/mL).

*Procedimiento:* Inyectar por separado volúmenes iguales (aproximadamente 10  $\mu$ l) de la preparación estándar y de la preparación de la muestra en el cromatógrafo, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de Citarabina ( $C_9H_{13}N_3O_5$ ) en la muestra por la fórmula:

*Preparación de la referencia para límites de cuantificación (LQ):*

- a) De la solución estándar preparar soluciones como se indica en seguida
- b) Transferir con una pipeta volumétrica, 5.0 mL de la solución anterior
- c) Agregar a un matraz volumétrico de 100 L.
- d) Transferir una alícuota de 2.0 mL con pipeta volumétrica
- e) Agregar a un matraz volumétrico de 50 mL
- f) Aforar con fase móvil y mezclar. (Conc. 0.00008 mg/mL de Citarabina;  $80 \times 10^{-3}$  ppm)

*Preparación de la referencia para límites de detección (LD):*

- a) De la solución estándar preparar soluciones como se indica en seguida.
- b) Transferir con una pipeta volumétrica, 5.0 mL de la solución anterior.
- c) Agregar a un matraz volumétrico de 100 mL.
- d) De la solución anterior transferir una alícuota de 2.0 ml con pipeta volumétrica.
- e) Agregar a un matraz volumétrico de 50 mL.
- f) De la solución anterior con pipeta volumétrica tomar una alícuota de 3 mL.
- g) Agregar a un matraz volumétrico de 100 mL.
- h) Aforar con fase móvil y mezclar. (Conc. 0.0000060 mg/ml de Citarabina;  $60 \times 10^{-4}$  ppm)

**Preparación de la muestra para determinar la inactivación del activo:**

- a) Con pipeta volumétrica medir exactamente 2.0 mL de muestra (100 mg de Citarabina)
- b) Transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 mL
- i) Adicionar 3.0 mL de solución de Hipoclorito de Sodio al 5.25%.
- j) Agitar vigorosamente.
- k) Diluir con agua y mezclar.
- l) Transferir con pipeta volumétrica 1.0 mL de esta solución.
- m) Agregar a un matraz volumétrico de 10 mL
- i) Aforar con agua a volumen y mezclar. (Conc. 0.1 mg de Citarabina/ mL)

**Cálculos:**

Para valoración de Citarabina como Producto terminado.

$$\text{mg de Citarabina/10 ml} = (500)(Cs)(Arm)/(Ars)$$

Donde:

Cs= Concentración, en mg/ml, de \*E.R. Citarabina en la preparación estándar.

Arm y Ars= Son las respuestas de los picos obtenidos de la preparación de la muestra y de la preparación estándar, respectivamente.

Para determinación de % de Citarabina remanente (no inactivado)

$$\% \text{ de Citarabina remanente: } (100 Cs Arm)/Ars$$

Donde:

Cs= Concentración en mg/ml de Citarabina en la preparación del estándar.

Arm= Área bajo la curva del pico de Citarabina en la preparación de la muestra de inactivación.

100= Factor para obtener el resultado en porcentaje.

Ars= Área bajo la curva del pico de Citarabina en la preparación del estándar.

\*Estándar de referencia (E.R.) Citarabina: Secar a una presión de no más de 5 mm de mercurio a 60°C por 3 horas antes de usar. Mantener el contenedor herméticamente cerrado y protegido de la luz.

\*Estándar de referencia (E.R.) Uracilo Arabinosido: No secar antes de usar. Mantener el contenedor herméticamente cerrado y protegido de la luz.



### 1.1 Especificidad

Se realizaron inyecciones individuales del diluyente (agua), blanco (agua, 3.0 ml de hipoclorito de sodio al 5.25%), fase móvil y placebo de Binarin (Clorhidrato de epirubicina). Encontrándose que no tienen el mismo tiempo de retención que el Clorhidrato de epirubicina. La respuesta obtenida en el cromatograma es solamente de la muestra del analito en cuestión.

En la validación del método analítico de este activo se hace referencia que no hay interferencia alguna de algún otro componente con la respuesta de Citarabina

### 1.2 Linearidad

#### a) Linearidad del sistema

Fue evaluada mediante el análisis por triplicado de una curva de inactivación preparada a partir de muestra de producto terminado de **Citarabina** y con 6 puntos correspondientes a las concentraciones de **100 mg Citarabina con 1.0, 2.0, 2.4, 2.6, 2.8 y 3.0 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** equivalentes al **33.33, 66.66, 80.0, 86.66, 93.33 y 100% de inactivación con 3.0 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** llegando finalmente a la concentración normalmente analizada.

Se empleó el método de mínimos cuadrados para determinar los valores de intercepto, pendiente y coeficiente de correlación a partir de los datos de la curva de calibración y utilizando la concentración de las soluciones y las respuestas del sistema de medición.

### 1.3 Exactitud

Fue confirmada al evaluar el porcentaje de inactivación de 10 muestras conteniendo **100 mg de Citarabina con 3.0 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** correspondiente al 100% de inactivación del activo, realizando las diluciones pertinentes para obtener la concentración normalmente analizada.

### 1.4 Precisión

#### a) Repetibilidad del Sistema

Fue evaluada al realizar 10 mediciones de una misma solución muestra a la concentración de **100 mg de Citarabina con 3.0 mL de Hipoclorito de sodio al 5.25%** y calcular el % de desviación estándar relativa (%DER) del porcentaje inactivado obtenido para cada caso.



d) Reproducibilidad

Se evaluó mediante el análisis por triplicado de una misma muestra realizado en dos días diferentes por dos analistas diferentes y utilizando el mismo cromatógrafo de líquidos en ambos casos. De los datos obtenidos (12 resultados individuales) se calculó el %DER.

La muestra utilizada corresponde al Lote 080217 de Novutrax 500 mg de Citarabina/fco de producto terminado.



## 5. Daunorubicina

### Preparación de fase móvil:

Preparar una mezcla filtrada y degasificada de agua:acetonitrilo, (62:38), ajustar con ácido fosfórico a  $\text{pH } 2.2 \pm 0.2$ . La concentración de acetonitrilo puede ser variada para cumplir con los requerimientos de adecuabilidad del sistema y proveer un tiempo de elución adecuado para daunorubicina. Filtrar la solución a través de una membrana de  $1\mu\text{m}$  o de porosidad más fina y degasificar.

### Condiciones cromatográficas:

#### Condiciones cromatográficas:

Equipo:	Cromatógrafo de líquidos Waters <sup>®</sup> .
Longitud de onda:	254 nm
Temperatura de la columna:	TA
Temperatura del automuestreador:	TA
Volumen de inyección:	0.5 $\mu\text{l}$
Velocidad de Flujo:	1.5 mL/min
Columna:	4.6 mm x 30 cm, con empaque L1 Waters <sup>®</sup> . (octadecilsilano químicamente unido a sílica porosa de 5 a 10 $\mu\text{m}$ de diámetro)

Adecuabilidad del sistema: Realizar 6 inyecciones repetidas de la solución Estándar, los parámetros de adecuación son los siguientes:

Parámetro:	Sin especificación:
Precisión	$\text{CV} \leq 2.0\%$
Simetría	$\leq 2.0$
Eficiencia (platos teóricos)	Sin especificación
Resolución	$\geq 2.5$
Tiempos de retención relativos:	0.7 para la Doxorubicina 1.0 para la Daunorubicina

**Procedimiento:** Inyectar por separado volúmenes iguales (cerca de 5  $\mu\text{l}$ ) de la preparación del estándar y de la muestra, registrar los cromatogramas, medir las respuestas de los picos.

### Preparación de la solución de resolución:

- Pese con exactitud 25 mg de Clorhidrato de Doxorubicina.
- Transferirlos a un matraz volumétrico de 100 mL.
- Disolver con la solución estándar y sonicar durante 5 minutos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





- d) Aforar a volumen con la Preparación del estándar.(Conc. aprox. 250 ug/mL de Clorhidrato de Doxorubicina)

*Preparación de la solución de referencia:*

- a) Pesar con exactitud 26 mg de \*E.R. Clorhidrato de Daunorubicina.
- b) Transferirlos a un matraz volumétrico de 100 mL.
- c) Disolver con fase móvil y sonicar durante 5 minutos.
- d) Aforar con fase móvil y mezclar.( Conc. Aprox. 0.25 mg de daunorubicina base/mL).

*Preparación de la muestra:*

- a) Transferir a un matraz volumétrico de 25mL
- b) El contenido de un vial de clorhidrato de daunorubicina con la adición de fase móvil.
- c) Enjuagar el frasco 3 veces con 5 mL de fase móvil
- d) Tomar con pipeta volumétrica 3 mL de la solución anterior.
- e) Adicionarlos a un matraz volumétrico de 10 mL
- f) Aforar con fase móvil y mezclar. (Conc. Aprox. 0.25mg de daunorubicina base/mL).

*Preparación de la referencia para límites de cuantificación (LQ):*

- a) De la solución estándar preparar soluciones como se indica en seguida
- b) Transferir con una pipeta volumétrica, 3.0 mL de la solución anterior
- c) Agregar a un matraz volumétrico de 100 mL
- d) Aforar con fase móvil y mezclar. (Conc. 0.0075 mg/mL de Daunorubicina base;  $7.5 \times 10^{-3}$  ppm)

*Preparación de la referencia para límites de detección (LD):*

- a) De la solución estándar preparar soluciones como se indica en seguida.
- b) Transferir con una pipeta volumétrica 3.0 mL de la solución anterior.
- c) Agregar a un matraz volumétrico de 100 mL
- d) De la solución anterior transferir una alícuota de 1.0 mL con pipeta volumétrica.
- e) Agregar a un matraz volumétrico de 50 mL
- f) Aforar con fase móvil y mezclar. (Conc. 0.00015 mg/ml de Daunorubicina base;  $1.5 \times 10^{-2}$  ppm)

*Preparación de la muestra para determinar la inactivación del activo:*

- a) Disolver el contenido de un frasco con fase móvil
- b) Transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 25 mL
- c) Enjuagar tres veces con 5 mL de fase móvil.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



- d) Adicionar 0.7 mL de solución de Hipoclorito de Sodio al 5.25%.
- e) Agitar vigorosamente.
- f) Diluir al aforo con fase móvil y mezclar.
- g) Transferir con pipeta volumétrica 3.0 mL de esta solución.
- h) Agregar a un matraz volumétrico de 10 mL.
- g) Diluir con fase móvil a volumen y mezclar. (Conc. Aprox. 0.25mg de daunorubicina base/mL).

**Cálculos:**

Para valoración de Daunorubicina base como Producto terminado

$$\text{mg de daunorubicina /frasco} = \frac{(\text{Arm})(\text{Cs})(250)(\text{PP})}{\text{Ars})(\text{Wm})(3)}$$

Donde:

- Arm= Área del pico correspondiente a daunorubicina en la preparación de la muestra.
- Cs= Concentración de la preparación del estándar en mg de daunorubicina/mL.
- Ars= Área del pico correspondiente a daunorubicina en la preparación del estándar.
- Wm= Peso de la muestra en mg.
- PP= Peso promedio del lote analizado en mg.

Para determinación de % de Daunorubicina base remanente (no inactivado)

$$\% \text{ de Daunorubicina remanente: } (100 \text{ Cs Arm})/\text{Ars}$$

Donde:

- Cs= Concentración en mg/mL de Daunorubicina base en la preparación del estándar.
- Arm= Área bajo la curva del pico de Daunorubicina base en la preparación de la muestra de inactivación.
- 100= Factor para obtener el resultado en porcentaje.
- Ars= Área bajo la curva del pico de Citarabina en la preparación del estándar.

\*Estánsar de referencia (E.R.) Clorhidrato de daunorubicina. No secar antes de usar. Mantener en contenedor herméticamente cerrado. Proteger de la luz. Almacenar en lugar frío. Dejar equilibrar a temperatura ambiente antes de abrir.



### 1.1 Especificidad

Se realizaron inyecciones individuales del diluyente (fase móvil), blanco (fase móvil, 0.7 ml de hipoclorito de sodio al 5.25%) y placebo de Runabicon (Daunorubicina base). Encontrándose que no tienen el mismo tiempo de retención que la Daunorubicina base. La respuesta obtenida en el cromatograma es solamente de la muestra del analito en cuestión.

En la validación del método analítico de este activo se hace referencia que no hay interferencia alguna de algún otro componente con la respuesta de la Daunorubicina.

### 1.2 Linearidad

#### a) Linearidad del sistema

Fue evaluada mediante el análisis por triplicado de una curva de inactivación preparada a partir de muestra de producto terminado de **Daunorubicina** y con 5 puntos correspondientes a las concentraciones de **20 mg Daunorubicina con 0.1, 0.2, 0.3, 0.5 y 0.7 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** equivalentes al **14.29, 28.60, 42.86, 71.43 y 100% de inactivación con 0.7 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** llegando finalmente a la concentración normalmente analizada.

Se empleó el método de mínimos cuadrados para determinar los valores de intercepto, pendiente y coeficiente de correlación a partir de los datos de la curva de calibración y utilizando la concentración de las soluciones y las respuestas del sistema de medición.

### 1.3 Exactitud

Fue confirmada al evaluar el porcentaje de inactivación de 10 muestras conteniendo **20 mg de Daunorubicina base con 0.7 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** Correspondiente al 100% de inactivación del activo, realizando las diluciones pertinentes para obtener la concentración normalmente analizada.

### 1.4 Precisión

#### a) Repetibilidad del Sistema

Fue evaluada al realizar 10 mediciones de una misma solución muestra a la concentración de **20 mg de Daunorubicina base con 0.7 mL de Hipoclorito de sodio al 5.25%** y calcular el % de desviación estándar relativa (%DER) del porcentaje inactivado obtenido para cada caso.



e) Reproducibilidad

Se evaluó mediante el análisis por triplicado de una misma muestra realizado en dos días diferentes por dos analistas diferentes y utilizando el mismo cromatógrafo de líquidos en ambos casos. De los datos obtenidos (12 resultados individuales) se calculó el %DER.

La muestra utilizada corresponde al Lote 070203 de Runabicon 20 mg de Daunorubicina base/fco de producto terminado.



## 6. Mitomicina

### Preparación de fase móvil.

Disolver 1.54 g de acetato de amonio en 250 mL de metanol, añadir 5.0 mL de ácido acético 0.83N y agua para hacer 1000 mL y mezclar. Filtrar a través de un filtro de 0.5  $\mu\text{m}$  ó de porosidad fina y degasificar. Hacer ajustes si es necesario.

### Condiciones cromatográficas:

Condiciones cromatográficas:	
Equipo:	Cromatógrafo de líquidos Waters <sup>®</sup> .
Longitud de onda:	365 nm
Temperatura de la columna:	TA
Temperatura del automuestreador:	TA
Volumen de inyección:	10 $\mu\text{l}$
Velocidad de Flujo:	2.0 mL/min
Columna:	4 mm X 30 cm conteniendo empaque L11 Waters <sup>®</sup> (grupos fenil unido químicamente a partículas de sílica porosa de 5 a 10 $\mu\text{m}$ de diámetro).

Adecuabilidad del sistema: Realizar 6 inyecciones repetidas de la solución Estándar, los parámetros de adecuación son los siguientes:

Parámetro:	Sin especificación:
Precisión	CV $\leq$ 2.0%
Simetría	$\leq$ 1.3
Eficiencia (platos teóricos)	Sin especificación
Resolución	$\geq$ 1.8
Tiempos de retención relativos:	1.0 para la Mitomicina 1.4 para la 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído.

*Procedimiento:* [NOTA: Usar las áreas de los picos donde las respuestas del pico son indicadas.] Inyectar por separado volúmenes iguales (cerca de 10  $\mu\text{l}$ ) de la preparación estándar y de la preparación de la muestra al cromatógrafo, registrar los cromatogramas y medir la respuesta para los picos principales

### Preparación de la solución de resolución:

- Pese con exactitud 5 mg de \*E.R. Mitomicina.
- Pesar con exactitud 75 mg de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído
- Transfiera ambas referencias a un matraz volumétrico de 10 mL
- Disolver y sonicar 5 minutos.
- Llevar al volumen con N,N-dimetilacetamida.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



- f) Mezclar. (Conc. aprox. 0.5 mg y 7.5 mg/mL, respectivamente)

*Preparación de la referencia:*

- a) Pesar 5 mg exactamente pesada de \*E.R. Mitomicina cuantitativamente
- b) Transferir a un matraz volumétrico de 10 mL
- c) Disolver con 5 ml de N,N-dimetilacetamida
- d) Sonicar durante 5 minutos
- e) Aforar con el mismo diluyente y mezclar. (Conc. Aprox. 0.5 mg de Mitomicina/mL).

*Preparación de la muestra:*

- a) Agregar 10 mL exactamente medidos de N, N-dimetilacetamida a un frasco muestra y disuelva. (Conc. 0.5 mg de mitomicina por mL).

NOTA : Agitar vigorosamente la muestra hasta disolución completa, aproximadamente 25 minutos, antes de comenzar el análisis verificando bajo condiciones adecuadas la dilución total.

*Preparación de la referencia para límites de cuantificación (LQ):*

- a) De la solución estándar preparar soluciones como se indica en seguida
- b) Transferir con una pipeta volumétrica, 5.0 mL de la solución anterior
- c) Agregar a un matraz volumétrico de 100 mL.
- b) Transferir con una pipeta volumétrica, 1.0 mL de la solución anterior.
- c) Agregar a un matraz volumétrico de 50 mL.
- e) Aforar con fase móvil y mezclar. (Conc. 0.0005 mg de Mitomicina/mL;  $50 \times 10^{-2}$  ppm)

*Preparación de la referencia para límites de detección (LD):*

- a) De la solución estándar preparar soluciones como se indica en seguida.
- b) Transferir con una pipeta volumétrica 5.0 mL de la solución anterior.
- c) Agregar a un matraz volumétrico de 100 mL.
- d) De la solución anterior transferir una alícuota de 1.0 mL con pipeta volumétrica.
- e) Agregar a un matraz volumétrico de 50 mL
- f) De la solución anterior transferir una alícuota de 3.0 mL con pipeta volumétrica.
- g) Agregar a un matraz volumétrico de 50 mL
- h) Aforar con fase móvil y mezclar. (Conc. 0.000030 mg de Mitomicina/mL;  $30 \times 10^{-3}$  ppm)

*Preparación de la muestra para determinar la inactivación del activo:*

- a) Disolver el contenido de 4 frascos con 2 mL de N,N-dimetilacetamida cada uno. (Equivalente a 20 mg aprox).
- b) Transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 25 mL.
- c) Enjuagar los frascos una vez más con 2 mL del mismo solvente.



- d) Adicionar 1.6 mL de solución de Hipoclorito de Sodio al 5.25%.
- e) Agitar vigorosamente.
- f) Diluir al aforo con N,N-dimetilacetamida.
- g) Transferir con pipeta volumétrica 3.0 mL de esta solución.
- j) Agregar a un matraz volumétrico de 5 mL
- h) Diluir con el mismo diluyente a volumen y mezclar. (Conc. Aprox. 0.48 mg de Mitomicina/mL).

**Cálculos:**

Para valoración de Mitomicina como Producto terminado

$$\text{mg de Mitomicina / frasco} = (Cs * Pur * Arm * FD) / (Ars * Cm)$$

Donde:

- Cs = Concentración, en mg/ml, de \*E.R. Mitomicina de la preparación del estándar.
- Pur = Potencia del \*E.R. Mitomicina, en µg/mg.
- Cm = Concentración en mg/mL de Mitomicina en la preparación de la muestra, en base a la cantidad marbetada y las diluciones hechas.
- Arm y Ars = Son los picos de respuesta obtenidos para la preparación de la muestra y preparación estándar respectivamente.
- FD = Factor de dilución

Para determinación de % de Mitomicina remanente (no inactivado)

$$\% \text{ de Mitomicina remanente: } (100 Cs Arm) / Ars$$

Donde:

- Cs = Concentración en mg/mL de Mitomicina base en la preparación del estándar.
- Arm = Área bajo la curva del pico de Mitomicina base en la preparación de la muestra de inactivación.
- 100 = Factor para obtener el resultado en porcentaje.
- Ars = Área bajo la curva del pico de Mitomicina en la preparación del estándar.

\*Estándar de referencia (E.R.) Mitomicina: No secar. Guarde en recipiente pequeño, protegido de la luz y en lugar frío.



### 1.1 Especificidad

Se realizaron inyecciones individuales del diluyente (fase móvil), blanco (fase móvil, 0.7 mL de hipoclorito de sodio al 5.25%) y placebo de Runabicon (Daunorubicina base). Encontrándose que no tienen el mismo tiempo de retención que la Daunorubicina base. La respuesta obtenida en el cromatograma es solamente de la muestra del analito en cuestión.

En la validación del método analítico de este activo se hace referencia que no hay interferencia alguna de algún otro componente con la respuesta de la Daunorubicina.

### 1.2 Linearidad

#### a) Linearidad del sistema

Fue evaluada mediante el análisis por triplicado de una curva de inactivación preparada a partir de muestra de producto terminado de **20 mg Mitomicina** y con 6 puntos correspondientes a las concentraciones de **20 mg Mitomicina con 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4 y 1.6 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** equivalentes al **37.5, 50.0, 62.5, 75.0, 87.5 y 100% de inactivación con 1.6 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** llegando finalmente a la concentración normalmente analizada.

Se empleó el método de mínimos cuadrados para determinar los valores de intercepto, pendiente y coeficiente de correlación a partir de los datos de la curva de calibración y utilizando la concentración de las soluciones y las respuestas del sistema de medición.

### 1.3 Exactitud

Fue confirmada al evaluar el porcentaje de inactivación de 10 muestras conteniendo **20 mg de Mitomicina con 1.6 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** correspondiente al 100% de inactivación del activo, realizando las diluciones pertinentes para obtener la concentración normalmente analizada.

### 1.4 Precisión

#### a) Repetibilidad del Sistema

Fue evaluada al realizar 10 mediciones de una misma solución muestra a la concentración de **20 mg de Mitomicina con 1.6 mL de Hipoclorito de sodio al 5.25%** y calcular el % de desviación estándar relativa (%DER) del porcentaje inactivado obtenido para cada caso.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





f) Reproducibilidad

Se evaluó mediante el análisis por triplicado de una misma muestra realizado en dos días diferentes por dos analistas diferentes y utilizando el mismo cromatógrafo de líquidos en ambos casos. De los datos obtenidos (12 resultados individuales) se calculó el %DER.

La muestra utilizada corresponde al Lote 110251 de Mixandex 5.0 mg de Mitomicina/fco de producto terminado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 7. Carboplatino

### Preparación de la fase móvil:

Filtrar y degasificar una mezcla preparada de acetonitrilo y agua (87:13). Hacer ajustes si es necesario.

### Condiciones cromatográficas:

#### Condiciones cromatográficas:

Equipo:	Cromatógrafo de líquidos. Waters <sup>®</sup> .
Longitud de onda:	230 nm
Temperatura de la columna:	TA
Temperatura del automuestreador:	TA
Volumen de inyección:	10 µl
Velocidad de Flujo:	2,0 ml/min
Columna:	4,0 mm X 30 cm que contenga empaque L8 Waters <sup>®</sup> . (capa esencialmente monomolecular de aminopropilsilano unida químicamente en su totalidad a un soporte de sílica gel porosa de 10 µm de diámetro)

Adecuabilidad del sistema: Realizar 6 inyecciones repetidas de la solución Estándar, los parámetros de adecuación son los siguientes:

Parámetro	Especificación
Factor de Capacidad	$\geq 3.0$
Precisión	$\%CV \leq 1.2$
Simetría (Coleo)	$\leq 2.5$
Eficiencia (Platos teóricos)	$\geq 2500$

**Procedimiento:** Inyectar por separado volúmenes iguales (cerca de 10 µl) de la preparación de la muestra y de la preparación estándar en el cromatógrafo, registrar los cromatogramas y medir la respuesta para los picos mayores.

### Preparación de la referencia:

- Pesar con exactitud 10 mg de \*E.R. Carboplatino.
- Transferirlo a un matraz volumétrico de 10 mL.
- Disolver con agua y sonicar por 5 minutos.
- Aforar con agua y mezclar. (Conc. Aprox. 1 mg de Carboplatino/ml).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



*Preparación de la muestra:*

- a) Disolver el contenido de un frasco muestra con 10.0 agua.
- b) Transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 25 mL
- c) Enjuagar dos veces con 3 mL de agua.
- d) Adicionar a la muestra 5 mL de Hipoclorito de sodio al 5.25%
- e) Diluir y aforar con agua y mezclar.
- f) Tomar una alícuota exactamente medida de 4 mL
- g) Transferir a un matraz volumétrico de 25 mL
- h) Diluir y aforar con agua. (Conc. Aprox. 0.96 mg de Carboplatino/mL).

*Cálculos:*

Para valoración de Carboplatino como Producto terminado.

$$\text{mg de Carboplatino / frasco} = (Cs * Arm * 150 * pp) / (Ars * Wm)$$

donde:

- Cs = Concentración, en mg/mL, del \*E.R. carboplatino en la preparación estándar.
- Arm y Ars = Respuesta de los picos obtenidos de la preparación de la muestra y la preparación estándar, respectivamente.
- pp = Peso promedio del lote analizado, en mg.
- Wm = Peso del contenido del frasco muestra, en mg.

Para determinación de % de Carboplatino remanente (no inactivado).

$$\% \text{ de Carboplatino remanente: } (100 Cs Arm) / Ars$$

Donde:

- Cs= Concentración en mg/ml de Carboplatino base en la preparación del estándar.
- Arm= Área bajo la curva del pico de Carboplatino base en la preparación de la muestra de inactivación.
- 100= Factor para obtener el resultado en porcentaje.
- Ars= Área bajo la curva del pico de Carboplatino en la preparación del estándar.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### 1.1 Especificidad

Se realizaron inyecciones individuales del diluyente (Agua), blanco (agua HPLC, 5.0 ml de hipoclorito de sodio al 5.25%) y placebo de Boplatex (Carboplatino). Encontrándose que no tienen el mismo tiempo de retención que el Carboplatino. La respuesta obtenida en el cromatograma es solamente de la muestra del analito en cuestión.

En la validación del método analítico de este activo se hace referencia que no hay interferencia alguna de algún otro componente con la respuesta de la Daunorubicina.

### 1.2 Linearidad

#### a) Linearidad del sistema

Fue evaluada mediante el análisis por triplicado de una curva de inactivación preparada a partir de muestra de producto terminado de **Carboplatino** y con 5 puntos correspondientes a las concentraciones de **150 mg Carboplatino con 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 y 5.0 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** equivalentes al **20.0, 40.0, 60.0, 80.0 y 100% de inactivación con 5.0 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** llegando finalmente a la concentración normalmente analizada.

Se empleó el método de mínimos cuadrados para determinar los valores de intercepto, pendiente y coeficiente de correlación a partir de los datos de la curva de calibración y utilizando la concentración de las soluciones y las respuestas del sistema de medición.

### 1.3 Exactitud

Fue confirmada al evaluar el porcentaje de inactivación de 10 muestras conteniendo **150 mg Carboplatino con 5.0 mL de Hipoclorito de Sodio al 5.25%** correspondiente al 100% de inactivación del activo, realizando las diluciones pertinentes para obtener la concentración normalmente analizada.

### 1.4 Precisión

#### a) Repetibilidad del Sistema

Fue evaluada al realizar 10 mediciones de una misma solución muestra a la concentración de **150 mg de Carboplatino con 5.0 mL de Hipoclorito de sodio al 5.25%** y calcular el % de desviación estándar relativa (%DER) del porcentaje inactivado obtenido para cada caso.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



g) Reproducibilidad

Se evaluó mediante el análisis por triplicado de una misma muestra realizado en dos días diferentes por dos analistas diferentes y utilizando el mismo cromatógrafo de líquidos en ambos casos. De los datos obtenidos (12 resultados individuales) se calculó el %DER.

La muestra utilizada corresponde al Lote Des-001 de Boplatex 150 mg de Carboplatino/fco de producto terminado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## IX. EQUIPOS Y REACTIVOS.

## Equipos:

Equipo	Marca	Modelo
Modulo de separacion cromatografica HPLC	Waters	2690
Detector con fotoarreglo de diodos	Waters	996
Modulo de separacion cromatografica HPLC	Waters	2487
Detector UV/Vis	Waters	700
Balanza analitica	Sartorius	BP221S
Balanza analitica	Sartorius	M-1702

## Reactivos:

Insumo	Marca	Lote
N, N-Dimetilacetamida	Avocado	A8250-A
Acido fosforico	J T Baker	M46C52
Agua HPLC	Merck KgaH	39342
Fosfato dibasico de sodio	Mallinckrodt	7917KJGP
Propilparabeno grado Reactivo analitico	Sigma	18H1121
Etilparabeno	Sigma	97h346?
Acetato de amonio	Mallinckrodt	
Acetato de sodio anhidro	Mallinckrodt	7917KJGP
Fosfato monobasico de sodio	Spetrum Chemical Mfg Corp	1E278
Acido acetico grado reactivo	J T Baker	9508-05
3-etoxi-4-hidroxi benzaldehido	J T Baker	7917KJGP
Fosfato dibasico de sodio	Mallinckordt	7917KJGP
Agua grado HPLC	Merck KgaH	39342
Acetonitrilo grado HPLC	Merck KgaH	56894
N N-Dimetil acetamida	T.J Baker	
Metanol	Merck KgaH	39337
Hipoclorito de Sodio al 5.25% LASS-O Bleach	Biocleaner Enterprice S.A. de C V	LASS-O27799
Muestras de Ofoxel 300 mg/cco	PISA	120266

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Estándares primarios y secundarios:**

Estándar	Proveedor/fabricante	Lote	Potencia %
Paclitaxel referencia secundaria	Dabur research Foundation	1CP0184	98.23
Ciclofosfamida monohidratada referencia secundaria	Fermion Orion	0KP9543	92.15
Daunorubicina Clorhidrato referencia secundaria	Amphar B V.	1LP1228	90.16
Epirubicina Clorhidrato referencia secundaria	Amphar B V.	1LP1079	96.68
Mitomicina Clorhidrato referencia secundaria	Amphar B V.	1BP0086	99.69
Carboplatino referencia secundaria	Amphar B V.	0JP9383	99.98
Citarabina referencia secundaria	Amphar B V.	9JP7604	99.46
Doxorubicina Clorhidrato referencia secundaria	USP	K	100
Uracilo arabinosido	USP	G	100

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## X. RESULTADOS

## 1. CICLOFOSFAMIDA

Parametro Evaluado	Criterio de Aceptación	Valor experimental
Linealidad del Sistema Coeficiente de Determinacion Coeficiente de Correlacion Coeficiente de Variacion	$R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 1.5 \%$	$R = 0.98849$ $R^2 = 0.97710$ $C.V. = 0.$
Precision del Sistema Coeficiente de Variación	$CV \leq 1.5 \%$	$CV = 0.0 \%$
Linealidad del Metodo Pendiente Ordenada al origen o intercepto Coeficiente de Determinacion Coeficiente de Correlacion Coeficiente de Variacion	Aprox 1 Aprox 0 $R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 3.0 \%$	Estos resultados no aplican para la inactivacion del Ciclofosfamida
Exactitud y repetibilidad al 100% Promedio de recobro Coeficiente de Variacion	97 - 103 % $CV \leq 3.0 \%$	100% inactivado $C.V. = 0. \%$
Precision (reproducibilidad) Coeficiente de Variacion total	$CV \leq 3.0 \%$	$C.V. = 0.0 \%$
La "F" experimental de analisis de varianza no sera mayor que la "F" de tablas con un 95 % de seguridad	F tablas Analistas: 38.51 Dias: 6.06	No se puede determinar ya que se obtiene un 100% inactivado, equivalente a un 0.0% de activo

*Limites de detección y cuantificación.*

## 1. Ciclofosfamida:

Limite de detección de trazas de ciclofosfamida		6 ppm
% RSD	$< \sigma = 2.0 \%$	0.5%
Limite de cuantificación		50 ppm
%RSD	$< \sigma = 2.0 \%$	1.8%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



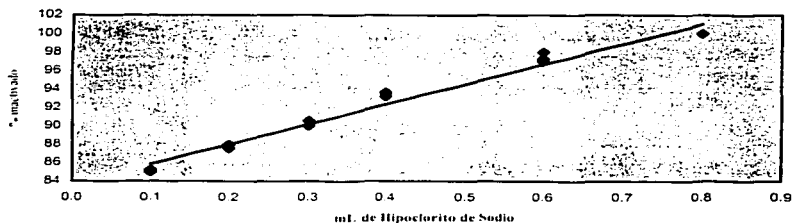


## CURVA DE INACTIVACIÓN DE CICLOFOSFAMIDA

## LINEARIDAD DEL SISTEMA

	MUESTRA	X	Y
CURVA No. 1	1	0.10	85.25800
	2	0.20	87.98780
	3	0.30	90.01250
	4	0.40	93.56180
	5	0.60	97.25120
	6	0.80	100.00000
CURVA No. 2	7	0.10	85.03056
	8	0.20	87.58980
	9	0.30	90.52450
	10	0.40	93.65230
	11	0.60	97.00120
	12	0.80	100.00000
CURVA No. 3	13	0.10	85.02595
	14	0.20	88.00548
	15	0.30	89.99890
	16	0.40	93.19580
	17	0.60	98.00000
	18	0.80	100.00000
SUMA		7.20	1662.09579
MEDIA		0.40	92.33866

Linealidad del Sistema

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 2. PACLITAXEL

Parametro Evaluado	Criterio de Aceptación	Valor experimental
Linealidad del Sistema Coeficiente de Determinación Coeficiente de Correlación Coeficiente de Variación	$R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 1.5 \%$	$R = 0.98399$ $R^2 = 0.96824$ $C.V. = 0.$
Precisión del Sistema Coeficiente de Variación	$CV \leq 1.5 \%$	$CV = 0.0\%$
Linealidad del Metodo Pendiente Ordenada al origen o intercepto Coeficiente de Determinación Coeficiente de Correlación Coeficiente de Variación	Aprox. 1 Aprox. 0 $R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 3.0 \%$	Estos resultados no aplican para la inactivación del Paclitaxel.
Exactitud y repetibilidad al 100% Promedio de recobro Coeficiente de Variación	97 - 103 % $CV \leq 3.0 \%$	100% inactivado $C.V. = 0.0\%$
Precisión (reproducibilidad) Coeficiente de Variación total	$CV \leq 3.0 \%$	$C.V. = 0.0 \%$
La "F" experimental de análisis de varianza no será mayor que la "F" de tablas con un 95 % de seguridad	Analistas: 38.51 Días: 6.06	F tablas No se puede determinar ya que se obtiene un 100% inactivado, equivalente a un 0.0% de activo

*Limites de detección y cuantificación.*

## 2. Paclitaxel:

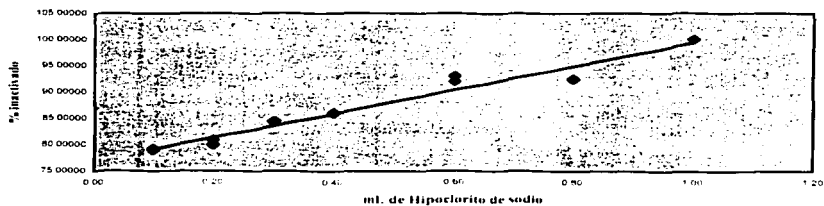
Limite de detección de trazas de Paclitaxel		8 ppm
% RSD	$< \delta = 2.0\%$	0.9%
Limite de cuantificación		28 ppm
%RSD	$< \delta = 2.0\%$	1.5%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

CURVA DE INACTIVACION DEL PACLITAXEL  
LINEARIDAD DEL SISTEMA

	MUESTRA	X	Y
CURVA No. 1	1	0.10	79.32100
	2	0.20	80.06000
	3	0.30	84.52000
	4	0.40	86.09000
	5	0.60	92.00000
	6	0.80	92.45000
	7	1.00	100.00000
CURVA No. 2	8	0.10	78.99850
	9	0.20	81.02500
	10	0.30	84.53000
	11	0.40	86.00000
	12	0.60	91.98950
	13	0.80	92.51000
	14	1.00	100.00000
CURVA No. 3	15	0.10	79.01000
	16	0.20	80.01000
	17	0.30	84.50300
	18	0.40	86.20120
	19	0.60	93.02502
	20	0.80	92.48200
	21	1.00	100.00000
SUMA		10.20	1844.72222
MEDIA		0.49	87.84392

Linealidad del sistema

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 3. DAUNORUBICINA

Parametro Evaluado	Criterio de Aceptación	Valor experimental
Linealidad del Sistema Coeficiente de Determinación Coeficiente de Correlación Coeficiente de Variación	$R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 1.5\%$	$R = 0.82963$ $R^2 = 0.68829$ $C.V. = 0$
Precisión del Sistema Coeficiente de Variación	$CV \leq 1.5\%$	$CV = 0.0\%$
Linealidad del Metodo Pendiente Ordenada al origen o intercepto Coeficiente de Determinación Coeficiente de Correlación Coeficiente de Variación	Aprox. 1 Aprox. 0 $R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 3.0\%$	Estos resultados no aplican para la inactivación del Paclitaxel.
Exactitud y repetibilidad al 100% Promedio de recobro Coeficiente de Variación	97 - 103 % $CV \leq 3.0\%$	100% inactivado $C.V. = 0.0\%$
Precisión (reproducibilidad) Coeficiente de Variación total	$CV \leq 3.0\%$	$C.V. = 0.0\%$
La "F" experimental de analisis de varianza no sera mayor que la "F" de tablas con un 95 % de seguridad	F tablas Analistas: 38.51 Dias: 6.06	No se puede determinar ya que se obtiene un 100% inactivado, equivalente a un 0.0% de activo

Limites de detección y cuantificación.

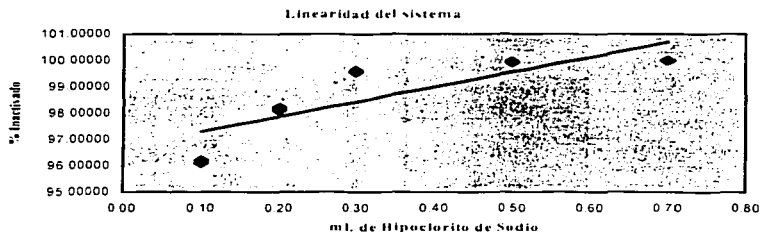
## 3. Daunorubicina

Limite de detección de trazas de Paclitaxel		0.015 ppm
% RSD	$< \delta = 2.0\%$	1.0 %
Limite de cuantificación		0.075 ppm
%RSD	$< \delta = 2.0\%$	1.6 %

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

CURVA DE INACTIVACION DE DAUNORUBICINA  
LINEARIDAD DEL SISTEMA

	MUESTRA	X	Y
CURVA No 1	1	0.10	96.19230
	2	0.20	98.12420
	3	0.30	99.58950
	4	0.50	99.95860
	5	0.70	100.00000
CURVA No 2	6	0.10	96.09870
	7	0.20	98.09980
	8	0.30	99.63495
	9	0.50	99.93330
	10	0.70	100.00000
CURVA No 3	11	0.10	96.20093
	12	0.20	98.21001
	13	0.30	99.55891
	14	0.50	99.92033
	15	0.70	100.00000
SUMA		5.40	1481.52153
MEDIA		0.36	98.76810

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 4. CARBOPLATINO

Parametro Evaluado	Criterio de Aceptación	Valor experimental
Linealidad del Sistema Coeficiente de Determinación Coeficiente de Correlación Coeficiente de Variación	$R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 1.5 \%$	$R = 0.91318$ $R^2 = 0.90855$ $C.V. = 0.$
Precisión del Sistema Coeficiente de Variación	$CV \leq 1.5 \%$	$CV = 0.0\%$
Linealidad del Metodo Pendiente Ordenada al origen o intercepto Coeficiente de Determinación Coeficiente de Correlación Coeficiente de Variación	Aprox. 1 Aprox. 0 $R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 3.0 \%$	Estos resultados no aplican para la inactivación del Paclitaxel.
Exactitud y repetibilidad al 100% Promedio de recobro Coeficiente de Variación	97 – 103 % $CV \leq 3.0 \%$	100% inactivado $C.V. = 0.0 \%$
Precisión (reproducibilidad) Coeficiente de Variación total	$CV \leq 3.0 \%$	$C.V. = 0.0 \%$
La "F" experimental de análisis de varianza no será mayor que la "F" de tablas con un 95 % de seguridad	F tablas Análisis: 38.51 Días: 6.06	No se puede determinar ya que se obtiene un 100% inactivado, equivalente a un 0.0% de activo

Limites de detección y cuantificación.

## 4. Carboplatino

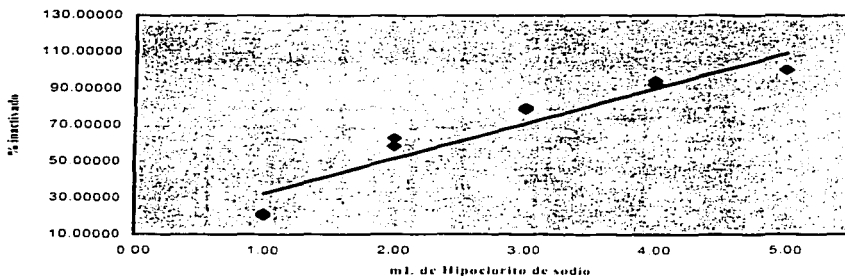
Limite de detección de trazas de Paclitaxel		0.01 ppm
% RSD	$< \delta = 2.0\%$	0.3%
Limite de cuantificación		0.1 ppm
%RSD	$< \delta = 2.0\%$	0.9 %

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

CURVA DE INACTIVACION DE CARBOPLATINO  
LINEARIDAD DEL SISTEMA

MUESTRA	X	Y
CURVA No 1	1	21.60100
	2	58.51100
	3	79.49900
	4	93.92780
	5	100.00000
CURVA No 2	6	20.50120
	7	62.87000
	8	78.53500
	9	92.10000
	10	100.00000
CURVA No 3	11	21.25800
	12	58.39000
	13	79.50000
	14	93.94400
	15	100.00000
SUMA	45.00	1060.63700
MEDIA	3.00	70.70913

Linealidad del sistema

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 5. MITOMICINA

Parametro Evaluado	Criterio de Aceptación	Valor experimental
Linealidad del Sistema Coeficiente de Determinación Coeficiente de Correlación Coeficiente de Variación	$R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 1.5 \%$	$R = 0.95761$ $R^2 = 0.91702$ $CV = 0$
Precisión del Sistema Coeficiente de Variación	$CV \leq 1.5 \%$	$CV = 0.0 \%$
Linealidad del Metodo Pendiente Ordenada al origen o intercepto Coeficiente de Determinación Coeficiente de Correlación Coeficiente de Variación	Aprox. 1 Aprox. 0 $R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 3.0 \%$	Estos resultados no aplican para la inactivación del Paclitaxel.
Exactitud y repetibilidad al 100% Promedio de recobro Coeficiente de Variación	97 – 103 % $CV \leq 3.0 \%$	100% inactivado $CV = 0.0 \%$
Precisión (reproducibilidad) Coeficiente de Variación total	$CV \leq 3.0 \%$	$CV = 0.0 \%$
La "F" experimental de analisis de varianza no sera mayor que la "F" de tablas con un 95 % de seguridad	F tablas Analistas: 38.51 Dias: 6.06	No se puede determinar ya que se obtiene un 100% inactivado, equivalente a un 0.0% de activo

*Limites de detección y cuantificación.*

## 5. Mitomicina

Limite de detección de trazas de Paclitaxel		0.03 ppm
% RSD	$< \hat{\sigma} = 2.0 \%$	1.2 %
Limite de cuantificación		0.5 ppm
%RSD	$< \hat{\sigma} = 2.0 \%$	1.0 %

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

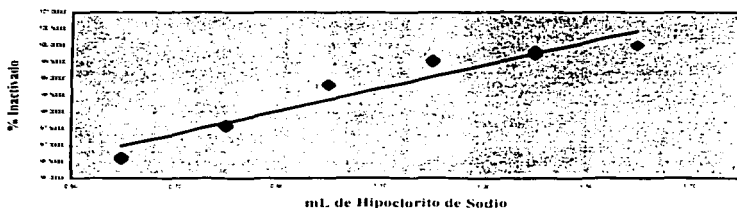




CURVA DE INACTIVACION DE MITOMICINA  
LINEARIDAD DEL SISTEMA

	MUESTRA	X	Y
CURVA No 1	1	0.60	96.65000
	2	0.80	97.58000
	3	1.00	98.82000
	4	1.20	99.54000
	5	1.40	99.73000
	6	1.60	100.00000
CURVA No 2	7	0.60	96.58000
	8	0.80	97.61000
	9	1.00	98.79200
	10	1.20	99.48900
	11	1.40	99.70000
	12	1.60	100.00000
CURVA No 3	13	0.60	96.63000
	14	0.80	97.55000
	15	1.00	98.80500
	16	1.20	99.55000
	17	1.40	99.81900
	18	1.60	100.00000
SUMA		19.80	1776.84500
MEDIA		1.10	98.71361

Linealidad del sistema



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 6. CITARABINA

Parametro Evaluado	Criterio de Aceptación	Valor experimental
Linealidad del Sistema Coeficiente de Determinación Coeficiente de Correlación Coeficiente de Variación	$R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 1.5 \%$	$R = 0.98291$ $R^2 = 0.96811$ $C.V. = 0$
Precisión del Sistema Coeficiente de Variación	$CV \leq 1.5 \%$	$CV = 0.0\%$
Linealidad del Metodo Pendiente Ordenada al origen o intercepto Coeficiente de Determinación Coeficiente de Correlación Coeficiente de Variación	Aprox. 1 Aprox. 0 $R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 3.0 \%$	Estos resultados no aplican para la inactivación del Paclitaxel.
Exactitud y repetibilidad al 100% Promedio de recobro Coeficiente de Variación	97 - 103 % $CV \leq 3.0 \%$	100% inactivado $C.V. = 0.0 \%$
Precisión (reproducibilidad) Coeficiente de Variación total	$CV \leq 3.0 \%$	$C.V. = 0.0 \%$
La "F" experimental de analisis de varianza no sera mayor que la "F" de tablas con un 95 % de seguridad	F tablas Analistas: 38.51 Dias: 6.06	No se puede determinar ya que se obtiene un 100% inactivado, equivalente a un 0.0% de activo

*Limites de detección y cuantificación.*

## 6. Citarabina

Limite de detección de trazas de Paclitaxel		0.006 ppm
% RSD	$< \hat{=} 2.0\%$	1.7 %
Limite de cuantificación		0.08 ppm
%RSD	$< \hat{=} 2.0\%$	1.9 %

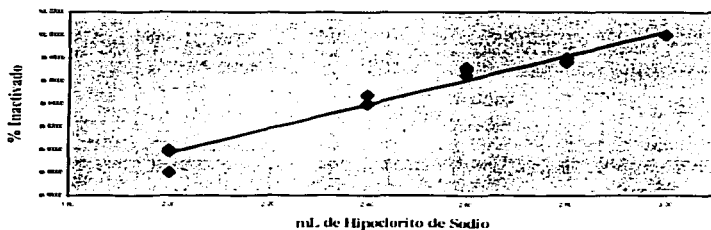
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



CURVA DE INACTIVACION DE CITARABINA  
LINEARIDAD DEL SISTEMA

	MUESTRA	X	Y
CURVA No 1	1	2.00	99.90000
	2	2.40	99.94000
	3	2.60	99.97000
	4	2.80	99.98000
	5	3.00	100.00000
CURVA No 2	6	2.00	99.88000
	7	2.40	99.94000
	8	2.60	99.96500
	9	2.80	99.97600
	10	3.00	100.00000
CURVA No 3	11	2.00	99.89800
	12	2.40	99.94800
	13	2.60	99.97200
	14	2.80	99.97700
	15	3.00	100.00000
SUMA		38.40	1499.34600
MEDIA		2.56	99.95640

Linealidad del sistema



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 7. EPIRUBICINA

Parametro Evaluado	Criterio de Aceptación	Valor experimental
Linealidad del Sistema Coeficiente de Determinación Coeficiente de Correlación Coeficiente de Variación	$R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 1.5 \%$	$R = 0.98399$ $R^2 = 0.96824$ $C.V. = 0$
Precisión del Sistema Coeficiente de Variación	$CV \leq 1.5 \%$	$CV = 0.0 \%$
Linealidad del Metodo Pendiente Ordenada al origen o intercepto Coeficiente de Determinación Coeficiente de Correlación Coeficiente de Variación	Aprox. 1 Aprox. 0 $R > 0.99$ $R^2 > 0.999$ $CV \leq 3.0 \%$	Estos resultados no aplican para la inactivación del Paclitaxel.
Exactitud y repetibilidad al 100% Promedio de recobro Coeficiente de Variación	97 – 103 % $CV \leq 3.0 \%$	100% inactivado $C.V. = 0 \%$
Precisión (reproducibilidad) Coeficiente de Variación total	$CV \leq 3.0 \%$	$C.V. = 0.0 \%$
La "F" experimental de análisis de varianza no será mayor que la "F" de tablas con un 95 % de seguridad	Analistas: 38.51 Días: 6.06	F tablas No se puede determinar ya que se obtiene un 100% inactivado, equivalente a un 0.0% de activo

Limites de detección y cuantificación.

## 7. Epirubicina

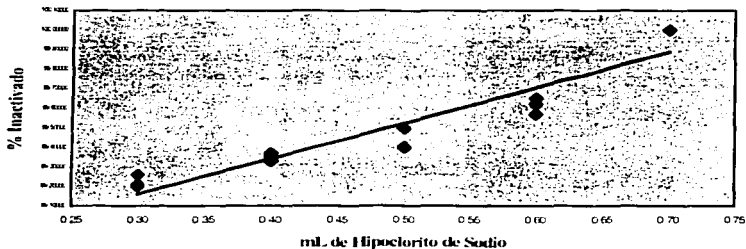
Limite de detección de trazas de Paclitaxel		0.16 ppm
% RSD	$< \delta = 2.0 \%$	0.7 %
Limite de cuantificación		0.32 ppm
%RSD	$< \delta = 2.0 \%$	1.3 %

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

CURVA DE INACTIVACION DE EPIRUBICINA CLORHIDRATO  
LINEARIDAD DEL SISTEMA

	MUESTRA	X	Y
CURVA No. 1	1	0.30	99.20000
	2	0.40	99.37000
	3	0.50	99.40000
	4	0.60	99.57000
	5	0.70	100.00000
CURVA No. 2	6	0.30	99.21000
	7	0.40	99.33000
	8	0.50	99.50000
	9	0.60	99.65000
	10	0.70	100.00000
CURVA No. 3	11	0.30	99.26000
	12	0.40	99.35000
	13	0.50	99.40500
	14	0.60	99.62000
	15	0.70	100.00000
SUMA		7.50	1492.86500
MEDIA		0.50	99.52433

## Linealidad del sistema

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 8. Trazas.

Para corroborar la efectiva inactivación de los productos antineoplásicos que se estudiaron, se determinaron las trazas para cada uno de ellos con tres lotes consecutivos que se fabricaron.

Las trazas fueron muestreadas en los puntos donde se puede tener mayor probabilidad de contaminación para el personal que labora en el área controlada.

Los puntos de muestreo fueron los siguientes:

1. Puerta de entrada al área de oncológicos (antineoplásicos).
2. Piso del pasillo que comunica salida de vestidores, entrada al laboratorio de Control de Calidad y la entrada al área de oncológicos.
3. Manija de puerta de entrada al Laboratorio de Control de Calidad.
4. Manija de puerta de entrada del pasillo a los vestidores de Caballeros.
5. Manija de puerta de entrada del pasillo a los vestidores de Damas.
6. Puerta de salida del área controlada, de los vestidores hacia el patio de la planta.
7. Agua del Cárcamo.
8. Balanza analítica del laboratorio de Control de Calidad.
9. Guantes de seguridad (de nitrilo) utilizados por el analista.
10. Bata impermeable de seguridad utilizada por el analista.
11. Piso del laboratorio de Control de Calidad.
12. Matrices volumétricos utilizados en la preparación de estándar y la muestra.
13. Teclado y ratón de la computadora del HPLC utilizado para el análisis.

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



*Determinación de trazas de diferentes productos antineoplásicos después de preparación y análisis.*

Ciclofosfamida	Lote 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clorhidrato de Epirubicina	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paclitaxel	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Daunorubicina	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mitomicina	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Citarabina	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carboplatino	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ Indican trazas positivas.

- Indica ausencia de trazas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## XI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como se observa en la curva de inactivación o linealidad del sistema; no se obtiene un coeficiente de correlación  $>$  a 0.98 o cercano a 1, el cual es el criterio de aceptación para este parámetro en la validación de métodos analíticos. Pero es muy importante señalar y hacer incapie que en el presente estudio tiene como objetivo principal comprobar la inactivación al 100% de los diferentes productos antineoplásicos que se probaron, con hipoclorito de sodio al 5.25%.

Por otra parte quiero resaltar que tampoco se llevó a cabo la validación de los métodos analíticos utilizados en el presente estudio ya que partimos ya sea de métodos validados u oficiales (estos no requieren ser validados); los cuales son utilizados actualmente para la cuantificación de cada uno de los activos antineoplásicos. Por lo que una validación de método no aplica para este fin.

Cabe señalar que debido a que se trabaja con condiciones remanentes y/o trazas de activo menores a 0.1% el nivel de ruido que se presente nos ocasiona variaciones en los resultados de la curva de inactivación los cuales aparentemente están fuera de especificación, pero se eliminan aquella inyecciones que nos refieren este problema. Por otra parte no se está tomando en cuenta todas aquellas respuestas que se encuentren por debajo de los límites de detección y cuantificación.

Con el presente estudio se asegura y evalúa la efectiva inactivación al 100% de los diferentes productos antineoplásicos evaluados con hipoclorito de sodio al 5.25%, se puede observar que la inactivación de éstos es proporcional a la cantidad de Hipoclorito de sodio al 5.25% adicionado pero no se obtiene una repuesta lineal con respecto a la cantidad de inactivante adicionado contra el % inactivado esto se puede deber a que no conocemos y no se investigo la estequiometria de la reacción de inactivación para cada caso en particular. Por que aparentemente y por la evidencia que nos muestran los cromatogramas de cada evaluación, se pierde el activo y no se observan picos adicionales en el cromatograma que pudieran presumir de una posible degradación a otros activos. Por los general el ruido que muestra el frente de solvente se debe a la respuesta de los blancos (Hipoclorito de sodio y diluyente y/o fase móvil).

De acuerdo a los resultados de repetibilidad, exactitud y reproducibilidad se puede observar que en todos los casos se presente un 100% inactivado, lo que explica que se obtenga un 0.0% de coeficiente de variación.

Por todo lo anteriormente expuesto no se realizó el análisis estadístico de minimos cuadrados para determinar la influencia de los analistas, de la lineridad y de exactitud, ya que por los datos obtenidos no puede ser posible dando como resultado cifras absurdas o definitivamente el mismo análisis estadístico con los resultados obtenidos no lo permite.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





## XII. CONCLUSIONES

En base a los resultados del presente estudio se puede concluir lo siguiente:

1. El Hipoclorito de Sodio en la concentración de 5.25% es un efectivo agente inactivante de los siguientes activos antineoplásicos: Citarabina, Epirubicina clorhidrato, Daunorubicina, Paclitaxel, Mitomicina, Ciclofosfamida y Carboplatino.
2. La inactivación de los productos antineoplásicos evaluados es proporcional a la cantidad de agente inactivante adicionado. Pero no es lineal.
3. La cantidad mínima necesaria para inactivar al 100% cada uno de los productos antineoplásicos es la siguiente.

Epirubicina Clorhidrato	50	0.7	0.1600	0.3200
Citarabina	100	3.0	0.0060	0.0800
Ciclofosfamida	50	1.0	6.0000	50.000
Daunorubicina Clorhidrato	20	0.7	0.0150	0.0750
Carboplatino	150	5.0	0.0900	0.0100
Paclitaxel	90	1.0	8.0000	28.000
Mitomicina	20	2.0	0.5000	0.0300

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### XIII. PROPUESTA Y RECOMENDACIONES

Finalmente al concluir el presente estudio se realizan las siguientes propuesta.

1. Se debe evaluar la efectividad de inactivación de todos los productos antineoplásicos que en laboratorios PISA se fabrican, para asegurar la salud de las personas que laboran, tanto profesionistas en el área como personal en general.
2. Evaluar la inactivación de todos los productos citotóxicos aún sin ser antineoplásicos que se maneja y/o se manejarán en en dicha empresa.
3. Se recomienda a todo el personal en general acatar los procedimientos de vestido y seguridad en el manejo de los productos antes mencionados.
4. Si bien está fundamentada y comprobada la inactivación de los productos antineoplásicos aquí estudiados es primordial no perder de vista que bajo ningún motivo el personal debe omitir todas las medidas de seguridad a seguir en cada uno de ellos.
5. Es muy importante señalar que todos los productos antineoplásicos estudiados tienen efectos citotóxicos debemos tenerles siempre mucho cuidado en cada faceta de manipulación pero no hay que satanizarlos, ya que si se usan y aplican las medidas necesarias no tendremos problemas de salud.
6. Se seguirá realizando el monitoreo del personal con estudios de laboratorio para asegurar que no han afectado estos productos a dicho personal y en todo caso tomar la medidas necesarias así como reforzar las medidas de seguridad e higiene.
7. La inactivación de productos antineoplásicos no es sólo tarea de los laboratorios quienes los producen sino también de los hospitales que administran junto con todo su personal médico.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



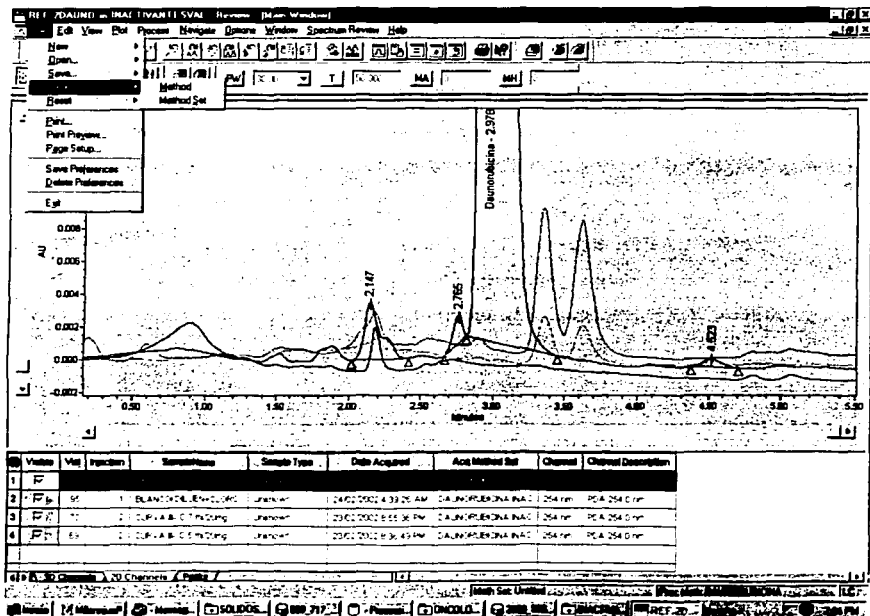
## XIV. ANEXOS

## I. Cromatogramas

A continuación se muestran los cromatogramas de cada uno de los activos que se evaluaron tanto al 100%, con su blanco y la muestra ya inactivada.

## a) Daunorubicina.

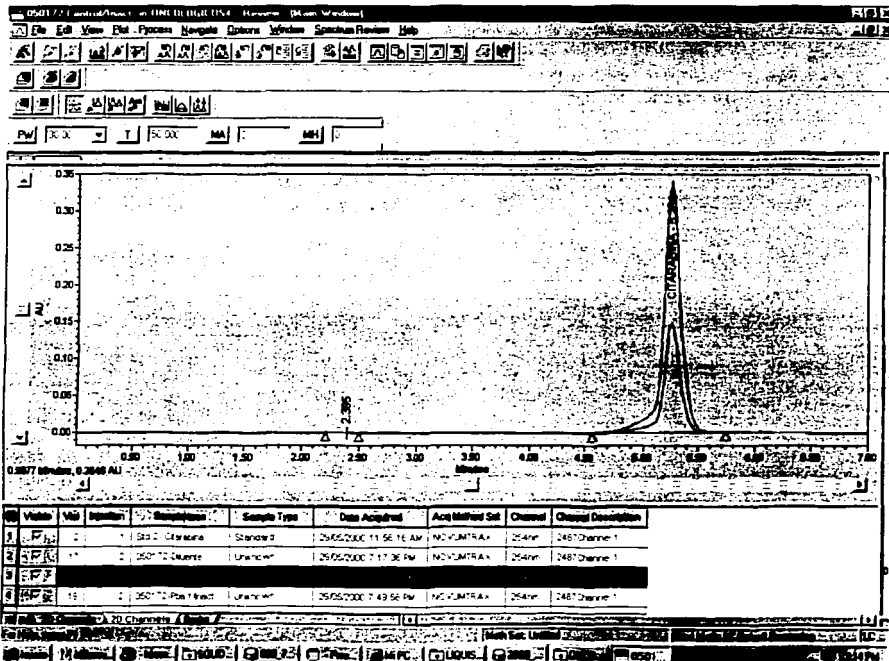
Fig.No.1. En este cromatograma se muestra la referencia, muestra inactivada y blanco. A una escala mucho menor para poder apreciar la inactivación y por ende la falta de respuesta del activo en el cromatograma.





## b) Citarabina.

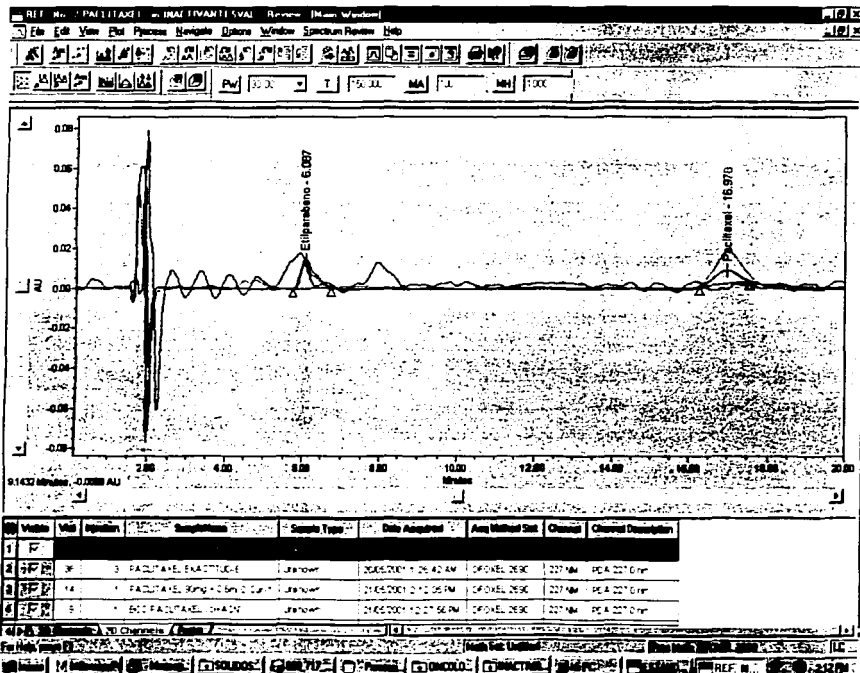
Fig. No. 2 Se muestra la respuesta de la referencia de Citarabina, del blanco, de muestra inactivada al 50% aprox. y de muestra inactivada al 100%. En la tabla anterior se observa la respuesta de blanco en el frente del solvente, la cual se acentúa a medida que hay menor respuesta en el activo. Esta es la escala normal de trabajo de este producto.





## c) Paclitaxel.

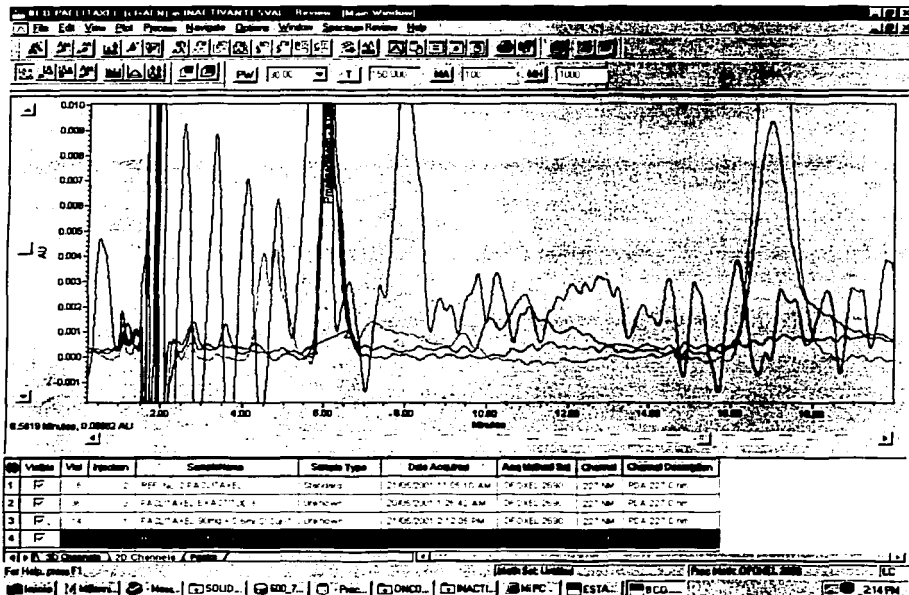
Fig. No. 3 Se muestra la respuesta de la referencia de Paclitaxel, del blanco, de muestra inactivada al 50% aprox. y de muestra inactivada al 100%. En la tabla anterior se observa la respuesta del blanco en el frente del solvente, la cual se acentúa a medida que hay menor respuesta en el activo. Esta es la escala normal de trabajo de este producto.





ANEXOS

Fig.No.4. En este cromatograma se muestra al igual que el anterior la referencia, muestra inactivada y blanco. A una escala mucho menor para poder apreciar la inactivación y por ende la falta de respuesta del activo en el cromatograma.

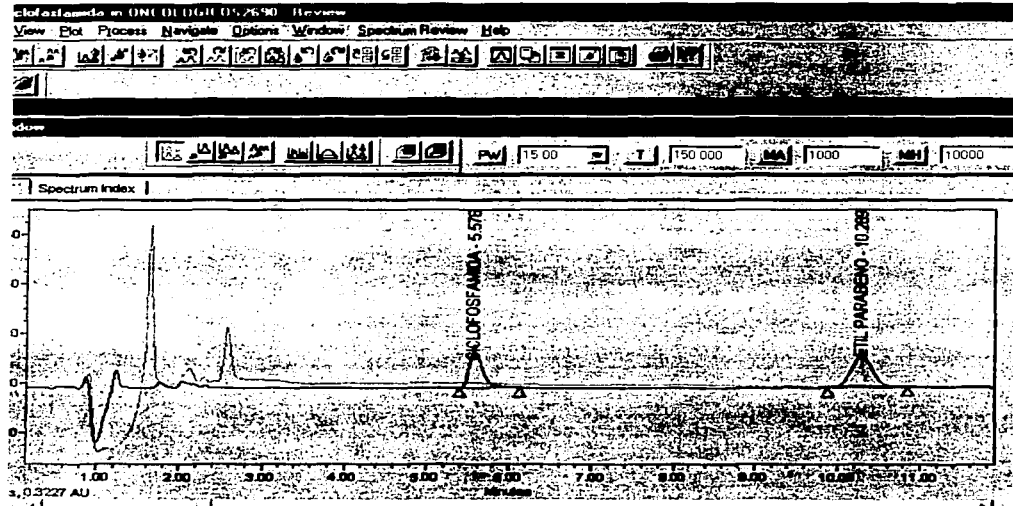


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## d) Ciclofosfamida.

Fig. 5. Se muestra el blanco preparado con diluyente (agua) e inactivante y la referencia de Ciclofosfamida a la concentración normalmente analizada.

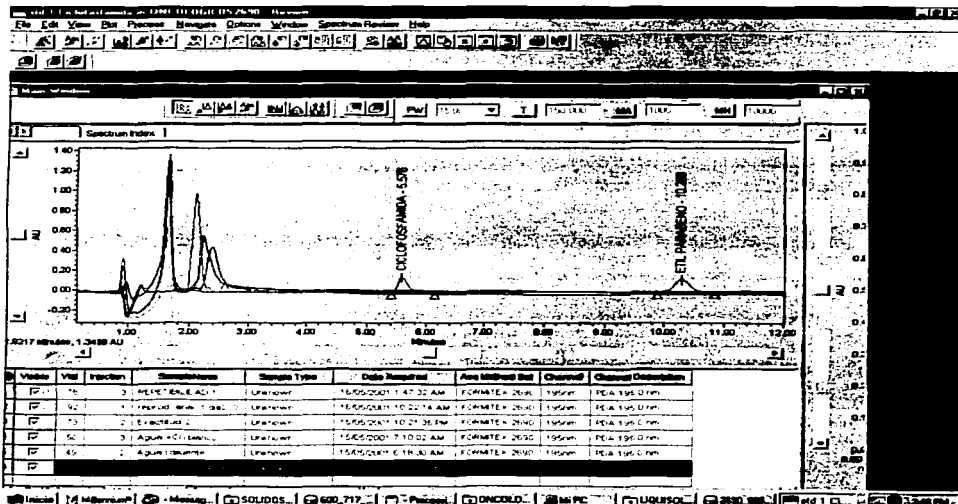


Injection	SampleName	Sample Type	Date Acquired	Acq Method Cat	Channel	Channel Description
76	3 REPEATIBILIDAD	Unknown	16/05/2001 1 47 32 AM	FORMITEX 2690	195nm	PDA 195 0 nm
92	1 *reprod anal 1 dia2 -3	Unknown	16/05/2001 10 22 14 AM	FORMITEX 2690	195nm	PDA 195 0 nm
73	2 Efectividad	Unknown	15/05/2001 10 21 36 PM	FORMITEX 2690	195nm	PDA 195 0 nm
50	3 Agua +Cl (blanco)	Unknown	15/05/2001 7 10 02 AM	FORMITEX 2690	195nm	PDA 195 0 nm
45	2 Agua (diluyente)	Unknown	15/05/2001 6 16 30 AM	FORMITEX 2690	195nm	PDA 195 0 nm

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



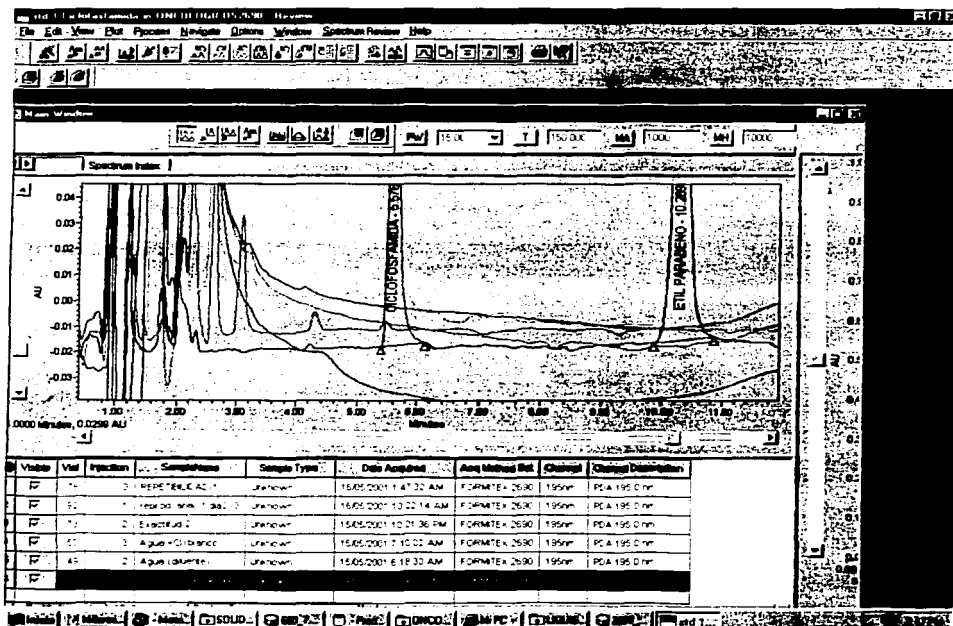
Fig. No. 6 Se muestra la respuesta de la referencia de ciclofosfamida, del blanco, y de muestra inactivada. En la tabla anterior se observa la respuesta de blanco en el frente del solvente, la cual se acentúa a medida que hay menor respuesta en el activo. Esta es la escala normal de trabajo de este producto.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Fig.No.7. En este cromatograma se muestra al igual que el anterior la referencia, muestra inactivada y blanco. A una escala mucho menor para poder apreciar la inactivación y por ende la falta de respuesta del activo en el cromatograma.

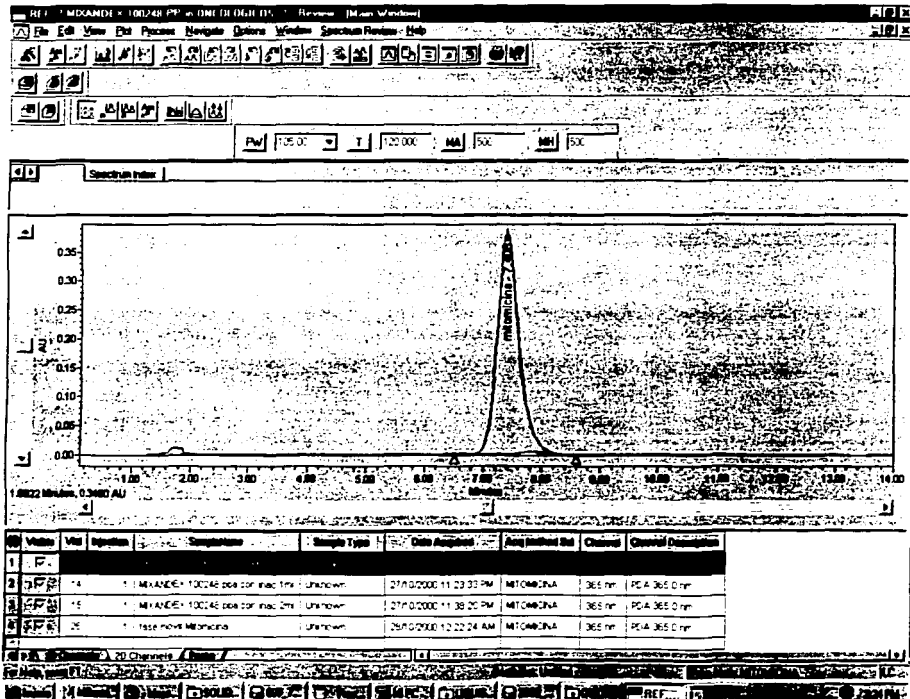


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## e) Mitomicina.

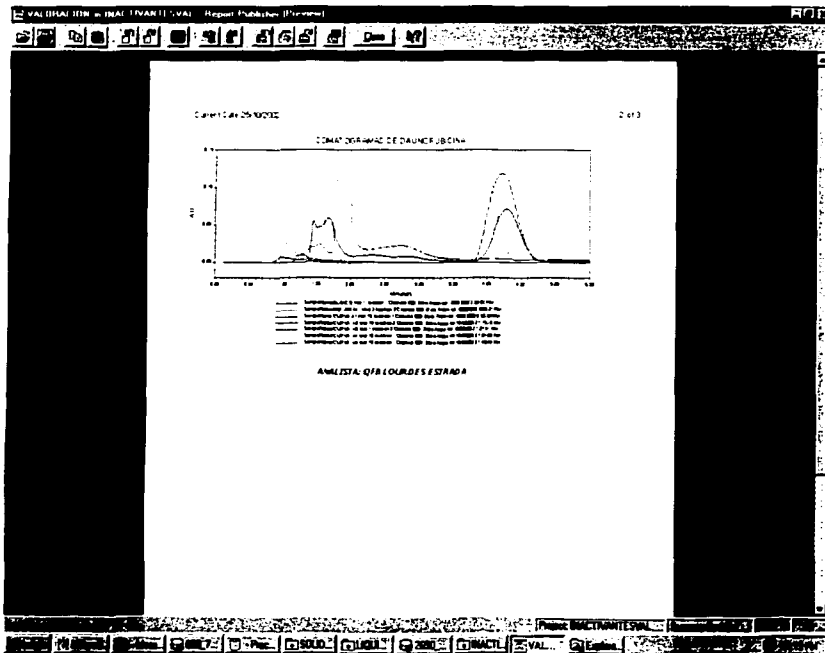
Fig. No. 8 Se muestra la respuesta de la referencia de ciclofosfamida, del blanco, y de muestra inactivada. En la tabla anterior se observa la respuesta de blanco en el frente del solvente, la cual se acentúa a medida que hay menor respuesta del activo. Esta es la escala normal de trabajo de este producto.





## f) Carboplatino

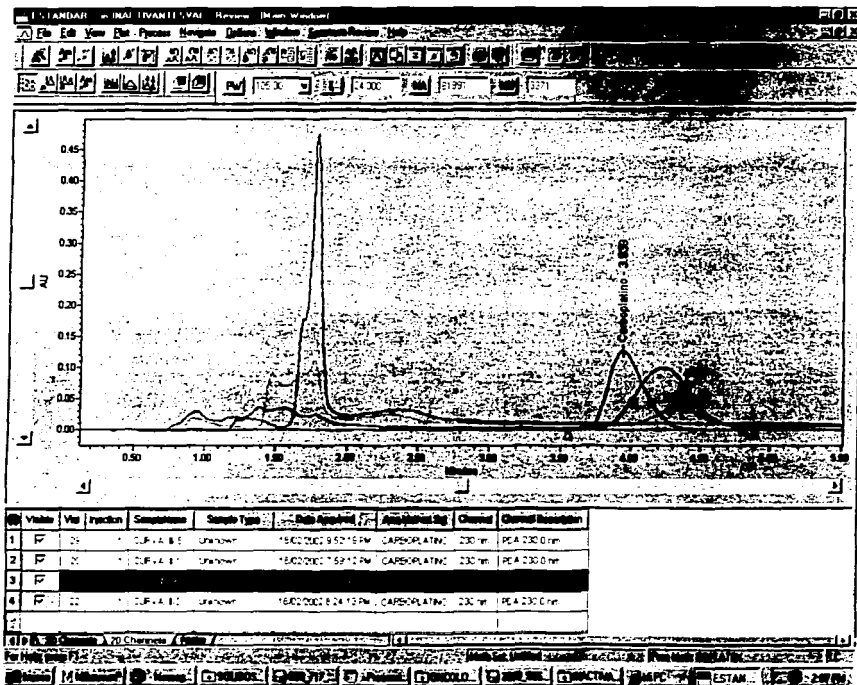
Fig.No.9. En este cromatograma se muestra al igual que el anterior la referencia, muestra inactivada y blanco. A una escala mucho menor para poder apreciar la inactivación y por ende la falta de respuesta del activo en el cromatograma.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Fig. No. 10 Se muestra la respuesta de la referencia de Carboplatino, del blanco, y de muestra inactivada. En la tabla anterior se observa la respuesta de blanco en el frente del solvente, la cual se acentúa a medida que hay menor respuesta en el activo. Esta es la escala normal de trabajo de este producto.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 2. Glosario.

**Reacción alérgica:** Respuesta del organismo resultante de una hipersensibilidad a una sustancia.

**Antídoto:** Sustancia que neutraliza los efectos tóxicos de otras sustancias.

**Antineoplásico:** Agente que previene el desarrollo, crecimiento y diseminación de células malignas.

**Contraindicación:** Condición o circunstancia que indica que una droga (medicamento) o sustancia no puede ser administrada.

**Citotoxicidad:** Destrucción celular.

**Emético:** Agente que induce vómito.

**Hepatotoxicidad:** Daño y reacciones adversas provocadas al hígado causadas por ciertas sustancias.

**Homeóstasis:** Balance del cuerpo, estado de equilibrio interno.

**Hipercalcemia:** Alto contenido anormal de Calcio en la sangre.

**Hiperglicemia:** Alto contenido anormal de glucosa en la sangre.

**Hipersensibilidad:** Alergia o excesiva respuesta del sistema inmune a una sustancia.

**Inmunosupresor:** Sustancia que decremента la producción de anticuerpos y fagocitos y decremента la respuesta inflamatoria.

**Interacciones:** Acciones que ocurren cuando dos o más sustancias son combinadas o cuando son combinadas con ciertos medicamentos.

**Mielosupresión:** Inhibición de la función de la médula ósea.

**Nefrotoxicidad:** Causa daños al riñón como una reacción adversa de ciertas sustancias.

**Paliativo:** Reduce o alivia los síntomas.

**Parenteral:** La ruta de administración no involucra el tracto gastrointestinal.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Quimioterapia:** Sustancias, drogas o medicamentos que decreta la producción de organismos tóxicos en el organismo.

**Distribución selectiva:** Afinidad o atracción de una sustancia a cierto órgano o célula.

**Sinergismo:** Acción de dos sustancias que trabajan para incrementar su efecto.

**Trombocitopenia:** Decremento anormal del número de plaquetas en el organismo.

**Tolerancia:** Decremento de la respuesta de una sustancia después de repetidas dosificaciones.

**Toxicidad:** Condición resultante por la exposición a cantidades peligrosas o tóxicas de un medicamento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## XI. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Bernabei, D., Lautenshlaeger, L. **1999**, Seguridad; Manual para el laboratorio. 2a Ed. Merck KGaA.
- 2 Domeq, J., Urquiza, P. **1998**, Manual de Manejo de Productos Citostáticos. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de Chile. Santiago Chile.
- 3 Enssil, S., Huber, R., Biological Monitoring of Hospital Pharmacy Personnel Occupationally Exposed to Cytostatic Drugs: Urinary excretion and Cytogenetics studies.
- 4 Gestal, J.J. **1993**, Riesgos a la Salud del personal sanitario Citostáticos. 2a edición. Editorial Interamericana McGrawhill. Págs. 233-44
- 5 Hojas técnicas y de seguridad de principios activos. Proporcionados por el proveedor.
- 6 Index Merck. 21a edición. Merck KGaA, Pág 1478
- 7 Norma Oficial Mexicana 059-SSA-**1993**, Buenas prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos sección 3.28, 31 de Julio 1998
- 8 Palma, A., Girard C... **1999**, Riesgos de manipulación de medicamentos Neoplásicos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Volumen 27. No. 4 Agosto - Septiembre.
- 9 Viso, G.F. **1986**, Recciones adversas de los medicamentos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. VI . 16 No.4 México, págs: 5-9
- 10 Woodrow, R. N., **1997**, Essentials of Pharmacology for Health Occupations. 3a ed. Delmar Publisher International Thomson Publishers. Nelson Canadá. 1997 págs. 217- 225
- 11 Saad, K., Jazmín C., García C., **1981**, Cáncer; Los grandes Especialistas responden. Ed. Aguilar. Madrid España. Págs: 29 y 30
- 12 Walter, B.J. **1994**, Patología Humana. Ed. El Manual Moderno S.A. de C.V.. 1a Edición México D.F. 1994. Págs. 279 y 280
- 13 Armstrong, E.F. **1983**, Diccionario de Química. México D.F. 1a edición. Págs: 455 y 456.
- 14 Remington, A. G. **1999**, Farmacia Ciencia y Práctica. Tomo 2. 19a Edición, 1a reimpresión. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina 1999. Pág: 1932
- 15 [www.chemfinder.com](http://www.chemfinder.com)
- 16 AHFS Drugs Information págs: 900-905
- 17 [www.humv.es](http://www.humv.es)
- 18 [www.satse.es](http://www.satse.es)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



- 19 Sweetman, S. C., **2002**, Martindale: The Complete Drug Reference. 31th Edition, Edited by Pharmaceutil Press. pág 594
- 20 Code of Regulations. **2000**. 21th. Prtas 300 - 400 Ed. Pág: 799 y 802
- 21 Felmann, G. E., Davidson E. D., **1986**. Handbook of Nonprescription Drugs. American Pharmaceutical Association. The National Professional Society of Pharmacists. Eighth Edition. Washinong D.C.
- 22 *Chemical Abstracts*. Vol 16. January 10, 1922. No.1 pág: 334. AIALL
- 23 De Vita, J. R., Vicent, t., Hellman Samuel, Rosenberg A. Steven. Cancer principles and practice of oncology. 4th Edition. Vol I, 1993
- 24 Rushton, E.R., **1950**. American Chemical, *Chemical Abstracts*. Vol.44
- 25 Bruce, R. H., **1999**, Oncology Pharmacy Specialist, *American Journal Society of Health. System Pharmacists*, Vol 56, Págs-. 1403
- 26 Connor H. T., Anderson W. R., **1999**, Surface Contamination with Antineoplasticos in six cancer tratament Centers in Canada and United States. *American Juurnal Health Sustems Pharmacists*, Vol 56, No. 15, págs: m1427 - 1432

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN