



ORIGINALES

Estudio de estabilidad de oxaliplatino y doxorubicina para su administración intraperitoneal con hipertermia

V. Escudero-Ortiz¹, M.^a J. Duart-Duart², C. Pérez-Ruixo^{3,4}, J. J. Pérez-Ruixo⁵ y B. Valenzuela¹

¹Plataforma de Oncología. Hospital Quirón. Torrevieja. Alicante. ²Profesora del Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Departamento de Ingeniería. Universidad Miguel Hernández. Alicante. ³Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia. Valencia. ⁴Consulting Projects for Research. Valencia. ⁵Director Científico. Translational Sciences. AMGEN, Inc. España.

Resumen

Objetivo: Determinar *in vitro* la estabilidad físico-química de oxaliplatino y doxorubicina en las condiciones de hipertermia utilizadas *in vivo* durante el tratamiento de pacientes con carcinomatosis peritoneal, tras cirugía citoreductora.

Métodos: Se prepararon tres disoluciones: A (oxaliplatino 200 mg/L), B (doxorubicina 15 mg/L) y C (oxaliplatino 200 mg/L + doxorubicina 15 mg/L) en glucosa al 5%. Las tres disoluciones se sometieron a la temperatura máxima alcanzada *in vivo* (49° C) durante dos horas. La estabilidad física se centró en el control visual de partículas y/o precipitados en las disoluciones, el desprendimiento de gases, olor y color. Para controlar la estabilidad química, se extrajeron muestras cada 15 minutos desde el inicio del estudio y se determinó la concentración remanente de oxaliplatino y doxorubicina en las mismas. Las concentraciones de oxaliplatino se determinaron por absorción atómica con cámara de grafito mientras que doxorubicina se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como criterio de estabilidad química se seleccionó el establecido en la Farmacopea Americana que establece un margen de variación permitido entre el 90-110% de la concentración inicial.

Resultados: Durante el tiempo de ensayo, no se observó la aparición de partículas o precipitados, ni el desprendimiento de gases o cambios de color en las disoluciones. Las muestras analizadas presentaron una concentración remanente de oxaliplatino y doxorubicina dentro del límite de 90-110%. La estabilidad de las muestras sometidas a dos ciclos de congelación-descongelación tras la hipertermia también se encontró dentro de los límites especificados.

Conclusiones: Las disoluciones A, B y C en glucosa al 5%, son estables física y químicamente a 49° C, durante dos horas. En estas condiciones, podrían ser utilizadas con garantías de estabilidad en pacientes con carcinomatosis peritoneal subsidiarios de recibir quimioterapia intraperitoneal con hipertermia basada en estos agentes antineoplásicos.

PALABRAS CLAVE

Oxaliplatino; Doxorubicina; Carcinomatosis peritoneal; Hipertermia; Estabilidad

Stability study of oxaliplatin and doxorubicin for intraperitoneal administration with hyperthermia

Abstract

Objective: To evaluate the *in vitro* physicochemical stability of oxaliplatin and doxorubicin when the *in vivo* hyperthermic intraperitoneal conditions are reproduced.

Methods: Three solutions were prepared, A (oxaliplatin 200 mg/L), B (doxorubicin 15 mg/L) and C (oxaliplatin 200 mg/L with doxorubicin 15 mg/L) in glucose 5%. The three solutions were subjected to the maximum temperature reached *in vivo* (49° C) for two hours. Physical stability was focused on visual control of particles or precipitates in solutions, discharge of gases, odor and color. Samples were taken every 15 minutes and the chemical stability was evaluated by determining the concentration of oxaliplatin and doxorubicin remaining in the samples. Oxaliplatin concentrations were determined by atomic absorption graphite chamber while doxorubicin was determined by high performance liquid chromatography. The chemical stability criteria selected was the one described by the American Pharmacopoeia, which sets a permissible variation range between the 90-110% of the initial concentration.

Results: During the assay there was no appearance of particles, precipitates in the samples, discharge of gases, nor colour changes in the solutions. The samples showed a remaining concentration of oxaliplatin and doxorubicin within the 90-110% limit. The stability of the samples that follow to two cycles of freeze-thaw after hyperthermia was also found within the specified limits.

Conclusion: A, B and C solutions in 5% glucose, are physically and chemically stable at 49° C for two hours. Under these conditions, these solutions could be used with guarantees of stability in patients with peritoneal carcinomatosis subsidiary of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy based in these antineoplastic agents.

KEYWORDS

Oxaliplatin; Doxorubicin; Peritoneal carcinomatosis; Hyperthermia; Stability

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belen.valenzuela@quiron.es (Belén Valenzuela Jiménez).

Introducción

Oxaliplatino es un fármaco antineoplásico que ejerce su acción al unirse de forma covalente a la doble hélice de ADN de forma que inhibe su síntesis y transcripción¹. En España está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico, en asociación con 5-fluorouracilo y leucovorin, y en otros tipos de tumores sólidos¹. Oxaliplatino también se ha utilizado en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en pacientes sometidos a cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC)^{2,3}. Oxaliplatino se presenta como concentrado para solución para perfusión en viales de 50, 100 y 200 mg de 10, 20 y 40 mL, respectivamente. Estudios publicados muestran que el oxaliplatino es estable al menos durante 4 horas expuesto a una temperatura de 46° C en solución de glucosa al 5%⁵. Oxaliplatino es estable en envases de vidrio, cloruro de polivinilo, prolipropileno, polietileno y poliolefina, no presentando adsorción a estos tipos de materiales¹. Aunque en la Ficha Técnica del oxaliplatino se especifica que no se debe congelar⁴, diversos estudios muestran que el oxaliplatino diluido es estable tras dos ciclos de congelación-descongelación⁶.

Otro fármaco utilizado en los regímenes de HIPEC para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal es doxorubicina⁷⁻¹¹, antraciclina de amplio espectro aprobada en España para el tratamiento de diversos tumores hematológicos y sólidos¹. La presentación comercializada en España para la administración parenteral es en forma de polvo de color rojo para solución inyectable y de solución para perfusión. Según su ficha técnica, los viales de doxorubicina hidrocloreto en polvo se deben reconstituir en cloruro sódico al 0,9% o en agua para inyección hasta una concentración de 2 mg/mL¹². Doxorubicina, una vez reconstituida, es estable a 35° C durante, al menos, 14 días en envases de etienovinilacetato¹³. Sin embargo, se han evidenciado pérdidas del 26% cuando doxorubicina se somete a una temperatura de 100° C durante una hora¹⁴. Además, hasta un 10% de la dosis de doxorubicina puede adsorberse a los envases de vidrio¹. A pesar de que el fabricante recomienda no congelar las soluciones de doxorubicina, Hoffman y cols.¹⁵ han evidenciado que tras congelar la disolución de doxorubicina a -20° C, durante al menos 30 días, no se produce degradación.

Existe limitada información sobre la estabilidad de oxaliplatino y doxorubicina tras su administración conjunta por vía intraperitoneal con hipertermia y, por ello, el objetivo del presente estudio ha sido evaluar la estabilidad físicoquímica de las disoluciones de oxaliplatino y doxorubicina en glucosa al 5% cuando se administran en monoterapia o combinadas. En este estudio, se ha reproducido *in vitro* las condiciones de concentración y temperatura que se dan en HIPEC. Asimismo, se ha evaluado la estabilidad de las disoluciones de oxaliplatino y doxo-

rubicina tras ser sometidas a dos ciclos de congelación-descongelación posteriores a la hipertermia.

Métodos

Reactivos

Como productos de ensayo se ha empleado oxaliplatino (Eloxatin® 5 mg/mL, Sanofi-Aventis S.A.) y doxorubicina (Doxorubicina Ferrer Farma® 10 mg, Ferrer Grupo). Como vehículo para la preparación de las disoluciones se ha utilizado glucosa al 5% (Viaflo, Baxter®). Otros reactivos utilizados han sido daunorubicina (Daunoblastina® 20mg, Kenfarma), dihidrogenofosfato potásico (Panreac Química S.A.), ácido ortofosfórico 85% (Panreac Química S.A.), ácido nítrico 65% (Prolabo®), acetonitrilo e isopropanol, ambos de calidad HPLC (Panreac Química S.A.). El agua ultrapura, también con calidad HPLC, se ha obtenido mediante el sistema Milli Q (Equipo Milli Q Gradient A10, Millipore®).

Equipos empleados en el estudio

El estudio se ha realizado en un baño termostatzado JP Selecta modelo 6000138 a 49°C, temperatura más alta alcanzada *in vivo*, situado en el interior de una cabina de gases CRUMA modelo 1010.

Para el análisis de las muestras de oxaliplatino se ha empleado un espectrofotómetro de absorción atómica Agilent® serie 240Z equipado con un dispensador de muestras automático (PSD 120) y una cámara de atomización con tubo de grafito (GTA 120). Para el análisis de las muestras de doxorubicina se ha empleado un sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) Agilent® serie 1200 equipado con un desgasificador (mod. G1233A), bomba cuaternaria (mod. G1354A), inyector automático (mod. G1329A), componente termostatzado para columna (mod. G1316A), detector de fluorescencia de múltiple longitud de onda (mod. G1321A) y sistema automático de adquisición y procesamiento de datos cromatográficos ChemStation® (versión B.02.01).

Disoluciones de ensayo

Se han preparado tres disoluciones de ensayo en glucosa al 5%; la disolución A que contiene oxaliplatino a una concentración de 200 mg/L, la disolución B que contiene doxorubicina a una concentración de 15 mg/L y una disolución C que contiene oxaliplatino 200 mg/L junto con doxorubicina 15 mg/L.

Diseño del estudio de estabilidad

Para evaluar la estabilidad física cada día de estudio se ha realizado un control visual de partículas y/o precipitados en las disoluciones preparadas y conservadas a -80° C. Asimismo, se ha evaluado visualmente el desprendi-

miento de gases en las muestras, así como las características organolépticas olor y color.

El estudio de estabilidad química se ha realizado, para cada disolución, en tres días diferentes. Todas las disoluciones han sido extemporáneas y se han depositado en recipientes de vidrio topacio que se han sumergido en un baño termostatzado a temperatura de 49° C durante dos horas. Antes del inicio del estudio, se ha tomado una muestra a temperatura ambiente y posteriormente, una vez atemperada la disolución a 49° C, se han tomado muestras a los tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 y 120 minutos.

Adicionalmente, se ha evaluado la estabilidad para cada una de las disoluciones, tras dos procesos de congelación-descongelación posteriores a la hipertermia con objeto de establecer la estabilidad de las muestras extraídas en estudios *in vivo* y congeladas hasta su posterior valoración. Para ello, el primer día de estudio se ha tomado una muestra adicional a cada uno de los tiempos de muestreo descritos y se han conservado a -80° C durante 15 días. Transcurrido ese tiempo, las muestras se han descongelado a temperatura ambiente y se ha tomado el volumen necesario de cada muestra para proceder a su bioanálisis. El volumen de muestra restante ha sido de nuevo congelado durante otros 15 días para evaluar la estabilidad tras un segundo ciclo de congelación-descongelación.

Bioanálisis

La cuantificación de la concentración de oxaliplatino se ha realizado mediante espectroscopia de absorción atómica con cámara de grafito mientras que la de doxorubicina¹⁶ se ha realizado mediante HPLC acoplada a detección de fluorescencia. Ambas técnicas analíticas han sido previamente validadas según las directrices de la FDA¹⁷ y EMA¹⁸, en un ámbito de concentraciones de 0.03 a 3 mg/L para oxaliplatino y de 1 a 900 ng/mL para doxorubicina¹⁶. Los parámetros de validación han incluido estudios de linealidad, exactitud y precisión intradía e interdía, límite de cuantificación, selectividad y recuperación de la técnica.

Puesto que las disoluciones de oxaliplatino (A y C) se prepararon a una concentración de 200 mg/L, superior al patrón de mayor concentración de la técnica analítica, se realizó una dilución 1/1.000 (v/v) de cada muestra antes de su bioanálisis. Para ello, se tomaron 10 mL de las muestras y se adicionaron 9.990 mL de la ácido nítrico 0,65%. Así, la concentración final de la muestra basal y del resto de muestras, resultaría ser aproximadamente 0,20 mg/L y estarían incluidas en el ámbito de linealidad de la técnica analítica (0,03 a 3 mg/L).

En el caso de las disoluciones de doxorubicina (B y C), también la concentración de 15 mg/L fue superior al patrón de mayor concentración de la técnica analítica validada y, en este caso, la dilución utilizada en las muestras fue 1/20 (v/v). Para ello se tomaron 45 mL de las

muestras, se adicionaron 90 mL de la solución madre de patrón interno y 765 mL de hidrógeno fosfato potásico 0,05 M a pH 3,55. De esta forma, la concentración final de la muestra basal y del resto de las muestras resultaría ser aproximadamente 750 ng/mL y estarían incluidas en el ámbito de linealidad de la técnica analítica de doxorubicina (1 a 900 ng/mL).

Análisis de datos

Cada día del estudio se realizaron rectas de calibración con cuatro patrones de concentración conocida, de forma que, mediante interpolación de las señales analíticas obtenidas en las muestras, se pudo determinar la concentración de fármaco en las mismas. La estimación de la ordenada en el origen y la pendiente de las rectas de calibrado se ha realizado por mínimos cuadrados ponderados, utilizando la inversa del cuadrado de la variable dependiente como función de ponderación. Posteriormente, estos resultados se han corregido por el factor de dilución aplicado para determinar el valor de concentración real de los fármacos en las muestras.

El porcentaje de concentración remanente de oxaliplatino y doxorubicina en cada muestra se ha determinado considerando que los resultados obtenidos en la muestra basal, obtenida antes del inicio del estudio, equivalen al 100% de la concentración estudiada en cada caso. El porcentaje de concentración remanente en cada muestra se ha calculado como media de los tres valores obtenidos al analizar las muestras por triplicado.

Para estudios de estabilidad química de distintas formas farmacéuticas, la Farmacopea Americana establece que el margen de variación permitido es entre el 90-110% de la concentración inicial¹⁸. Estos valores han sido utilizados como valores de referencia por otros autores en estudios de estabilidad previamente publicados^{20,21}. Por analogía con la estabilidad exigida en las formas farmacéuticas, y en ausencia de normativa específica para estudios de estabilidad en mezclas binarias, se ha establecido como criterio de aceptación que la concentración remanente de oxaliplatino y doxorubicina en las muestras esté dentro de los límites de 90-110% de la concentración inicial.

Análisis estadístico

El efecto del tiempo transcurrido desde la preparación de la muestra, el día del ensayo, los ciclos de congelación-descongelación y la presencia de medicación concomitante sobre el porcentaje de concentración remanente del fármaco se evaluó mediante un modelo de regresión lineal múltiple. Se determinaron los coeficientes del modelo de regresión de manera que se minimizara la suma de residuales al cuadrado. Con el fin de controlar las 12 comparaciones múltiples realizadas, se asumió un

Tabla 1. *Parámetros de las rectas de calibración en cada día del estudio de estabilidad*

Estudio	Doxorrubicina			Oxaliplatino		
	Ordenada en origen (E.E.R.)	Pendiente (E.E.R.)	r	Ordenada en origen (E.E.R.)	Pendiente (E.E.R.)	r
Día 1	$7,6 \cdot 10^{-1}$ ($7,5 \cdot 10^{-2}$)	$1,6 \cdot 10^{-2}$ ($1,0 \cdot 10^{-4}$)	0,999	$1,4 \cdot 10^{-2}$ ($3,0 \cdot 10^{-4}$)	$10,0 \cdot 10^{-1}$ ($5,4 \cdot 10^{-3}$)	0,999
Día 2	$2,9 \cdot 10^{-1}$ ($1,6 \cdot 10^{-1}$)	$1,7 \cdot 10^{-2}$ ($3,0 \cdot 10^{-4}$)	0,999	$4,9 \cdot 10^{-3}$ ($2,0 \cdot 10^{-4}$)	$9,2 \cdot 10^{-1}$ ($4,3 \cdot 10^{-3}$)	0,999
Día 3	$8,0 \cdot 10^{-1}$ ($2,6 \cdot 10^{-1}$)	$1,6 \cdot 10^{-2}$ ($5,0 \cdot 10^{-4}$)	0,998	$1,1 \cdot 10^{-2}$ ($4,0 \cdot 10^{-4}$)	$6,3 \cdot 10^{-1}$ ($6,1 \cdot 10^{-3}$)	0,999
1 ^{er} ciclo congelación-descongelación	$8,4 \cdot 10^{-1}$ ($3,1 \cdot 10^{-1}$)	$1,9 \cdot 10^{-2}$ ($6,0 \cdot 10^{-4}$)	0,999	$1,3 \cdot 10^{-2}$ ($2,6 \cdot 10^{-3}$)	$8,2 \cdot 10^{-1}$ ($4,5 \cdot 10^{-2}$)	0,999
2 ^o ciclo congelación-descongelación	$10,4 \cdot 10^{-1}$ ($1,9 \cdot 10^{-1}$)	$1,8 \cdot 10^{-2}$ ($4,0 \cdot 10^{-4}$)	0,999	$1,3 \cdot 10^{-2}$ ($2,4 \cdot 10^{-3}$)	$9,9 \cdot 10^{-1}$ ($4,2 \cdot 10^{-2}$)	0,999

E.E.R.: error estándar relativo; r: coeficiente de correlación.

valor de p inferior a 0,004 (aproximadamente, 0,05/12) para concluir la significación estadística.

Resultados

En el estudio de estabilidad física de oxaliplatino y doxorubicina en las disoluciones de ensayo, no se ha detectado la presencia de ninguna partícula o precipitado en las soluciones preparadas después de permanecer dos horas en condiciones de hipertermia ni tras ser sometidas a dos ciclos de congelación-descongelación. Asimismo, no se ha observado desprendimiento de gases ni cambio de coloración en ninguna de las muestras.

Con respecto a la estabilidad química, los resultados de las curvas de calibrado para las técnicas analíticas obtenidas cada día de estudio se muestran en la tabla 1. El coeficiente de correlación (r) ha sido superior a 0.997 en todos los casos.

En la tabla 2 se detalla el porcentaje medio de oxaliplatino remanente y su desviación estándar para cada tiempo de muestreo, día de estudio y ciclo de congelación-descongelación, en ausencia y presencia de doxorubicina, respectivamente. Los datos de porcentaje de concentración de oxaliplatino remanente en estas condiciones han oscilado desde un 94% hasta un 107%. En la tabla 3 se presentan los parámetros, error estándar, significación estadística e intervalos de confianza del 95% del modelo de regresión multivariante de oxaliplatino. Estos datos revelan que los factores tiempo transcurrido desde la preparación de la muestra, el día del ensayo, los ciclos de congelación-descongelación o la presencia de doxorubicina no modifican el porcentaje de concentración remanente de oxaliplatino de forma significativa. La figura 1A muestra la evolución temporal de la concentración de oxaliplatino respecto al tiempo, en ausencia y presencia de doxorubicina.

En la tabla 4 se detalla el porcentaje medio de doxorubicina remanente y su desviación estándar para cada tiempo de muestreo, día de estudio y ciclo de congelación-descongelación, en ausencia y presencia de oxaliplatino, respectivamente. Los datos de porcentaje de concentración

de oxaliplatino remanente en estas condiciones han oscilado desde un 90% hasta un 109%. En la tabla 5 se presentan los parámetros, error estándar, significación estadística e intervalos de confianza del 95% del modelo de regresión multivariante de doxorubicina. Estos datos revelan que los factores tiempo transcurrido desde la preparación de la muestra, el día del ensayo, los ciclos de congelación-descongelación o la presencia de oxaliplatino no modifican el porcentaje de concentración remanente de doxorubicina de forma significativa. La figura 1B muestra la evolución temporal de la concentración de doxorubicina respecto al tiempo, en ausencia y presencia de oxaliplatino.

Discusión

Oxaliplatino y doxorubicina son fármacos antineoplásicos eficaces en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en HIPEC²². Diversos estudios evidencian que la administración intraperitoneal de los antineoplásicos en condiciones de hipertermia tras citorreducción quirúrgica completa, proporciona una mayor supervivencia global de los pacientes respecto a la administración de quimioterapia sistémica convencional^{22,23}. En el contexto de HIPEC, los antineoplásicos permanecen en la cavidad peritoneal a una temperatura entre 42-49° C durante un periodo de 30 a 90 minutos. El vehículo utilizado para la administración es glucosa al 5% puesto que presenta un pH inferior a 5, donde oxaliplatino y doxorubicina son estables. Otros vehículos como icodextrina o soluciones de diálisis intraperitoneal, con un pH cercano a 7, no son recomendables para administrar doxorubicina puesto que pueden comprometer su estabilidad¹⁴. Sin embargo, las evidencias científicas de la estabilidad de oxaliplatino y doxorubicina en las condiciones de HIPEC son limitadas.

En el presente trabajo se ha estudiado la estabilidad de oxaliplatino tras hipertermia a concentración de 200 mg/L (disolución A), de doxorubicina a 15 mg/L (disolución B) y la combinación de ambas (disolución C). El oxaliplatino en glucosa al 5% sería estable durante al menos

Tabla 2. Porcentaje medio de concentración remanente de oxaliplatino 200 mg/L (rango), en presencia o ausencia de doxorubicina 15 mg/L

Tiempo (minutos)	Estudio de estabilidad			Estudio de congelación-descongelación		Presencia doxorubicina
	1 ^{er} día	2 ^o día	3 ^{er} día	1 ^{er} ciclo	2 ^o ciclo	
0	101,5 (101,4-101,7)	102,2 (100,2-105,0)	97,1 (96,3-98,0)	106,8 (103,0-110,0)	103,7 (102,2-106,4)	No
15	100,3 (99,7-100,9)	102,7 (100,5-104,1)	97,9 (92,7-104,5)	100,1 (100,1-103,9)	99,8 (96,4-103,7)	
30	100,6 (100,4-100,7)	98,4 (97,5-99,0)	95,8 (95,2-16,9)	96,6 (95,2-98,0)	105,5 (105,0-105,9)	
45	101,8 (101,2-102,4)	102,3 (100,1-103,5)	101,4 (99,6-104,2)	97,4 (96,1-98,6)	96,3 (94,1-98,9)	
60	99,9 (98,2-101,6)	98,6 (97,3-99,7)	101,0 (98,1-103,2)	99,5 (98,7-100,4)	98,4 (96,1-101,1)	
75	100,9 (99,6-102,2)	100,8 (99,0-104,3)	100,5 (98,5-101,7)	98,9 (97,9-99,9)	99,0 (96,4-102,0)	
90	96,8 (95,9-97,7)	96,6 (96,4-96,8)	103,3 (102,8-103,5)	102,8 (99,5-106,2)	97,9 (96,4-99,8)	
120	98,4 (97,9-98,8)	98,8 (97,8-100,7)	104,2 (102,7-105,3)	97,8 (94,1-101,6)	99,4 (99,0-99,9)	Sí
0	102,2 (102,2-102,3)	95,0 (94,5-95,8)	100,3 (98,2-104,3)	96,9 (95,6-98,2)	97,5 (95,8-99,2)	
15	96,9 (95,2-98,5)	98,5 (95,8-101,8)	94,4 (93,5-95,4)	103,2 (102,7-103,7)	101,4 (100,6-102,3)	
30	102,2 (101,4-103,0)	100,8 (97,3-102,7)	95,0 (93,9-95,5)	102,3 (100,8-103,9)	100,5 (99,0-102,0)	
45	100,5 (100,3-100,8)	102,0 (100,8-102,7)	96,6 (95,1-97,3)	100,7 (95,6-105,7)	98,6 (97,0-100,1)	
60	100,1 (99,2-101,0)	102,8 (101,0-104,3)	99,5 (97,3-101,7)	100,3 (98,2-102,4)	99,7 (99,2-100,2)	
75	99,0 (98,3-99,8)	102,5 (100,2-104,1)	106,4 (104,8-108,8)	99,5 (99,3-99,8)	99,8 (99,1-100,5)	
90	102,0 (101,8-102,2)	100,4 (97,5-102,8)	105,2 (104,3-106,3)	99,3 (95,9-102,7)	99,3 (98,2-100,3)	
120	97,4 (96,6-98,1)	98,6 (96,3-100,3)	104,4 (100,6-106,5)	97,8 (97,3-98,3)	103,3 (100,3-106,2)	

Tabla 3. Parámetros e intervalos de confianza del 95% del modelo de regresión multivariante de oxaliplatino

Parámetros	Coeficiente	Error estándar	p	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Constante	100,3	0,739	0,000	98,9	101,8
t = 15 min	-0,838	0,820	0,308	-2,453	0,777
t = 30 min	-0,588	0,820	0,474	-2,203	1,028
t = 45 min	-0,594	0,820	0,470	-2,209	1,022
t = 60 min	-0,379	0,820	0,644	-1,994	1,236
t = 75 min	0,390	0,820	0,635	-1,226	2,005
t = 90 min	0,008	0,820	0,993	-1,608	1,623
t = 120 min	-0,345	0,820	0,674	-1,960	1,270
Ensayo día 2	0,041	0,648	0,949	-1,236	1,318
Ensayo día 3	0,136	0,648	0,834	-1,141	1,413
Ciclo congelación 1	-0,037	0,648	0,954	-1,314	1,239
Ciclo congelación 2	-0,037	0,648	0,954	-1,314	1,239
Doxorubicina	0,027	0,410	0,947	-0,780	0,835

dos horas a 49° C, dato que complementa al publicado previamente por Elías y col. quienes establecen que oxaliplatino es estable en solución de glucosa al 5% a 46° C durante al menos 4 horas⁵. El porcentaje de concentración remanente de oxaliplatino en presencia y ausencia de doxorubicina se ha encontrado entre el 90% y el 110% en todos los ensayos realizados, tal como exige la Farmacopea Americana 23 NF18¹⁹.

De la misma forma, se ha estudiado la estabilidad de doxorubicina tras hipertermia en una disolución de doxorubicina 15 mg/L (disolución B) y en una disolución de oxaliplatino 200 mg/L con doxorubicina 15 mg/L (disolución C). El envase utilizado para contener estas disoluciones ha sido vidrio, ya que se ha descrito que hasta un 10% de la doxorubicina puede adsorberse en este tipo de material¹, de forma que ese sería

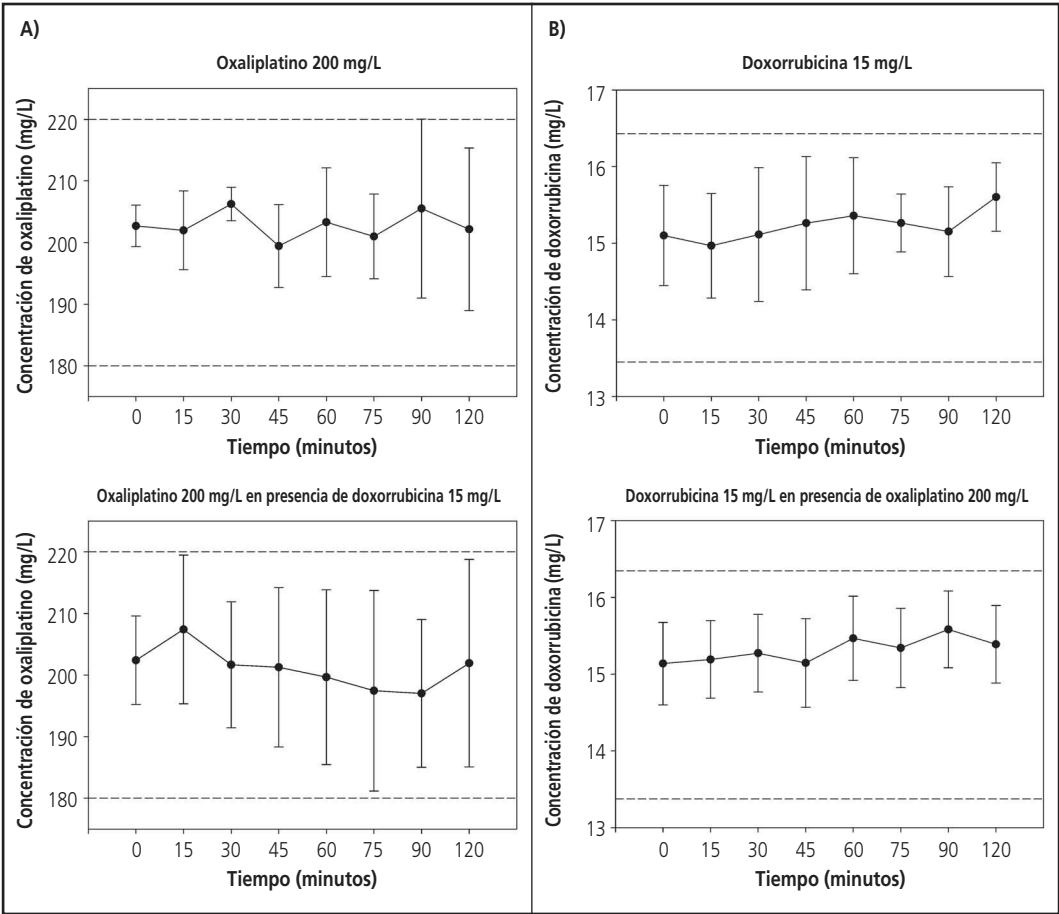


Figura 1. Evolución temporal de las concentraciones de oxaliplatino, en ausencia y presencia de doxorrubicina (1A) y evolución temporal de las concentraciones de doxorrubicina, en ausencia y presencia de oxaliplatino (1B). Las líneas discontinuas representan los valores del 90% y 110% de la concentración basal en cada caso.

Tabla 4. Porcentaje de concentración remanente de doxorrubicina 15 mg/L (rango) en presencia o ausencia de oxaliplatino 200 mg/L

Tiempo (minutos)	Estudio de estabilidad			Estudio de congelación-descongelación		Presencia oxaliplatino
	1 ^{er} día	2 ^o día	3 ^{er} día	1 ^{er} ciclo	2 ^o ciclo	
0	100,9 (99,9-102,1)	97,0 (96,0-98,9)	99,2 (97,9-100,2)	102,1 (100,5-103,2)	105,5 (103,5-107,1)	No
15	100,3 (100,2-100,5)	93,8 (93,3-94,5)	98,4 (97,2-99,6)	103,2 (103,0-103,4)	104,1 (103,3-104,7)	
30	100,8 (100,2-101,1)	94,9 (93,5-96,1)	100,7 (100,5-100,9)	100,8 (99,8-102,0)	104,1 (102,2-105,1)	
45	101,3 (100,4-102,6)	100,7 (100,4-100,9)	101,1 (100,4-102,1)	105,4 (104,9-105,6)	105,6 (-2,0-106,5)	
60	102,5 (100,8-103,6)	103,1 (102,1-104,2)	101,5 (100,9-102,6)	103,9 (102,8-105,4)	106,7 (104,7-108,3)	
75	105,6 (104,4-106,8)	99,4 (98,6-100,2)	95,4 (94,0-96,9)	101,9 (99,7-105,3)	107,7 (-2,0-108,1)	
90	105,1 (103,2-106,9)	97,0 (95,8-98,2)	96,8 (96,4-97,4)	102,7 (101,5-104,4)	104,9 (104,1-106,0)	
120	106,6 (106,0-107,6)	100,6 (100,0-101,1)	100,0 (98,5-101,2)	103,9 (103,2-104,4)	109,4 (108,5-110,8)	
0	100,2 (99,8-100,9)	103,5 (102,7-104,2)	96,2 (95,6-96,9)	100,5 (100,2-100,8)	99,4 (98,8-100,4)	Sí
15	101,5 (100,3-102,5)	103,5 (103,0-103,7)	98,9 (98,3-99,6)	91,2 (89,4-93,1)	103,5 (-2,0-104,0)	
30	102,1 (101,0-103,2)	104,0 (102,9-104,9)	99,0 (98,4-99,6)	99,2 (95,3-106,8)	103,3 (102,5-104,5)	
45	104,1 (-2,0-104,3)	101,5 (100,4-103,2)	99,3 (96,6-100,9)	105,3 (104,6-106,0)	102,9 (101,0-104,3)	
60	102,2 (101,7-102,8)	105,8 (104,0-107,1)	95,1 (94,7-95,5)	90,1 (89,5-90,6)	102,7 (101,2-103,5)	
75	102,1 (101,2-103,0)	104,2 (103,4-105,8)	94,9 (93,6-96,0)	102,5 (100,2-103,6)	99,6 (97,7-101,2)	
90	104,8 (102,8-106,3)	105,7 (104,7-106,6)	103,0 (102,0-103,8)	107,0 (106,5-107,7)	97,6 (97,5-97,9)	
120	102,9 (101,4-104,3)	104,7 (104,4-105,0)	94,1 (93,0-95,0)	98,4 (98,3-98,5)	109,0 (107,9-110,3)	

Tabla 5. *Parámetros e intervalos de confianza del 95% del modelo de regresión multivariante de doxorubicina*

Parámetros	Coeficiente	Error estándar	p	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Constante	102,007	0,794	0,000	100,442	103,571
t = 15 min	-0,629	0,881	0,476	-2,364	1,106
t = 30 min	0,425	0,881	0,629	-1,310	2,161
t = 45 min	2,248	0,881	0,011	0,513	3,983
t = 60 min	0,902	0,881	0,307	-0,833	2,637
t = 75 min	0,862	0,881	0,329	-0,874	2,597
t = 90 min	1,996	0,881	0,024	0,260	3,731
t = 120 min	2,496	0,881	0,005	0,761	4,232
Ensayo día 2	-1,473	0,696	0,035	-2,845	-0,101
Ensayo día 3	-4,330	0,696	0,000	-5,702	-2,958
Ciclo congelación 1	-1,560	0,696	0,026	-2,932	-0,188
Ciclo congelación 2	1,441	0,696	0,040	0,069	2,813
Oxaliplatino	-0,726	0,440	0,101	-1,594	0,142

el escenario más conservador para la realización del estudio. En todos los casos, el porcentaje de la concentración remanente de doxorubicina se ha encontrado dentro de los límites establecidos y permite concluir que doxorubicina diluida en glucosa al 5% sería estable durante al menos dos horas a 49° C, resultados similares a los publicados por Elias y cols.⁵, pero que difiere con los publicados por otros autores que establecen pérdidas del 10% en estas mismas condiciones, pero transcurridas 40 horas¹⁴.

En conclusión, las disoluciones de oxaliplatino 200 mg/L y doxorubicina 15 mg/L, cuando se administran en monoterapia o combinadas, son estables en glucosa al 5% en envases de vidrio topacio durante al menos 2 horas a una temperatura de 49° C. Asimismo, se ha demostrado que ambas disoluciones son estables tras ser sometidas a dos ciclos de congelación-descongelación posteriores a la hipertermia en un intervalo de dos semanas. Por tanto, en términos de estabilidad físico-química resulta factible la administración concomitante, intraperitoneal y con hipertermia de oxaliplatino y doxorubicina.

Bibliografía

1. Medicamentos citostáticos. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. Ed electrónica 2006. ISBN: 84-688-3651-6.
2. Frenel JS, Leux C, Pouplin L, Ferron G, Berton Rigaud D, Bourbouloux E et al. Oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary or recurrent epithelial ovarian cancer: a pilot study of 31 patients. *J Surg Oncol*. 2011;103:10-6.
3. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, Perelli F, Ercoli A, Gallota V et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol*. 2011;122:221-5.
4. Ficha técnica de Eloxatin® (Oxaliplatino). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67390/FT_67390.pdf. Acceso Agosto 2013.
5. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol*. 2002;13:267-72.
6. Breda M, Maffini M, Mangia A, Mucchino C, Musci M. Development and validation of an inductively coupled plasma mass spectrometry method with optimized microwave-assisted sample digestion for the determination of platinum at ultratrace levels in plasma and ultrafiltrate plasma. *International Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis*. 2008;48:435-9.
7. Barati D, Pennacchioli E, Kusamura S, Fiore M, Balestra MR, Colombo C. Peritoneal sarcomatosis: is there a subset of patients who may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy?. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3220-8.
8. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB, Ivanovic AM, Kecmanovic DM. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer, 12 year single center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:1186-91.
9. Bretcha-Boix P, Farré-Alegre J, Sureda M, Dussan C, Pérez-Ruixo JJ, Brugarolas-Masllorens A. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colonic origin: outcomes after 7 years experience of a new centre for peritoneal surface malignancies. *Clin Transl Oncol*. 2010;12:437-42.
10. Sugarbaker PH, Van der Speeten K, Anthony Stuart O, Chang D. Impact of surgical and clinical factors on the pharmacology of intraperitoneal doxorubicin in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:719-26.
11. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Laterza B, Balestra MR, Deraco M. Lymph node metastases in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:45-53.
12. Ficha técnica de Doxorubicina Ferrer Pharma®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2003. http://www.ferrerfarma.com/Documentos/Doxorubicina_FichaTecnica.pdf. Acceso Agosto 2013.
13. Rochard EB, Barthes DMC, Courtois PY. Stability of fluorouracil, cytarabine, or doxorubicin hydrochloride in ethylene vinylacetate portable infusion-pump reservoirs. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49:619-23.

14. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. American Society of Health-System Pharmacists. 14ª ed. Bethesda, 2006.
15. Hoffman DM, Grossano DD, Damin L, Woodcock TM. Stability of refrigerated and frozen solutions of doxorubicin hydrochloride. *Am J Hosp Pharm.* 1979;36:1536-8.
16. Escudero-Ortiz V, Duart-Duart MJ, Pérez-Ruixo JJ, Valenzuela B. Desarrollo y validación de un método de cromatografía líquida de alta resolución para la determinación y cuantificación de doxorrubicina, epirubicina y daunorrubicina en plasma humano. *Revista de la OFIL.* 2012;22:15-24.
17. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf>. Accessed July 16, 2012.
18. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. ICH Topic Q2 (R1). CPMP/ICH/381/95 - ICH Q2 (R1). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002662.pdf. Accessed July 16, 2012.
19. The United States Pharmacopoeia/The National Formulary. 2003. Available at: <http://www.usp.org/USPNF>. Accessed July 16, 2012.
20. Nebot-Martínez J, Alós-Almiñana M, Díez-Sales O. Estabilidad en suero fisiológico del busulfán intravenoso en un envase de poliolefinas. *Farm Hosp.* 2008;32:344-8.
21. Mendoza-Otero F, Gómez-Vidal JA, Vila-Clérigues N, Muros_ortega M, García-Molina O, De la Rubia-Nieta A. Estudio de la estabilidad de tiaprida en disolución para administración en perfusión intravenosa continua. *Farm Hosp.* 2013;37:10-4.
22. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009;27:681-5.
23. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2426-32.
24. Muller M, Cherel M, Dupré PF, Cerantola S, Pichon R, Gouard S et al. Chimiothérapie hyperthermique intr-péritonéale: étude in Vitro. *La leerte du Gynécologue.* 2009;344:19-23.
25. Matoses-Chirivella MC, Villar LJ, Munilla D, Iranzo-Fernández MD, García V, Nájera-Pérez MD et al. Revisión bibliográfica de la estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos. *Farm Hosp.* 2003;27:240-57.