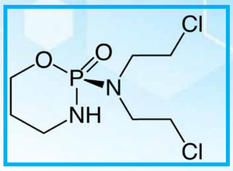
PROGRAMA DE VIGILANCIA FARMACÉUTICA ACTIVA: CICLOFOSFAMIDA INYECTABLE



[1]Llauró, Verónica; [2]Gerez,Estefanía; [3]Fernández, Adriana; [4]Drucaroff, Alejandra; [5]Guffanti,Lucrecia ; [6]Gómez, Matías.

[1-6] Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, Instituto Nacional de Medicamentos;

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Palabras Clave: Ciclofosfamida, Estabilidad, Conservación, Degradación, Liofilización.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La Ciclofosfamida es un medicamento citostático e inmunosupresor eficaz, ampliamente utilizado. En la forma farmacéutica inyectable, si es sometida a una temperatura de conservación mayor a la autorizada, puede tornarse amarillenta, degradarse y en estas condiciones no debe ser administrada al paciente. La Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFYGR) recibió varias notificaciones a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG). Debido a esta problemática y a su criticidad, se seleccionó este producto para ser parte del Programa de Vigilancia Farmacéutica Activa (PVFA) con el fin de darle un abordaje completo y multidisciplinario.

Objetivo: realizar un estudio integral de la Ciclofosfamida en su presentación de polvo liofilizado inyectable 1000 mg mediante la evaluación de documentación y los datos relevados en las inspecciones, identificar puntos críticos donde se puede actuar para asegurar la calidad y reducir el riesgo en la salud de los pacientes.

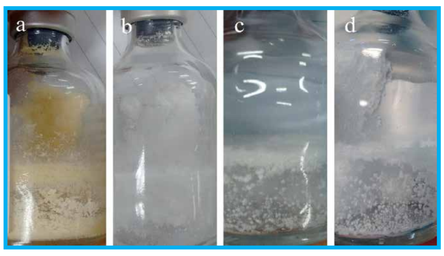
MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un relevamiento de documentación de los productos comercializados a nivel nacional, se realizaron inspecciones de verificación técnica del producto terminado en los establecimientos elaboradores, como así también la evaluación bibliográfica y análisis comparativo de las especialidades medicinales del mercado.

RESULTADOS

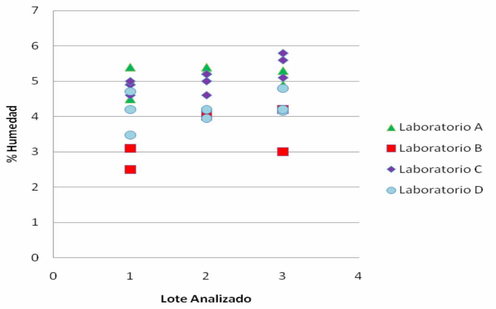
Los ensayos de identificación, valoración y pH se encuentran dentro de especificación. El ensayo de sustancias relacionadas solo se encuentra codificado en la Farmacopea Británica mediante cromatografía en capa delgada TLC y está en evaluación en el foro de USP. Ninguno de los laboratorios realiza el ensayo de sustancias relacionadas.

Figura N° 1: Aspecto del producto terminado.



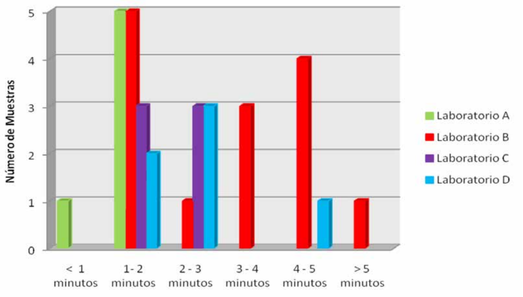
a - Polvo amarillo. b - Polvo cristalino de color blanco, con buena fluidez o como taco liofilizado color blanco. c / d - Polvo pegado en las paredes y en la base del frasco ampolla.

Gráfico N° 2: Contenido de Humedad



A pesar de que en todos los casos los valores obtenidos se encontraron dentro de la especificación establecida, se destaca que el contenido de humedad para el Laboratorio B es menor o igual a 4% en todos los lotes ensayados mientras que para el resto de los laboratorios es entre 4 y 6%. Además se pudo observar una elevada dispersión en un mismo lote en los Laboratorios B y D.

Gráfico N°1: Tiempos de Reconstitución



Se puede observar que en los laboratorios B y D existe una gran variabilidad en el tiempo de reconstitución en un mismo lote. Mientras que en los laboratorios A y C el tiempo de reconstitución no superó los tres minutos y sus valores fueron más uniformes.

Tabla N°1: Comparación de criterios de humedad .

	Laboratorio A	Laboratorio B	Laboratorio C	Laboratorio D
Especificación del Contenido de agua por Karl Fischer	4-7%	≤6%	4-6%	4-6%
Contenido de agua al momento de la liberación	4,1 - 5,5%	1,7 - 5,2%	4,6 - 5,6%	4,2 - 5,3
Humectación en la Elaboración	Placas de Petri con agua destilada estéril	No se realiza	Hidratador en el centro del equipo.	Placas de Petri con agua destilada estéril

La inestabilidad de la ciclofosfamida puede ser evidenciada por cambios en las propiedades físico químicas como por ejemplo, disminución de la velocidad de disolución, cambios en la apariencia (coloración amarillenta) y pérdida de la potencia durante el almacenamiento o transporte (principalmente a temperaturas mayores a los 25°C).

Existen diferencias en el control de la humedad durante la elaboración de los productos, que llevan a variaciones significativas en el contenido de humedad y tiempos de reconstitución del producto entre laboratorios y entre lotes, generando inconvenientes posteriores.

CONCLUSIÓN

Un punto clave que se evidenció es el ajuste en la humidificación durante la elaboración pudiéndose obtener un producto terminado con valores de humedad más acotados, y por lo tanto, más estable y menos sensible a las variaciones de temperatura durante el transporte y almacenamiento. Dado este hallazgo, se pudo coordinar con los laboratorios para ajustar la metodología del control de humedad en la elaboración esperando solucionar el problema detectado por SNFV y poder así garantizar que el producto llegue a la población en óptimas condiciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trissel L, editor. Handbook on Injetable Drugs. 8va ed. 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, MD 20814. U.S. American Society of Hospital Pharmacists. 1994. p. 287-288.
2. FDA. 2013. *Highlights of prescribing information.* Food and drug administration, US, consultado el 22 de mayo de 2017.
3. USP. 2017. *In-Process Revision: Cyclophosphamide for Injection*. Pharmacopeial Forum: Volume No. 43(1), consultado el 16 de mayo de 2017.
4. USP 40. 2017. *Monograph: Cyclophosphamide for Injection.* The United States Pharmacopeial Convention, US, consultado el 16 de mayo de 2017.
5. Gerald Z., Susan Marie L., William E. *High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance Investigations of the Chemical Stability of Cyclophosphamide and Related Phosphoramidic Compounds*. JACS. (Internet). 1977. (consultado el 16 mayo de 2017); 99(17):5785-5795. Disponible en: https://pubs.acs.org/ doi/abs/10.1021/ja00459a041
6. Alexander et al. United Stated Patent. *Lyophilized cyclophosphamide.* Patent US 541399 fecha de la patente 9 mayo de 1995. Consultado el 22 de mayo de 2017.

Correo electrónico de contacto: vllauro@anmat.gov.ar

anmat Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
1er Congreso Nacional de Ciencia Reguladora
Secretaría de Gobierno de Salud
Ministerio de Salud y Desarrollo Social Presidencia de la Nación