

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ
ESCUELA DE POSGRADO



**ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCABLE MEDIANTE DEGRADACIÓN FORZADA**

Tesis para optar el grado de Magíster en Química que presenta

DEIVY QUIROZ DELGADO

Dirigido por

EMMA PATRICIA MORALES BUENO

San Miguel, Abril 2019

RESUMEN

El cáncer es un problema de salud serio a nivel mundial y Perú no es ajeno a esta realidad. Dentro de este panorama global existe una amplia variedad de tumores malignos para los cuales se emplean distintos fármacos antineoplásicos. Entre los más utilizados en los distintos sistemas de salud figuran los derivados de platino: cisplatino y carboplatino. El carboplatino (cis - 1,1- diamina ciclobutanodicarboxilato platino II) es un análogo de cisplatino (cis - diaminodicloroplatino II), pero el carboplatino, a diferencia del cisplatino, no causa toxicidad renal o neurológica, razón por la cual se utiliza principalmente en los hospitales, para la administración parenteral por infusión intravenosa. El mecanismo de acción molecular no se conoce por completo. Se cree que el carboplatino ejerce sus efectos biológicos mediante la interacción con dianas celulares.

Para hacer frente a los distintos casos de cáncer que se presentan en nuestro país, el tiempo de desarrollo de las formulaciones es un factor importante, ya que lograr desarrollar la fórmula adecuada y el trámite de inscripción para su comercialización puede tardar, en el mejor de los casos, un par de años y con la probabilidad de extender más el tiempo si la fórmula no cumple las especificaciones de calidad adecuadas. Al realizar el proceso de degradación forzada, el plazo disminuye a la mitad pero con la garantía de que la fórmula sí cumple las especificaciones de calidad.

En el presente trabajo se realiza el estudio de la estabilidad de seis formulaciones de carboplatino 150 mg polvo liofilizado para solución inyectable usando el método de la degradación forzada, considerando las variables temperatura y tiempo. Las muestras fueron sometidas a 4 condiciones de degradación forzada; posteriormente fueron analizadas y comparadas con los resultados obtenidos de las muestras que no se sometieron a ninguna condición de degradación forzada. Los métodos analíticos empleados fueron: Karl Fisher para determinar la cantidad de agua presente en las formulaciones, la técnica electroanalítica de potenciometría para determinar el pH de cada formulación, cromatografía de líquidos de alto performance (HPLC) para poder determinar las variaciones con respecto al dosaje y límites de impurezas de cada una de las formulaciones, y resonancia magnética nuclear del protón ($^1\text{H-RMN}$) y carbono ($^{13}\text{C-RMN}$) para determinar los principales excipientes de cada formulación.

Palabras clave: Cisplatino, carboplatino, degradación forzada, liofilizado, resonancia magnética nuclear del protón (^1H -RMN) y carbono (^{13}C -RMN).

ABSTRACT

Title of the thesis: Study of the stability of carboplatin 150 mg lyophilized powder for solution for injection by forced degradation.

Cancer is a serious health problem worldwide and Peru is not free from this reality. Within this global picture there is a wide variety of malignant tumors for which different antineoplastic drugs are used. Among the most used in the different systems of health are included the platinum derivatives: cisplatin and carboplatin. Carboplatin (cis-1,1-diamine cyclobutanedicarboxylate platinum II) is an analogue of cisplatin (cis-diaminodichloroplatinum II), but carboplatin, unlike cisplatin, does not cause renal or neurological toxicity, which is why it is mainly used in hospitals for parenteral administration by intravenous infusion. The mechanism of molecular action is not completely understood, it is believed that carboplatin exerts its biological effects through interaction with target cells.

In the present work, the study of the stability of six formulations of carboplatin 150 mg lyophilized powder for solution for injection was carried out using the method of forced degradation, considering the variables temperature and time. The samples were subjected to four conditions of forced degradation; later they were analyzed and compared with the results obtained from the samples that were not submitted to any forced degradation condition. The analytical methods used were: Karl Fisher to determine the amount of water present in the formulations, the electroanalytical technique potentiometry to determine the pH of each formulation, high performance liquid chromatography (HPLC) to determine the variations with respect to the dosage and impurity limits of each of the formulations and nuclear magnetic resonance of the proton (^1H -NMR) and carbon (^{13}C -NMR) to determine the main excipients of each formulation.

Key words: Cisplatin, carboplatin, forced degradation, lyophilized, proton (^1H -NMR) and carbon (^{13}C -NMR) nuclear magnetic resonance.

DEDICATORIA

A Jehová Dios por brindarme la lucidez y voluntad para poder culminar este proceso, así también a mi esposa Cinthya Luz, a mis hijos Juan Pablo y Rafael Ignacio, a mis padres, Almilcar y Raquel, por ser la fuerza de impulso en esos días agotadores.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al laboratorio Medifarma por brindarme las facilidades para poder estudiar el posgrado y la realización del estudio brindándome todos los recursos necesarios para el desarrollo de la investigación, gracias Dr. Luis Kanashiro Ch., Dra. Liliana Ota K., Dr. Jorge Quesada M., Dra. Elisa Zavala F., Dr. Víctor Coronado., Ing. Ivette Novoa ya que sin su orientación no se hubiese podido culminar el estudio.

A cada uno de los integrantes del equipo de investigación y desarrollo del laboratorio Medifarma por brindarme todo el apoyo en el desarrollo de mi trabajo.

A mi estimado amigo Franco Centurión por el apoyo brindado y a cada uno de mis compañeros de la maestría en Química.

Agradezco a mi asesora y Directora de la Maestría en Química, Dra. Patricia Morales Bueno ya que con sus conocimientos y experiencia me ayudó a dar forma al estudio con la finalidad que esta sea fácilmente comprendida por los futuros lectores.

Como no decir gracias a todos los profesores de la Maestría en Química de la PUCP, ya que me permitieron conocer un poco más de este maravilloso y fascinante mundo de la Química, ciencia que es muy importante para el desarrollo de un país como el nuestro que necesita más investigadores en ciencias básicas y aplicadas.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	5
ÍNDICE DE FIGURAS	6
ÍNDICE DE TABLAS.....	11
ÍNDICE DE ANEXOS	14
SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	15
1.INTRODUCCIÓN	16
2.PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	19
3.OBJETIVOS.....	21
4.MARCO TEÓRICO.....	22
4.1 DEGRADACION FORZADA	22
4.2 PERIODOS DE ESTABILIDAD	23
4.3 FUNDAMENTOS DE LA LIOFILIZACIÓN	24
4.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS LIOFILIZADOS.....	25
4.5 CISPLATINO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.....	26
4.6 ANÁLOGOS DE CISPLATINO Y MECANISMO MOLECULAR DE CARBOPLATINO.....	28
5.METODOLOGÍA	31
5.1 EQUIPOS Y REACTIVOS.....	31
5.2 FORMULACIONES EMPLEADAS	32
5.3 CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO DE DEGRADACIÓN FORZADA.....	34
5.4 PROCEDIMIENTO ANALÍTICO.....	36
5.4.1 Resonancia Magnética Nuclear	36
5.4.2 Características físicas	36
5.4.3 Determinación del pH:	36
5.4.4 Contenido de agua:.....	37
5.4.5 Dosaje de carboplatino	37
5.4.6 Límite de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico	39
6.PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	41
7.DISCUSIÓN.....	161
8.CONCLUSIONES	164
9.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	165
10.ANEXOS	168

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA N° 1: DIAGRAMA DE FASE MOSTRANDO EL PUNTO TRIPLE DEL AGUA.....	25
FIGURA N° 2: PASOS DE LA LIOFILIZACIÓN.....	26
FIGURA N° 3: MECANISMO MOLECULAR DEL CISPLATINO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.	27
FIGURA N° 4: ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE: A-CISPLATINO; B-CARBOPLATINO; C-OXALIPLATINO; D-ORMAPLATINO; E-ENLOPLATINO.	28
FIGURA N° 5 : FORMACIÓN DE ADUCTOS ENTRE EL ADN Y CARBOPLATINO	29
FIGURA N° 6 : HIDRÓLISIS DEL CARBOPLATINO DENTRO DE LA CÉLULA	29
FIGURA N° 7 : CROMATOGRAMA DEL ESTÁNDAR DE CARBOPLATINO EN EL ANÁLISIS DEL DOSAJE DE LA FÓRMULA “A”	43
FIGURA N° 8 : CROMATOGRAMA DE LA MUESTRA M1-1059945 EN EL ANÁLISIS DEL DOSAJE DE LA FÓRMULA “A”	44
FIGURA N° 9 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “A” . ..	45
FIGURA N° 10 : CROMATOGRAMA DEL ESTÁNDAR DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO EN EL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “A”	46
FIGURA N° 11 : CROMATOGRAMA DE LA MUESTRA M1-1059945 DURANTE EL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “A”	47
FIGURA N° 12 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “A”	48
FIGURA N° 13 : ESPECTRO DE ¹ H-RMN DE LA FÓRMULA “A” 25 °C.	50
FIGURA N° 14 : ESPECTRO DE ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “A” 25 °C.	51
FIGURA N° 15 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “A” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 1.	53
FIGURA N° 16 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “A” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 1.	54
FIGURA N° 17 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “A” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 2.	56
FIGURA N° 18 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “A” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 2.	57

FIGURA N° 19 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “A” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 3.	59
FIGURA N° 20 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “A” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 3.	60
FIGURA N° 21 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “A” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 4.	62
FIGURA N° 22 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “A” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 4.	63
FIGURA N° 23 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO EN LA MUESTRA DE LA FÓRMULA “B”	65
FIGURA N° 24 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “B”	66
FIGURA N° 25 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “B” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 1.	68
FIGURA N° 26 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “B” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 1.	69
FIGURA N° 27 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “B” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 2.	71
FIGURA N° 28 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “B” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 2.	72
FIGURA N° 29 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “B” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 3.	74
FIGURA N° 30 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “B” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 3.	75
FIGURA N° 31 : ESPECTRO DE ¹ H-RMN DE LA FÓRMULA “B” DE LA CONDICIÓN 3.	77
FIGURA N° 32 : ESPECTRO DE ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “B” DE LA CONDICIÓN 3.	78
FIGURA N° 33 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “B” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 4.	80
FIGURA N° 34 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “B” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 4.	81
FIGURA N° 35 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “C”	83

FIGURA N° 36 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “C” .	84
FIGURA N° 37 : ESPECTRO DE ¹ H-RMN DE LA FÓRMULA “C” 25°C .	86
FIGURA N° 38 : ESPECTRO DEL ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “C” 25°C.	87
FIGURA N° 39 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “C” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 1.	89
FIGURA N° 40 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “C” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 1.	90
FIGURA N° 41 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “C” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 2	92
FIGURA N° 42 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “C” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 2.	93
FIGURA N° 43 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “C” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 3.	95
FIGURA N° 44 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “C” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 3.	96
FIGURA N° 45 : ESPECTRO DE ¹ H-RMN DE LA FÓRMULA “C” DE LA CONDICIÓN 3.	98
FIGURA N° 46 : ESPECTRO DE ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “C” DE LA CONDICIÓN 3.	99
FIGURA N° 47 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “C” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 4.	101
FIGURA N° 48 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “C” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 4. ...	102
FIGURA N° 49 RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “D”	104
FIGURA N° 50 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “D” .	105
FIGURA N° 51 : ESPECTRO DE ¹ H-RMN DE LA FÓRMULA “D” 25 °C.	107
FIGURA N° 52 : ESPECTRO DE ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “D” 25 °C.	108
FIGURA N° 53 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “D” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 1.	110
FIGURA N° 54 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “D” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 1.	111

FIGURA N° 55 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “D” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 2.	113
FIGURA N° 56 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “D” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 2. ...	114
FIGURA N° 57 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “D” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 3.	116
FIGURA N° 58 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “D” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 3. ...	117
FIGURA N° 59 : ESPECTRO DE ¹ H-RMN DE LA FÓRMULA “D” EN LA CONDICIÓN 3.	119
FIGURA N° 60 : ESPECTRO DEL ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “D” EN LA CONDICIÓN 3.	120
FIGURA N° 61 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “D” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 4.	122
FIGURA N° 62 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “D” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 4. ...	123
FIGURA N° 63 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “E”.	125
FIGURA N° 64 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “E”.	126
FIGURA N° 65 : ESPECTRO DE ¹ H-RMN DE LA FÓRMULA “E” 25 °C.	128
FIGURA N° 66 : ESPECTRO DE ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “E” 25 °C.	129
FIGURA N° 67 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “E” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 1.	131
FIGURA N° 68 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “E” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 1. ...	132
FIGURA N° 69 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “E” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 2.	134
FIGURA N° 70 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “E” E EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 2..	135
FIGURA N° 71 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “E” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 3.	137
FIGURA N° 72 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “E” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 3. ...	138

FIGURA N° 73 : ESPECTRO DE ^1H -RMN DE LA FÓRMULA “E” EN LA CONDICIÓN 3.	140
FIGURA N° 74 : ESPECTRO DE ^{13}C -RMN DE LA FÓRMULA “E” EN LA CONDICIÓN 3.	141
FIGURA N° 75 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “E” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 4.	143
FIGURA N° 76 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “E” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 4. ...	144
FIGURA N° 77 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “F”	146
FIGURA N° 78 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “F”	147
FIGURA N° 79 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “F” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 1.	149
FIGURA N° 80 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “F” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 1.....	150
FIGURA N° 81 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “F” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 2.	152
FIGURA N° 82 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “F” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 2.....	153
FIGURA N° 83 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “F” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 3.	155
FIGURA N° 84 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “F” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 3.....	156
FIGURA N° 85 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DOSAJE DE CARBOPLATINO DE LA FÓRMULA “F” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 4.	158
FIGURA N° 86 : RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “F” EN LA MUESTRA SOMETIDA A LA CONDICIÓN 4.....	159

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N° 1 : CONDICIONES MÁS USADAS PARA LOS ESTUDIOS DE DEGRADACIÓN FORZADA.	22
TABLA N° 2 : CONDICIONES DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO Y ACELERADA PARA ZONA IVA	24
TABLA N° 3 : FÓRMULAS EMPLEADAS EN EL ESTUDIO DE CARBOPLATINO POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE.	33
TABLA N° 4 : DISTRIBUCIÓN DE LAS MUESTRAS INVOLUCRADAS EN EL ESTUDIO.	34
TABLA N° 5 : FACTORES Y DOMINIO EXPERIMENTAL.	35
TABLA N° 6 : DISEÑO FACTORIAL COMPLETO 2 ² Y PLAN DE EXPERIMENTACIÓN PARA EL DOSAJE.....	35
TABLA N° 7 : DISEÑO FACTORIAL COMPLETO 2 ² Y PLAN DE EXPERIMENTACIÓN PARA LAS IMPUREZAS. 36	
TABLA N° 8 : ESPECIFICACIONES DEL CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE.	41
TABLA N° 9 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “A” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE A 25 °C.	42
TABLA N° 10 : ESPECTROS DE ¹ H-RMN Y ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “A” A 25 °C.....	49
TABLA N° 11 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “A” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDA A LA CONDICIÓN 1.	52
TABLA N° 12 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “A” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 2.....	55
TABLA N° 13 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “A” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 3.....	58
TABLA N° 14 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “A” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 4.	61
TABLA N° 15 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “B” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, A 25 °C.	64
TABLA N° 16 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “B” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 1.....	67
TABLA N° 17 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “B” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 2.....	70
TABLA N° 18 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “B” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 3.....	73

TABLA N° 19 : RESULTADOS DEL ESPECTRO DE ¹ H-RMN Y ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “B” EN LA CONDICIÓN 3.....	76
TABLA N° 20 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “B” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 4.....	79
TABLA N° 21 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “B” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 4.....	82
TABLA N° 22 : RESULTADOS DE LOS ESPECTROS DE ¹ H-RMN Y ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “C” A 25 °C.	85
TABLA N° 23 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “C” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 1.....	88
TABLA N° 24 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “C” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 2.....	91
TABLA N° 25 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “C” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 3.....	94
TABLA N° 26 : RESULTADOS DE LOS ESPECTROS DE ¹ H-RMN Y ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “C” EN LA CONDICIÓN 3.....	97
TABLA N° 27 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “C” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 4.....	100
TABLA N° 28 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “D” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, A 25 °C.	103
TABLA N° 29 : RESULTADOS DE LOS ESPECTROS DE ¹ H-RMN Y ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “D” A 25°C.	106
TABLA N° 30 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “D” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 1.....	109
TABLA N° 31 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “D” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 2.....	112
TABLA N° 32 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “D” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 3.....	115
TABLA N° 33 : RESULTADOS DE LOS ESPECTROS DE ¹ H-RMN Y ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “D” EN LA CONDICIÓN 3.....	118
TABLA N° 34 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “D” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 4.....	121

TABLA N° 35 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “E” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, A 25 °C.	124
TABLA N° 36 : RESULTADOS DE LOS ESPECTROS DE ¹ H-RMN Y ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “E” A 25 °C.	127
TABLA N° 37 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “E” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 1.....	130
TABLA N° 38 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “E” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 2.	133
TABLA N° 39 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “E” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 3	136
TABLA N° 40 : RESULTADO DE LOS ESPECTROS DE ¹ H-RMN Y ¹³ C-RMN DE LA FÓRMULA “E” EN LA CONDICIÓN 3.....	139
TABLA N° 41 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “E” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 4.....	142
TABLA N° 42 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “F” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, A 25 °C.	145
TABLA N° 43 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “F” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 1.....	148
TABLA N° 44 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “F” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 2.....	151
TABLA N° 45 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “F” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 3.....	154
TABLA N° 46 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “F” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A LA CONDICIÓN 4.	157
TABLA N° 47 : RESULTADOS DE LA FÓRMULA “F” DE CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMETIDO A ESTABILIDAD ACELERADA POR 3 Y 6 MESES.....	160

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 10.2 : CROMATOGRAMA DE LA MUESTRA M1 EN EL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “B”	170
ANEXO 10.3 : CROMATOGRAMA DE LA MUESTRA M1 EN EL ANÁLISIS DEL DOSAJE DE LA FÓRMULA “C”	171
ANEXO 10. 4 : CROMATOGRAMA DE LA MUESTRA M1 EN EL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “C”	172
ANEXO 10.5 : CROMATOGRAMA DE LA MUESTRA M1 EN EL ANÁLISIS DEL DOSAJE DE LA FÓRMULA “D”	173
ANEXO 10. 6 : CROMATOGRAMA DE LA MUESTRA M1 EN EL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “D”	174
ANEXO 10.7 : CROMATOGRAMA DE LA MUESTRA M1 EN EL ANÁLISIS DEL DOSAJE DE LA FÓRMULA “E”	175
ANEXO 10.8 : CROMATOGRAMA DE LA MUESTRA M1 EN EL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “E”	176
ANEXO 10.9 : CROMATOGRAMA DE LA MUESTRA M1 EN EL ANÁLISIS DEL DOSAJE DE LA FÓRMULA “F”	177
ANEXO 10.10 : CROMATOGRAMA DE LA MUESTRA M1 EN EL ANÁLISIS DEL LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO DE LA FÓRMULA “F”	178

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

MINSA	Ministerio de Salud.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.
FDA	Food and Drug Administration.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
AAPS	American Association of Pharmaceutical Scientists.
IFA	Ingrediente farmacéutico activo.
Carboplatino	Cis-1,1-diamina ciclobutanodicarboxílico platino II.
Cisplatino	Cis-diaminodicloro platino II.
HPLC	Cromatografía Líquida de alta performance.
¹H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear del Protón.
¹³C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear del Carbono.
CTr1	Transportador de cobre de alta afinidad.
FPVD	Fluoruro de polivinilideno.
δ	Desplazamiento Químico.

1. INTRODUCCIÓN

Los estudios de estabilidad de los medicamentos en el Perú se sustentan en la directiva sanitaria N° 031-MINSA/DIGEMID-V.01, la cual establece que la estabilidad es la aptitud de un ingrediente farmacéutico activo o de un fármaco, de mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones relativas a su identidad, concentración o potencia, calidad, pureza y apariencia física. Se entiende como estudios de estabilidad al conjunto de pruebas y ensayos a que se somete un producto en condiciones preestablecidas y que permitirá determinar su período de eficacia y seguridad. Los estudios de estabilidad acelerados son diseñados para lograr el incremento de la degradación química o física de un producto, mediante condiciones de almacenamiento extremas o exageradas en su envase original, con el propósito de monitorear las reacciones de degradación y predecir el período de vida bajo condiciones normales de almacenamiento¹.

Las guías de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norte América (*Food and Drug Administration, FDA*) y la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Fármacos para Uso Humano (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH*), establecen los lineamientos que rigen las pruebas de estabilidad para entender cómo la calidad de un fármaco cambia en el tiempo bajo la influencia de diversos factores ambientales. Los estudios de estabilidad a largo plazo incluyen estudios de 12 a 36 meses y estudios de estabilidad acelerada pueden proyectarse hasta 6 meses².

La industria farmacéutica realiza estudios de estabilidad de diferentes formas farmacéuticas, estos pueden ayudar a identificar vías de degradación y la estabilidad intrínseca de la molécula. La naturaleza de la prueba de esfuerzo dependerá de la forma farmacéutica y del principio activo presente en ella. La ICH define pruebas de estrés como una investigación de las características de estabilidad "intrínseca" de la molécula. El concepto de estabilidad intrínseca incluye cuatro aspectos principales:

1. Las condiciones que llevan a la degradación.
2. Las tasas de degradación (familiar o de otro tipo).
3. Estructuras de los principales productos de degradación.
4. Vías de degradación (incluyendo la comprensión de los átomos o grupos funcionales en la estructura química de la molécula del fármaco que son susceptibles a la degradación).

Cuestiones relacionadas con la estabilidad pueden ser identificadas o predichas una vez que se han investigado y entendido estos cuatro aspectos³.

Varias Investigaciones relacionan la influencia de la temperatura en la determinación del tiempo de vida útil de los medicamentos, estas sirvieron de referencia a Joel Davis de la FDA para proponer lo que se conoce como la "Regla Joel Davis," la cual señala que un medicamento almacenado 3 meses a condiciones tales como 40 °C de temperatura y 75 % de humedad relativa equivalen aproximadamente a 24 meses de almacenamiento a temperatura ambiente (25 °C) para dicho medicamento. Otras contribuciones importantes se han hecho en los últimos años en lo que respecta a las evaluaciones cinéticas de estabilidad del fármaco desde un punto de vista de estabilidad acelerada (por ejemplo, modificación de la ecuación de Arrhenius para incluir la influencia de humedad relativa)³.

En los últimos 18 años, han aparecido varios artículos relacionados con las pruebas de estrés en la literatura de la industria farmacéutica. Por ejemplo, estudios realizados en el año 2000 ofrecen la colección más completa de referencias de diversos estudios de degradación de los medicamentos, que documentan la diversidad de condiciones y métodos para las pruebas de estrés³. En estos se intenta proporcionar un sistema de clasificación (extremadamente lábil, muy lábil, lábil y estable), basado en un enfoque sistemático definido. La información no es muy clara sobre las bases científicas del sistema de clasificación, sin embargo, define puntos finales para las pruebas de estrés, permitiendo la conclusión de que un compuesto particular puede ser considerado como "estable" bajo un determinado conjunto de condiciones³.

Investigaciones alrededor del mundo mencionan que la degradación forzada de nuevas drogas y medicamentos es importante para ayudar a desarrollar y demostrar la

especificidad de los métodos analíticos que indican estabilidad, así como para determinar las vías y productos de degradación de los principios activos⁴.

Existen diversas formas de realizar la degradación forzada de nuevos medicamentos: hidrólisis, hidrólisis ácida, hidrólisis básica, termólisis, oxidación, fotólisis, etc., cada una de ellas orientada a la generación de productos de degradación y a la vez, al desarrollo de una metodología analítica robusta para la determinación de los degradados formados³.

La Asociación Americana de Científicos Farmacéuticos (American Association of Pharmaceutical Scientists, AAPS) investigó sobre predicción y vigilancia de impurezas en IFA (ingrediente farmacéutico activo) y de los medicamentos en proceso de desarrollo, ya que estos pueden afectar tanto a la seguridad como a la eficacia de los medicamentos. Por lo tanto, la capacidad de predecir y evaluar rápidamente el potencial de rendimiento de los medicamentos es parte importante en el desarrollo de terapias innovadoras con drogas. Realizar investigaciones usando la degradación forzada nos permite predecir y evaluar rápidamente el potencial de formación de impurezas en los medicamentos. En comparación con los estudios de estabilidad, los estudios de degradación forzada ayudarían en la generación de productos de degradación en un corto tiempo, en el rango de algunas semanas⁴.

2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

En la industria farmacéutica nacional no se han reportado estudios de degradación forzada de formas farmacéuticas liofilizadas, con el presente trabajo de investigación se pretende determinar las ventajas de conocer los resultados de la formulación en un menor tiempo, en comparación al tiempo de estabilidad acelerada convencional que son seis meses, así como poder determinar sus posibles vías de degradación dependientes de temperatura y humedad.

Realizar los estudios de degradación forzada para formas farmacéuticas liofilizadas generaría que la industria farmacéutica peruana sea más competitiva frente a los productos importados, ya que se podrían disminuir significativamente los tiempos de desarrollo de los productos nuevos.

Las formas farmacéuticas liofilizadas importadas generalmente tienen un costo más elevado debido a la tecnología que interviene. Si la industria farmacéutica peruana desarrolla estas formas farmacéuticas, también permitiría mejorar el acceso a los medicamentos a un mayor número de pacientes que los necesiten.

Sabemos que el cáncer es una enfermedad que se caracteriza por el elevado costo del tratamiento, entonces al desarrollar productos farmacéuticos que combatan esta enfermedad estamos ayudando a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Para el tratamiento del cáncer existen diversas terapias, pero las que involucran quimioterapia involucran el uso de cisplatino y carboplatino como principales agentes antitumorales.

Carboplatino es un fármaco con propiedades antitumorales que no causa toxicidad renal o neurológica y se utiliza principalmente en los hospitales para la administración parenteral por infusión intravenosa. Es un medicamento de platino de segunda generación ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer^{16,17}.

Diferentes investigadores realizaron trabajos aplicando degradación forzada para poder predecir el comportamiento de un medicamento o principio activo, pero es muy poca la

información acerca de la aplicación de la degradación forzada en productos oncológicos liofilizados, por ello, en el presente trabajo se pretende estudiar la estabilidad de carboplatino 150 mg polvo liofilizado para solución inyectable mediante degradación forzada ^{5,7,8,9}.



3. OBJETIVOS

Objetivo General:

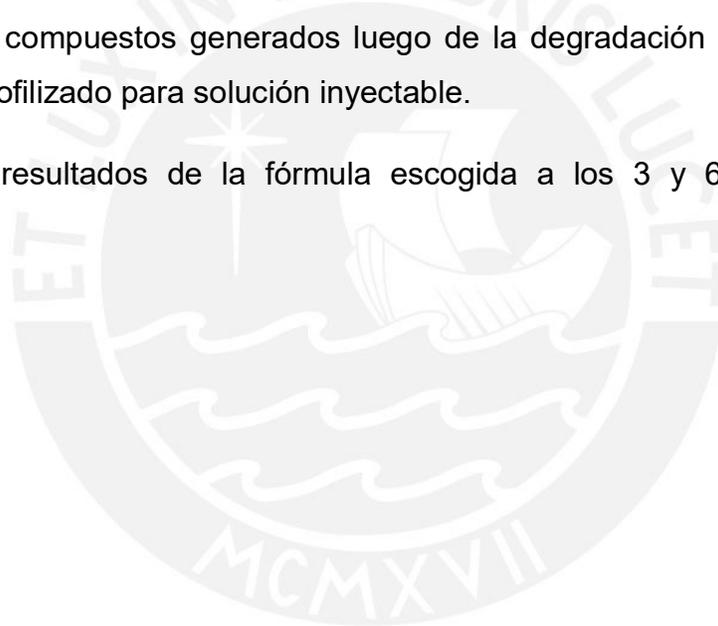
Estudiar la estabilidad de carboplatino 150 mg polvo liofilizado para solución inyectable mediante degradación forzada.

Objetivos Específicos:

Determinar el efecto de la degradación forzada sobre la estabilidad de carboplatino 150 mg polvo liofilizado para solución inyectable en diferentes formulaciones, a distintas condiciones, tomando en cuenta dos variables, temperatura y tiempo.

Determinar los compuestos generados luego de la degradación forzada de carboplatino 150 mg polvo liofilizado para solución inyectable.

Comparar los resultados de la fórmula escogida a los 3 y 6 meses en estabilidad acelerada.



4. MARCO TEÓRICO

4.1 DEGRADACIÓN FORZADA

Es el proceso que involucra la degradación de un medicamento o un principio activo a condiciones mucho más severas que las condiciones aceleradas para poder generar productos de degradación que pueden ser estudiados y de esa forma determinar la estabilidad de una molécula⁶. Se conoce que la principal causa de aparición de impurezas en medicamentos y principios activos es la degradación, ya que la inestabilidad química de un medicamento está relacionada a condiciones como calor, humedad, solventes, pH y luz⁶. Existen en la literatura muchos ejemplos de las condiciones experimentales para conducir los estudios de degradación forzada, en la Tabla N° 1 se presenta las condiciones más usadas^{5, 6,19}.

Tabla N° 1 : Condiciones más usadas para los estudios de degradación forzada.

Tipo de Degradación	Condición Experimental	Condiciones de Almacenamiento	Tiempo de Muestreo (días)
Hidrólisis	HCl 0,1 M	40 °C, 60 °C	1, 3, 5
	NaOH 0,1 M	40 °C, 60 °C	1, 3, 5
Oxidación	3 % H ₂ O ₂	40 °C, 60 °C	1, 3, 5
Fotólisis	Lámpara de Xenón o Mercurio / lámpara de fluorescente	40 °C, 60 °C	1,3,5
	Cámara de calor	60 °C	1, 3, 5
Térmico	Cámara de calor	60 °C/75 % HR	1, 3, 5
	Cámara de calor	80 °C	1, 3, 5
	Cámara de calor	80 °C/75 % HR	1, 3, 5

Dentro de las condiciones de degradación más utilizadas, la degradación térmica es una de las importantes, ya que los estudios pueden ser llevados a cabo a temperaturas más altas durante un período de tiempo más corto. Estos estudios se llevan a cabo a temperaturas entre 40 °C y 80 °C y se hace uso de la ecuación de Arrhenius para conocer el efecto de la temperatura sobre la degradación térmica de una sustancia^{5,6,7}:

$$k = Ae^{-E_a / RT}$$

Dónde:

k: Constante de la velocidad de reacción específica.

A: Factor de frecuencia.

E_a: Energía de activación (kJ/mol)

R: Constante del gas (8,31x 10⁻³ kJ/mol x K)

T: Temperatura K.

El uso de la ecuación de Arrhenius nos ayuda a entender el efecto de la temperatura sobre la cinética de una reacción, ya que se ve el efecto directo de la temperatura en la velocidad de reacción.

Los medicamentos sometidos a estos estudios pueden presentar entre 5 % y 20 % de degradación, lo cual ha sido aceptado como razonable para la validación de ensayos cromatográficos⁵. Algunos científicos piensan que 10 % de degradación es óptimo para su uso en la validación analítica para pequeñas moléculas farmacéuticas, considerando que usualmente los límites inferiores aceptados en los dosajes o valoraciones por lo general suelen ser hasta un 90 %⁵. Se recomienda empezar los estudios de degradación forzada durante el proceso de desarrollo de fármacos. De esta manera se tendrá tiempo suficiente para obtener más información acerca de la estabilidad de la molécula, la cual a su vez ayudará a mejorar el proceso de fabricación, formulación y en la determinación de las condiciones de almacenamiento⁵.

4.2 PERIODOS DE ESTABILIDAD

Para establecer periodos de estabilidad de productos farmacéuticos la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) redactó la directriz tripartita "Prueba de Estabilidad de principios activos nuevos y medicamentos nuevos" la cual define las pruebas de estabilidad requeridas para una solicitud de registro dentro de las tres áreas de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos. Estas áreas se asignan a la zona climática II, con las condiciones de almacenamiento de 25 °C / 60 % de humedad relativa. Para armonizar y simplificar las pruebas de estabilidad en todo el mundo, este ha sido dividido en cuatro zonas climáticas⁸. La clasificación de zonas climáticas brindada por la

Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que Perú se encuentra en la zona IVa. En ella se encuentran países con clima tropical (temperatura de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $65\% \pm 5\%$). Considerando lo establecido por la OMS, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas estableció que el diseño de los estudios de estabilidad seguirá como condiciones generales las reportadas en la siguiente tabla ¹:

Tabla N° 2 : Condiciones de estabilidad a largo plazo y acelerada para zona IVa.

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Período Mínimo	Frecuencia de Análisis Mínimo
Estabilidad Acelerada	$40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\%$ HR	6 meses	0, 3 y 6 meses ó 0, 2, 4 y 6 meses.
Estabilidad a largo Plazo	$30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $65\% \pm 5\%$ HR	12 meses	0, 6 y 12 meses y cada año

Estas condiciones se aplican generalmente a productos farmacéuticos que no usan condiciones especiales de almacenamiento. Para productos que tienen en su formulación principios activos inestables, el período de muestreo para establecer la estabilidad a largo plazo se debe realizar cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses en el segundo año y posteriormente se realizará cada 12 meses, hasta el tiempo de vida útil propuesto. También se establece que para productos farmacéuticos almacenados en condiciones especiales, tales como refrigeración y congelación, los tipos de estudio y condiciones de almacenamiento serán distintos a los antes mencionados¹.

Si se tiene principios activos poco estables, se recomienda utilizar el proceso de liofilización. Este es un proceso unitario de secado en frío que se emplea en la industria farmacéutica, ya que existen muchos principios activos que no son estables en solución acuosa, por tal motivo se tienen que someter a dicho proceso. Los parámetros críticos son: la temperatura, la presión de la cámara y el tiempo. El manejo adecuado de dichos parámetros permite el progreso del proceso de liofilización^{11,12}.

4.3 FUNDAMENTOS DE LA LIOFILIZACIÓN

La liofilización se define como una operación unitaria de secado que utiliza el proceso de congelación en la cual ocurren dos eventos importantes; el primer evento es la congelación de la muestra a liofilizar y el segundo evento es la eliminación del agua

presente en la muestra mediante un mecanismo de sublimación directa del hielo a vapor de agua usando valores de presión que limitan al vacío, tal cual se muestra en la Figura 1²³.

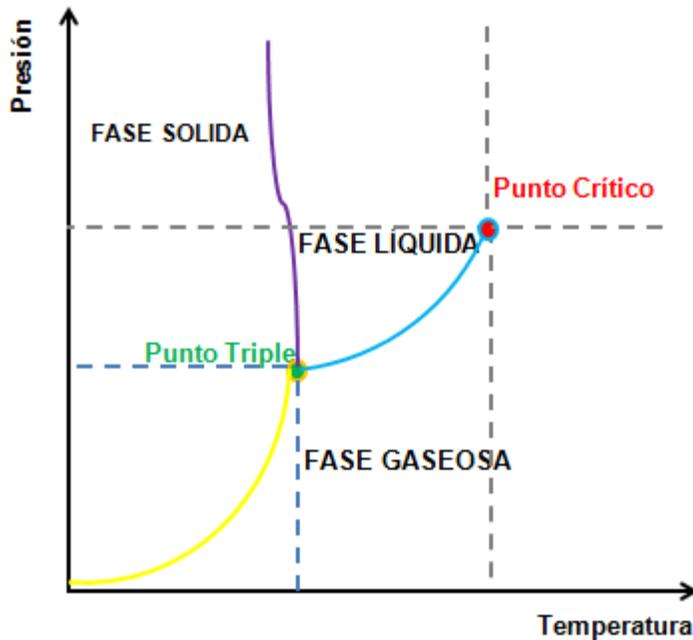


Figura N° 1: Diagrama de fase mostrando el punto triple del agua²³.

4.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS LIOFILIZADOS

Para muchos productos farmacéuticos la liofilización significa un proceso de estabilización en el cual el material primero es congelado y entonces la concentración del solvente, comúnmente el agua, es reducida mediante sublimación y desorción, a niveles que no sostendrán más el crecimiento biológico o las reacciones químicas y de acuerdo a la naturaleza sufre un secado primario, posteriormente un secado secundario y finalmente un producto final como se muestra en la Figura 2. El producto final suele tener niveles de agua muy bajos²³.

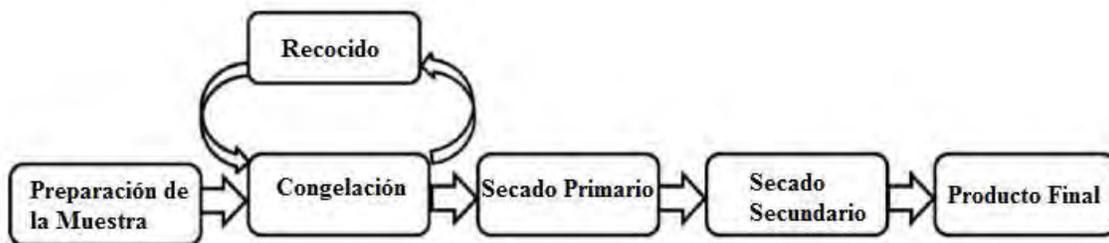


Figura N° 2: Pasos de la liofilización²³.

El proceso de liofilización se utiliza en investigaciones de nuevas formas farmacéuticas, por ejemplo, AP 5280 es un nuevo agente anticanceroso el cual es un conjugado platino-polímero, muestra una actividad prometedora tanto *in vitro* como *in vivo* contra tumores sólidos¹¹. En un estudio cuyo objetivo fue desarrollar una forma farmacéutica de dosificación parenteral para ensayos clínicos de fase I, AP 5280 mostró una excelente solubilidad en agua y se caracterizó mediante el uso de una amplia gama de técnicas analíticas¹³. Sin embargo, soluciones acuosas de AP 5280 demostraron ser lábiles a la esterilización por calor húmedo, razón por la cual se decidió desarrollar una forma de dosificación liofilizada. Inicialmente, los viales de vidrio se utilizaron como embalaje primario, pero esto llevó a una alta tasa de rotura, lo que podría ser evitado con el uso de viales de resina. Los estudios de estabilidad hasta la fecha muestran que el producto liofilizado en viales de vidrio es estable durante al menos 12 meses cuando se almacena entre 2 y 8 °C protegidos de la luz y el producto liofilizado en viales de resina es estable durante al menos 6 meses en estas condiciones. Dentro de la variedad de métodos de degradación forzada para este fármaco en desarrollo se aplicó la prueba de fotoestabilidad la cual reveló la fotolabilidad del AP 5280 y, por tanto, la forma farmacéutica liofilizada en ambos tipos de envase primario, necesitan el almacenamiento en la oscuridad¹³.

4.5 CISPLATINO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Para mantener las propiedades farmacológicas de los derivados del platino se usa el proceso de liofilización, cisplatino también es un compuesto de coordinación metálico con un peso molecular de 301,1 g/mol y con una temperatura de fusión de 270 °C. Cisplatino

fue sintetizado por primera vez por M. Peyrone en 1984 pero su estructura química fue elucidada en 1893 por el Alfred Werner, pero en 1960 recién obtuvo el interés científico debido a que mostró inhibición de la división celular de la bacteria *Escherichia coli* lo cual despertó interés en el posible uso contra el cáncer^{21,24,25}.

Cisplatino es efectivo contra varios tipos de cáncer, entre los más frecuentes, linfomas, sarcomas y tumores de las células germinales. El mecanismo de acción está vinculado con el entrecruzamiento con las bases púricas del ADN, interfiriendo con los mecanismos de reparación del ADN, causando daño del ADN y posteriormente induciendo la apoptosis en las células cancerosas (Figura 3)^{21,24,25}.

Desafortunadamente cisplatino tiene efectos adversos que limitan su uso en algunos pacientes, razón por la cual se siguió investigando para sintetizar moléculas que sean menos tóxicas, lo que llevó a evaluar a trece análogos en los diferentes estudios clínicos, de los cuales únicamente carboplatino mostró avances significativos en comparación al cisplatino^{21,24,25}.

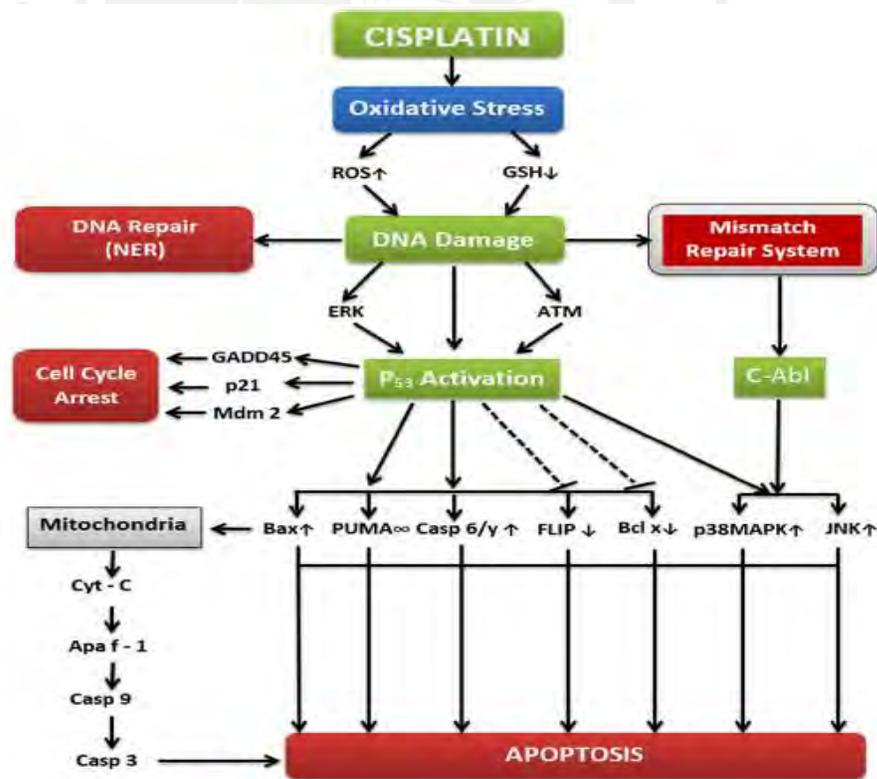


Figura N° 3: Mecanismo molecular del cisplatino en el tratamiento del cáncer²¹.

4.6 ANÁLOGOS DE CISPLATINO Y MECANISMO MOLECULAR DE CARBOPLATINO

De los diversos análogos que tiene cisplatino, el oxaliplatino y carboplatino (Figura 4) presentaron mejor actividad biológica sobre las células cancerosas y menor nivel de toxicidad que el cisplatino. Carboplatino (cis - 1,1- diamina ciclobutanodicarboxilato platino II) es un análogo de cisplatino (cis - diaminodicloroplatino II), un fármaco con propiedades antitumorales que fue aprobado por la FDA en 1980 y desde entonces se utilizó ampliamente en el tratamiento de distintos tipos de tumores^{20,21}.

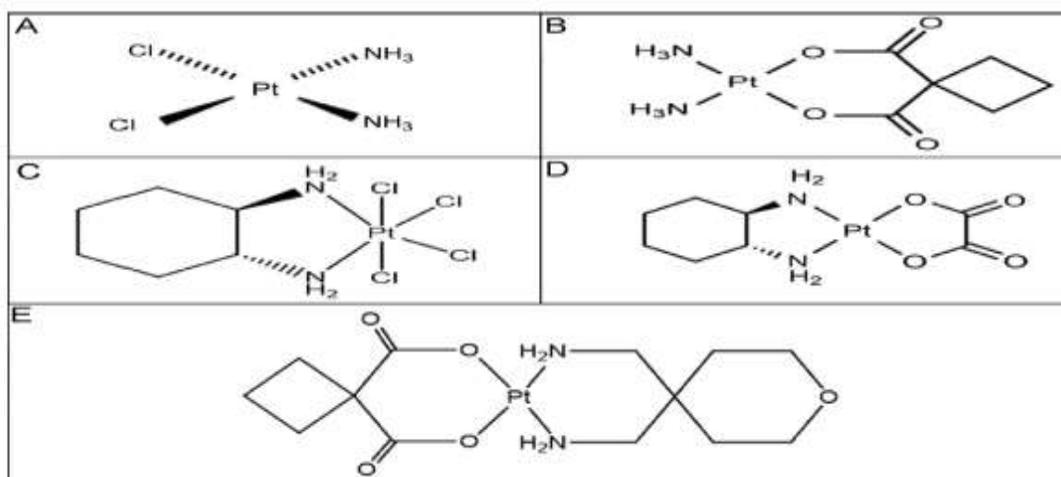


Figura N° 4: Estructuras químicas de: A-cisplatino; B-carboplatino; C-Oxaliplatino; D-ormaplatino; E-enloplatino²¹.

En lo referente al mecanismo de acción, carboplatino genera lesiones del ADN mediante la formación de aductos con el platino, y de esa manera logra inhibir la replicación y transcripción lo que genera la muerte de la célula cancerosa (Figura 5)^{20,21}.

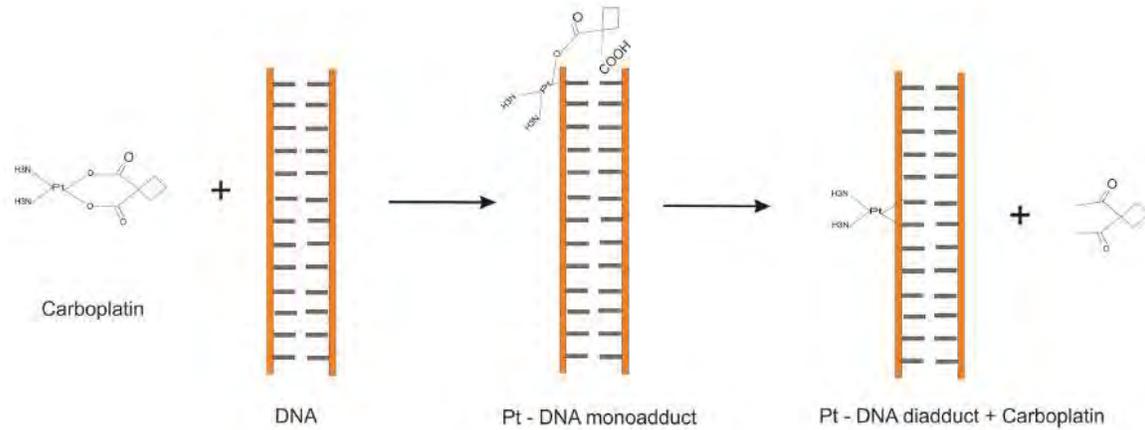


Figura N° 5 : Formación de aductos entre el ADN y carboplatino ²⁰.

Para ejercer efecto, carboplatino debe cruzar la membrana celular. Para esto utiliza los transportadores de cobre de alta afinidad Ctr1, ya en la célula sufre una hidrólisis a nivel del 1,1 ciclobutanodicarboxílico lo que origina que se cargue positivamente. Esta nueva condición le permite unirse a moléculas nucleofílicas incluyendo ADN, ARN y proteínas, dando origen a los aductos de platino (Figura 6)^{20,21,22}.

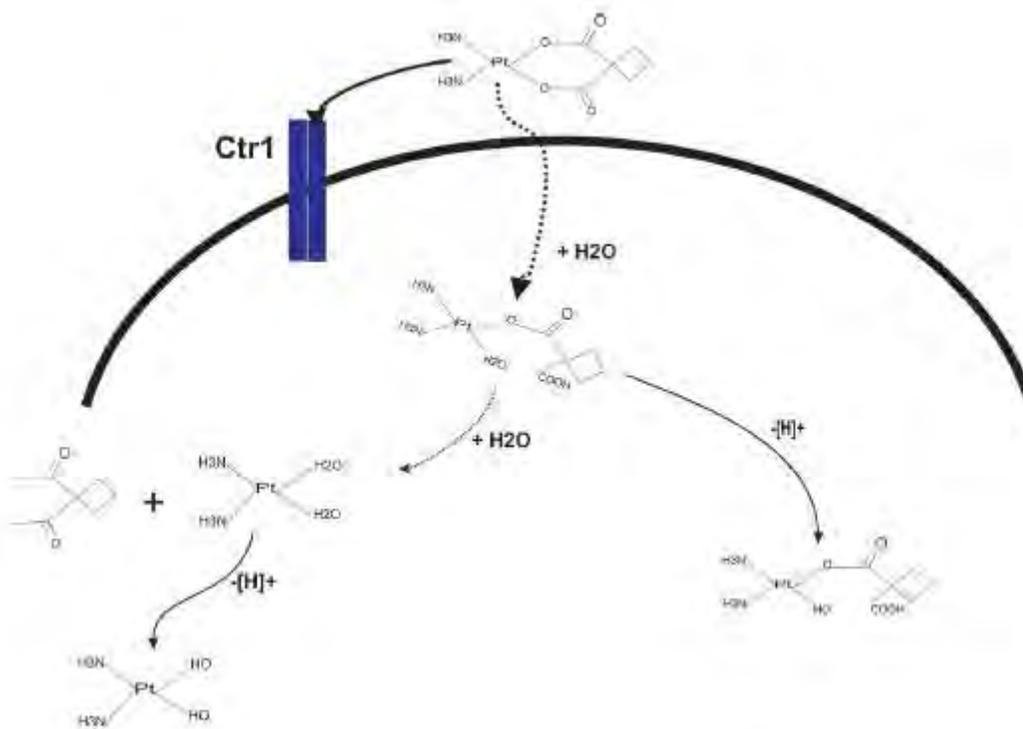


Figura N° 6 : Hidrólisis del carboplatino dentro de la célula ²⁰.

El carboplatino se ve favorecido ya que, a diferencia del cisplatino, no causa toxicidad renal o neurológica y se utiliza principalmente en los hospitales para la administración parenteral por infusión intravenosa. Es un medicamento de platino de segunda generación ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer. El carboplatino y cisplatino son particularmente efectivos en el tratamiento de cáncer testicular, de ovario, cabeza, cuello y de pulmón. Ambos fármacos se usan juntos contra una amplia variedad de cánceres, incluyendo el cáncer de vejiga^{16,17}.

Las diferencias de toxicidad mostradas por el carboplatino son atribuidas probablemente a la menor reactividad de este con nucleófilos. Por ejemplo, la vida media del carboplatino en tampón fosfato libre de cloruro, a pH 7 y 37 °C, es 268 horas en comparación con 24 horas de cisplatino bajo condiciones idénticas^{13,14}.

Otros estudios mencionan que el carboplatino a temperatura ambiente, es estable en solución de NaCl 0,9 % solo 1 hora. Durante las siguientes 168 horas se lleva a cabo una degradación de aproximadamente un 10 % hacia cisplatino y al intermedio [O¹-1-carboxilato-1-carboxiciclobutano] platino (II). Esta reacción es independiente de la concentración de carboplatino usada. Bajo condiciones idénticas, en solución de glucosa al 5 %, las concentraciones de carboplatino disminuyen durante 72 horas alrededor de 2 - 3 % y un 5 - 6 % después de 168 horas de almacenamiento. A 4 °C, una solución de 10 mg/mL es estable, mientras que a partir de un 1 mg/mL, el 2 % de la droga se pierde después de 7 días y alrededor del 3 % después de 28 días¹⁶.

5. METODOLOGÍA

5.1 EQUIPOS Y REACTIVOS

Equipos

Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en el espectrómetro Bruker Avance III-HD Ascend 500 NMR del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Sección Química de la PUCP.

Los cromatogramas de dosaje e impurezas se obtuvieron en Cromatógrafos Líquidos Agilent 1260 DAD del Laboratorio Farmacéutico Nacional MEDIFARMA S.A.

Todas las muestras fueron sometidas al mismo proceso de liofilización en el equipo Testar modelo LYOBETA del Laboratorio Farmacéutico Nacional MEDIFARMA S.A.

Para determinar las condiciones adecuadas de liofilización se utilizó el liomicroscopio de la marca QIMAGING de la Sección de Investigación y Desarrollo del Laboratorio Farmacéutico Nacional MEDIFARMA S.A.

Los datos de pH se obtuvieron con el Potenciómetro Mettler Toledo de la Sección de Investigación y Desarrollo del Laboratorio Farmacéutico Nacional MEDIFARMA S.A.

La determinación del porcentaje de agua se realizó en el Titulador Mettler Toledo de la Sección de Investigación y Desarrollo del Laboratorio Farmacéutico Nacional MEDIFARMA S.A.

Reactivos

Acetonitrilo grado HPLC.

Metanol anhidro.

Sulfato ácido de tetrabutilamonio grado reactivo.

Ácido fosfórico grado reactivo.

Hidróxido de Sodio grado reactivo.

Deuterio óxido grado de deuteración min. 99,9 % para espectroscopia RMN MAGNISOLV(TM)

Columnas Cromatográficas

Zorbax NH₂ L8 300 mm x 4,0 mm x 5 µm (L8 -05).

Marca: Agilent Lote: B12195 N° Serie: UST0018011

Luna 100 Å L1 C18 (2) 300 mm x 4,0 mm x 5 µm (L1-201).

Marca: Phenomenex Lote: 5291-11-6 N° Serie: 662013-3

Estándares

Carboplatino ES

Ácido 1,1 Ciclobutanodicarboxílico ER USP

Excipientes

Agua para inyección; producido en la planta del Laboratorio Farmacéutico Nacional MEDIFARMA S.A

Dextran 40 Lote: MP4826

Manitol apirógeno USP Lote: MP5925

Fosfato de sodio monobásico monohidratado G.R Lote: MP3477

Hidróxido de sodio USP Lote: MP7486

5.2 FORMULACIONES EMPLEADAS

En la siguiente tabla se indican las principales diferencias entre cada una de las formulaciones.

Tabla N° 3 : Fórmulas empleadas en el estudio de Carboplatino polvo liofilizado para solución inyectable.

Fórmula	Fórmula A 1059945	Fórmula B 1059935	Fórmula C 1059925	Fórmula D 1059915	Fórmula E 1059905	Fórmula F 1069895
Carboplatino Medifarma	----	x	----	----	x	x
Carboplatino Uruguayo	x	----	x	x	----	----
pH(25°C)	4,6	4,6	5,8	5,8	5,8	5,8
Manitol	x	x	----	x	x	x
Dextran 40	----	----	x	----	----	----
Fosfato de sodio monobásico monohidrato	x	x	----	----	----	x
Hidróxido de sodio	----	----	----	----	----	x
Agua	x	x	x	x	x	x
Obs:	El carboplatino que se utilizó fue del Laboratorio Medifarma y del Laboratorio Fármaco Uruguayo.					

Proceso:

Se preparó 700 mL de cada fórmula y se filtró a través de filtro cápsula SARTOPORE 2 de membrana de sulfonamida con tamaño de poro de 0,45 µm y 0,22 µm.

Para el envasado se utilizó viales incoloros de 20 mL, dispensando en cada vial 10 mL. De acuerdo al volumen fabricado de cada variante se obtuvieron entre 45 y 55 unidades, en función de la merma que resta por el proceso de filtración.

Todas las fórmulas se sometieron al mismo proceso de liofilización en el equipo Testar modelo LYOBETA.

En la Tabla N°4 se muestra la distribución de las muestras, realizando énfasis en la condición de temperatura y tiempo, así también la cantidad de muestras para cada etapa del estudio.

Tabla N° 4 : Distribución de las muestras involucradas en el estudio.

Lote	25 °C	Cámara a 65 °C 70 % HR ± 5 %		Cámara a 40 °C 75 % HR ± 5 %		
	Inicio	14 días	30 días	14 días	30 días	180 días
1059945	10 viales	12 viales	13 viales	8 viales	8 viales	6 viales
1059935	9 viales	12 viales	12 viales	7 viales	7 viales	6 viales
1059925	8 viales	12 viales	12 viales	8 viales	8 viales	6 viales
1059915	8 viales	10 viales	10 viales	7 viales	7 viales	5 viales
1059905	8 viales	13 viales	13 viales	8 viales	8 viales	4 viales
1069895	8 viales	10 viales	10 viales	7 viales	7 viales	6 viales

5.3 CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO DE DEGRADACIÓN FORZADA

Las formulaciones propuestas del producto terminado carboplatino 150 mg polvo liofilizado para solución inyectable se sometieron al proceso de degradación forzada de la siguiente manera:

Muestras Control: El producto farmacéutico no se somete a ninguna condición de degradación.

Muestra Problema: El producto farmacéutico se somete a condiciones extremas de temperatura (65 °C) y humedad (70 % ± 5 %), por periodos de 14 y 30 días, en una cámara de fotoestabilidad.

Muestras en estabilidad acelerada: El producto farmacéutico se somete a condiciones de 40 °C y 75 % HR por 14 días, 30 días y posteriormente por 3 y 6 meses (se usará para corroborar los resultados obtenidos).

Muestras en estabilidad a largo plazo: El producto farmacéutico se somete a condiciones de 30 °C y 65 % HR por 6 meses.

En cada caso se realizó el análisis del dosaje e impurezas, así como pruebas físicas (aspecto, pH y contenido de agua) de acuerdo a la monografía establecida para carboplatino polvo liofilizado para solución inyectable en la Farmacopea de los Estados Unidos¹⁸.

Para las condiciones de degradación forzada y estabilidad acelerada se planteó un Diseño Factorial 2² de acuerdo al esquema mostrado en la Tabla N° 5¹⁷:

Tabla N° 5 : Factores y dominio experimental.

FACTORES	DOMINIO EXPERIMENTAL	
	Nivel (-)	Nivel (+)
X ₁ : Tiempo de Estrés (días)	14	30
X ₂ : Temperatura (°C) y Humedad relativa (70 % ± 5 %)	40	65

Se consideró como respuesta analítica los resultados de los análisis de dosaje e impurezas. En las Tablas N° 6 y N° 7 se presenta el diseño factorial completo 2² y el plan de experimentación para cada caso.

Tabla N° 6 : Diseño factorial completo 2² y plan de experimentación para el dosaje.

Condición	Matriz de Experimentos		Plan de Experimentación		Respuesta
	X ₁	X ₂	Tiempo (días)	Temperatura (°C)	Dosaje (%)
1	-	-	14	40	y ₁
2	+	-	30	40	y ₂
3	-	+	14	65	y ₃
4	+	+	30	65	y ₄

Tabla N° 7 : Diseño factorial completo 2² y plan de experimentación para las impurezas.

Condición	Matriz de Experimentos		Plan de Experimentación		Respuesta
	X ₁	X ₂	Tiempo (días)	Temperatura (°C)	Impurezas (%)
1	-	-	14	40	y ₁
2	+	-	30	40	y ₂
3	-	+	14	65	y ₃
4	+	+	30	65	y ₄

5.4 PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

5.4.1 Resonancia Magnética Nuclear

Se tomó un vial de cada formulación y se le añadió exactamente 5 mL de agua deuterada; se agitó la muestra por aproximadamente 15 minutos; posteriormente se vertió a un tubo de 5 mm de diámetro. La concentración aproximada fue de 50 mg/mL de carboplatino.

5.4.2 Características físicas

La evaluación se realizó colocando un vial sobre un fondo blanco y observando su contenido, el cual debe coincidir con la especificación previamente establecida:

Polvo y/o polvo compacto de color blanco o crema, libre de partículas extrañas.

Luego de reconstituir un vial con agua purificada el aspecto debe ser:

Solución transparente e incolora, libre de partículas visibles.

5.4.3 Determinación del pH:

Se reconstituyó el polvo liofilizado de cada vial con 15 mL de agua purificada y se determinó potenciométricamente el pH de la muestra, el cual debe coincidir con la especificación previamente establecida¹⁸:

pH (25 °C): 5,0 – 7,0

5.4.4 Contenido de agua:

Para la determinación del contenido de agua en producto se trabajó de una manera particular, ya que la principal característica de un producto liofilizado es que es higroscópico. Si se pesa una cantidad determinada, el error sería muy alto y no permitiría saber con exactitud el contenido de agua del producto en estudio, razón por la cual lo primero que se hizo fue neutralizar el metanol seco. Una vez neutralizado, se sacó del vaso del equipo Karl Fisher una jeringa con 20 mL de metanol neutralizado, y se reconstituyó el producto sin retirar el tapón del vial. Se agitó y vertió todo el contenido del vial al vaso del equipo. Para el cálculo se considera 150 mg de muestra. El equipo realiza la titulación con el reactivo Karl Fischer, el cual es una disolución estándar de yodo para la determinación de agua. Este reactivo está constituido por yodo, una base normalmente imidazol o piridina y dióxido de azufre en proporción 1:3:10. La muestra es disuelta en metanol anhidro, y luego de transcurrido unos minutos, el equipo arroja un resultado en porcentaje, el cual debe encontrarse dentro de la especificación previamente establecida¹⁸:

AGUA (Karl Fischer): No más de 3,0 %.

5.4.5 Dosaje de carboplatino

Se realizó el dosaje de carboplatino, utilizando un estándar de concentración conocida, para poder comparar y determinar la concentración exacta en cada una de las formulaciones.

Preparación del estándar:

Se pesó exactamente alrededor de 25,0 mg de ER Carboplatino, se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL, y se diluyó a volumen con agua purificada. Se homogeneizó y filtró por membrana PVDF de 0,45 μm e inyectó (Concentración aproximada: 1,0 mg/mL de Carboplatino)¹⁸.

Preparación de la muestra:

Se disolvió el contenido de un envase (equivalente a 150 mg de Carboplatino) y transfirió a través de un embudo en un matraz volumétrico de 50 mL. Posteriormente se diluyó a volumen con agua purificada. Se transfirió 15 mL a un matraz volumétrico de 50 mL. Posteriormente se diluyó a volumen con agua purificada. Se homogeneizó y filtró por membrana PVDF de 0,45 µm. Posteriormente se inyectó (concentración aproximada: 1,0 mg/mL de Carboplatino)¹⁸.

El sistema cromatográfico que se estableció fue el siguiente:

Fase móvil	:	Mezcla filtrada y desgasificada de acetonitrilo grado HPLC : agua purificada (87 : 13).
Detector	:	UV 230 nm.
Columna	:	L8 300 mm x 4,0 mm x 5 µm.
Velocidad de flujo	:	2,0 mL/minuto.
Volumen de inyección	:	10 µL.

Aptitud del Sistema:

Tiempos de retención	:	9,9 minutos aproximadamente Carboplatino.
Factor de capacidad	:	No menor de 3,0.
Eficiencia de la columna	:	No menos de 2500 platos teóricos
Factor de asimetría	:	No menos de 2,5.
Desviación estándar relativa	:	No más de 1,2 % para cinco inyecciones repetidas del estándar.

Se realizaron los cálculos utilizando:

Cálculos:

$$\text{Carboplatino mg/vial} = \frac{\text{Área } M}{\text{Área } St} \times \frac{W}{25} \times \frac{Pot}{St} \times \frac{50}{1} \times \frac{50}{15}$$

Donde :

Área M : Área de Carboplatino en la muestra.

- Área St : Área de Carboplatino en el estándar.
 W St : Peso del estándar expresado en mg.
 Pot St : Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual.

5.4.6 Límite de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico

Se realizó el dosaje de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico utilizando un estándar de concentración conocida para poder comparar y determinar la concentración exacta en cada una de las formulaciones¹⁸.

El sistema cromatográfico que se estableció fue el siguiente:

Sistema Cromatográfico:

- Fase móvil : Se preparó y filtró una mezcla desgasificada de Reactivo A: agua purificada: acetonitrilo grado HPLC (20:880:100).
Reactivo A: Se disolvió 8,5 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio en 80 mL de agua purificada. Se añadió 3,4 mL de ácido fosfórico y se ajustó con NaOH 10 N a un pH de $7,55 \pm 0,05$
- Detector : UV 220 nm.
 Columna : L1 300 mm x 4,0 mm x 5 μ m.
 Velocidad de flujo : 1,2 mL/minuto.
 Volumen de inyección : 100 μ L.

Aptitud del Sistema:

- Tiempos de retención : 3,0 min. Carboplatino
 aprox. 10,5 min. ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico
- Tiempo de retención : 0,65 Carboplatino
 relativa 1,00 ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico
- Eficiencia de la columna : No menos de 1500 platos teóricos
- Resolución : No menos de 2,5 entre Carboplatino y ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico
- Desviación estándar : No más de 10 % para cinco inyecciones repetidas del estándar.

Solución de Aptitud del Sistema:

Se mezcló 1,0 mL de la solución estándar de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico con 1,0 mL de la solución estándar del dosaje de carboplatino. Se filtró por membrana PVDF de 0,45 µm e inyectó¹⁸.

Preparación del estándar:

Se pesó con exactitud alrededor de 25,0 mg de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico, luego se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se diluyó a volumen con fase móvil. Posteriormente se transfirió 2 mL a un matraz volumétrico de 100 mL y llevó a volumen con fase móvil. Se homogeneizó y filtró por membrana PVDF de 0,45 µm e inyectó (Concentración aproximada 0,01 mg/mL de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico)¹⁸.

Preparación de la muestra:

Se disolvió el contenido de un envase (equivalente a 150 mg de Carboplatino), se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL y diluyó a volumen con fase móvil. Se transfirió 15 mL a un matraz volumétrico de 50 mL y diluyó a volumen con fase móvil. Se homogeneizó y filtró por membrana PVDF de 0,45 µm e inyectó (Concentración aproximada 1,0 mg/mL de Carboplatino).

Se determinó las concentraciones de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico utilizando:

$$\% \text{ ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico} = \frac{\text{Área } M}{\text{Área } St} \times \frac{W \text{ St}}{25} \times \text{Pot } St \times \frac{50}{150} \times \frac{50}{15} \times 100$$

Dónde:

Área M : Área del 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra.

Área St : Área del 1,1 ciclobutanodicarboxílico en el estándar.

W St : Peso del estándar expresado en mg.

Pot St : Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual.

150 : Concentración nominal de carboplatino, equivale a 150 mg.

6. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Las formulaciones trabajadas deben cumplir las especificaciones que se enumeran en la Tabla N° 8; dichas especificaciones se basaron en lo establecido por la farmacopea de los Estados Unidos. Así también las especificaciones de descripción fueron establecidas por el área de investigación y desarrollo de Medifarma.

Tabla N° 8 : Especificaciones del Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.

Ensayos Norma Técnica de Referencia	Especificaciones	
	USP 38 [1]	PROPIA [2]
Descripción del Polvo		[2]: Polvo y/o polvo compacto de color blanco a crema.
Descripción del Polvo Reconstituido		[2]: Solución translúcida e incolora.
pH(25 °C)	[1]: 5,0 – 7,0.	
Agua (Karl Fisher)	[1]: No más de 3,0 %.	
Dosaje de Carboplatino	[1]: 150,00 (135,00 – 165,00) mg/vial.	
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	[1]: No más de 1,0 %.	

Los resultados mostrados en la **Tabla N° 9** son los iniciales ya que la fórmula no fue sometida a ninguna condición. Estos indican que el producto formulado cumple las especificaciones enmarcadas en la Tabla N° 8.

Tabla N° 9 : Resultados de la Fórmula “A” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable a 25 °C.

Fórmula : “A_1059945”	
Ensayos	Inicio 25 °C
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Traslúcidos e incoloros
pH(25 °C)	4,88
Agua (Karl Fisher)	0,46 %
Dosaje de Carboplatino	156,37 mg/vial (104,0 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,14%

La Figura N° 7 presenta el cromatograma del estándar de carboplatino utilizado en el dosaje, así también las condiciones del sistema cromatográfico que se trabajó.

La Figura N° 8 complementa a la figura anterior con el cromatograma de la preparación de la muestra problema en el dosaje.

La Figura N° 9 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema.

La Figura N° 10 hace referencia al Cromatograma del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico, que es generado por la solución estándar, el cual permitió cuantificar la cantidad del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico generado en la muestra problema como se puede observar en la Figura N° 11.

La Figura N° 12 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada, pero teniendo como característica principal no haber sido sometida a un proceso de degradación forzada.

```

XXXXXX  XX  XXXXXX
XX  XX  XX  XX  XX
XX  XX  XX  XX  XX
XX  XX  XX  XX  XXXXXX
XX  XX  XX  XX  XX
XX  XX  XX  XX  XX
XX  XX  XX  XX  XX
XXXXXX  XXXXXX  XX

```

SEQUENCE
SUMMARY
REPORT

Dosaje de CARBOPLATINO en CARBOPLATINO 150mg PPSK

Inicio

Wte 1059945.

J. SANABIEGO

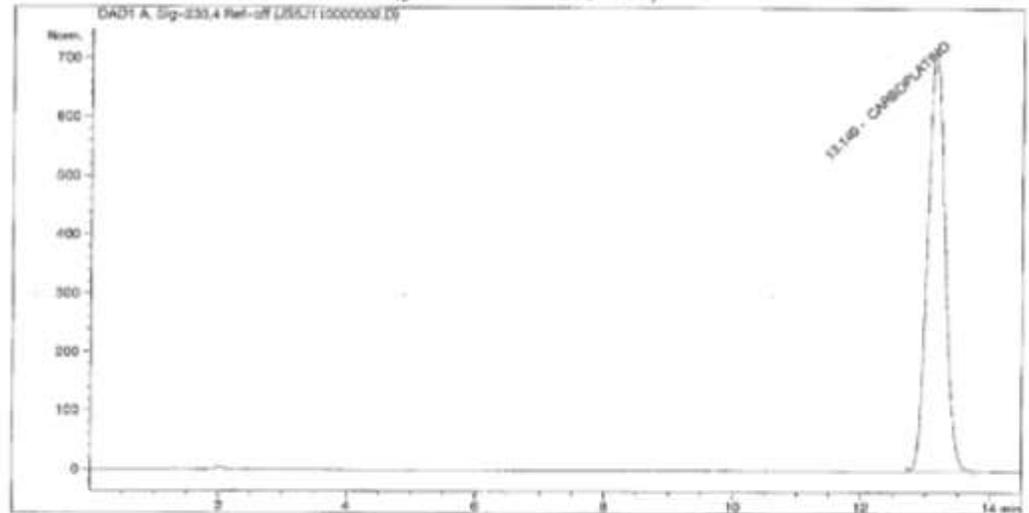
2015-06-13 / D Quiroz D

Date/Signature

```

-----
Acq. Operator   : J SANABIEGO                      Seq. Line : 2
Acq. Instrument : HPLC 1260 DAD-FLD IDE - E56      Location  : Vial 1
Injection Date  : 6/11/2015 10:22:05 AM           Inj       : 1
                                                    Inj Volume: 10.000 µl
Sequence File   : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-
05-03\DI308CACARBY.B
Acq. Method     : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-
05-03\DI308CACARBY.M
Last changed    : 6/11/2015 10:36:33 AM by J SANABIEGO
                (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-
05-03\DI308CACARBY.M (Sequence Method)
Last changed    : 6/13/2015 7:15:34 AM by D PULIDO
                (recalibrated in sequence after loading)
Method Info     : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN                      FASE MOVIL
                : ACETONITRILLO; AGUA (87:13)
                DETECTOR: UV 230 nm
                COLUMNA: 1.8 300 mm x 4.0 mm x 5µm (ECONAX HH LN:B12195)
                FLUJO: 2.0 mL/minuto.
                VOLUMEN DE INYECCIÓN: 10µL
                TIEMPO DE CORRIDA: 20 minutos.
                13
                D. Quiroz
                2015-06-13

```



Calibration Table (after recalibration)

Calib. Data Modified : Saturday, June 13, 2015 7:15:34 AM

Level 1 calibrated: Replace Response Factors,
Replace Retention Times

Signal 1: DAD: A, Sig-230,4 Ref-off

Figura N° 7 : Cromatograma del estándar de Carboplatino en el análisis del dosaje de la Fórmula A.

Data File C:\CRM32\...USVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\JSSJ110000027.D
 Sample Name: M1-1059945

Signal | : OAD) A, Sig-230,4 Ref-off

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Ant/Area	Amount [mg/Vial]	Grp Name
12.793	BB	2.21970e4	7.54967e-5	153.47190	CARBOPLATINO
Totals :				153.47190	

*** End of Report ***

Data File C:\CRM32\...USVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\JSSJ110000027.D
 Sample Name: M1-1059945

Acq. Operator : J SERRANO Seq. Line : 27
 Acq. Instrument : HPLC (250 OAD-FLD IDE - 356 Location : Vial 1)
 Injection Date : 6/11/2015 4:47:53 PM Inj : 1
 Inj Volume : 10.000 µl

Sequence File : C:\CRM32\1\DATA\PRODUCTOS SUBVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBY.S
 Acq. Method : C:\CRM32\1\DATA\PRODUCTOS SUBVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBY.M
 Last changed : 6/11/2015 11:31:04 AM by J SERRANO
 Analysis Method : C:\CRM32\1\DATA\PRODUCTOS SUBVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBY.M (Sequence Method)
 Last changed : 6/13/2015 7:15:43 AM by D PULIDO
 Method Info : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOPILIZADO PARA SOLUCIÓN FASE MOVIL
 : ACETONITRILLO: AGUA (87:13)
 DETECTOR: UV 230 nm
 COLUMNA: LE 100 mm x 4.0 mm x 5µm (TORREX 308 LE1S12195)
 FLUJO: 2.0 mL/minuto.
 VOLUMEN DE INYECCIÓN: 10µL
 TIEMPO DE CORRIDA: 20 minutos.

Sample Info : MUESTRAS CONTROL ¹⁵ D. Guir J
 2015-06-14



Figura N° 8 : Cromatograma de la muestra M1-1059945 en el análisis del dosaje de la Fórmula A.

Sample Summary Report

Sequence Label: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS BUENOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBY.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS BUENOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03
 Sequence Operator: J RAMANTRON
 Operator: O PULIDO

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS BUENOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBY.M

Run Location ID	ID	Date/Time	File Name	Sample Name
6 12	1	6/11/2015 4:52:30 PM	J85J110000026.D	ND-1059945
7 12	1	6/11/2015 4:57:53 PM	J85J110000027.D	ND-1059945
8 12	1	6/11/2015 5:03:15 PM	J85J110000028.D	ND
9 12	1	6/11/2015 5:10:35 PM	J85J110000029.D	ND

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Slope=235.4 Ret=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [a.u.]	Height [a.u.]	Width [min]	Sym.
4	DR	20.293	158.45120	1.239704	655.32150	0.2909	0.83
7	DR	17.782	153.95114	1.220464	656.43257	0.2910	0.83
8	DR	12.773	159.43548	1.247104	680.91307	0.2916	0.83
9	DR	12.764	158.12105	1.248944	680.36609	0.2912	0.83
Mean:		12.776	158.42530	1.243204	669.25045	0.2912	0.83
S.D.:		0.012	3.33790	265.27475	14.30422	3.05e-6	7e-3
RSD:		0.099	2.13033	21.13413	2.14052	0.1059	0.22
95% CI:		0.020	0.31124	422.11126	33.76120	3.86e-4	1e-1

Producto
 156.40 ng/Vial
 104.3%
 R10 2.13%

Sample Summary

Sequence Label: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS BUENOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBY.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS BUENOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03
 Operator: J RAMANTRON
 Operator: O PULIDO

Sequence Start: 6/11/2015 10:27:05 AM
 Sequence Operator: J RAMANTRON
 Operator: O PULIDO

Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS BUENOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBY.M

Run Location ID	ID	Sample Name	Sample Amt [ng/Vial]	Multip. #	File Name	Cal #	Peak #
6 12	1	ND	-	1.0000	J85J110000026.D	*	1 2
7 12	1	ND	-	1.0000	J85J110000027.D	*	1 4
8 12	1	ND	-	1.0000	J85J110000028.D	*	1 6
9 12	1	ND	-	1.0000	J85J110000029.D	*	1 8
6 12	1	ND-1059945	-	1.0000	J85J110000026.D	*	1 10
7 12	1	ND-1059945	-	1.0000	J85J110000027.D	*	1 12
8 12	1	ND	-	1.0000	J85J110000028.D	*	1 14
9 12	1	ND	-	1.0000	J85J110000029.D	*	1 16
10 12	1	ND	-	1.0000	J85J110000030.D	*	1 18

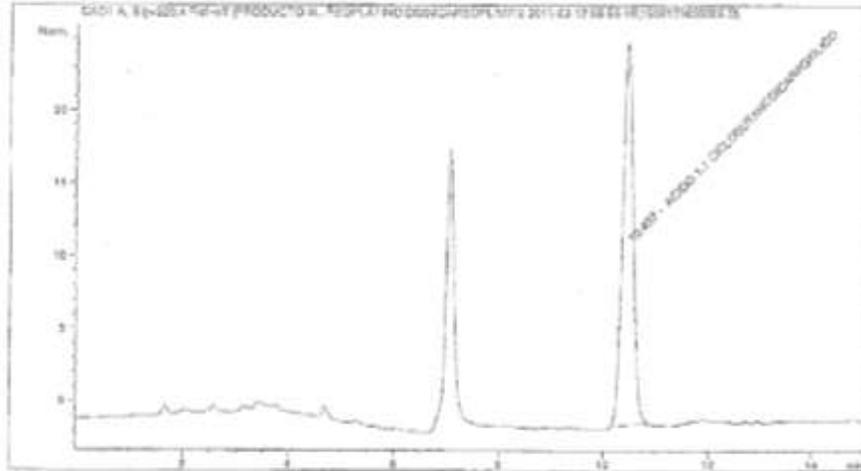
D. Q. Ramon S
 2015-06-11

Figura N° 9 : Resumen de los resultados del dosaje de Carboplatino de la Fórmula A.

```

*****
Acc. Operator   : R QUISEP                               Seq. Line : 5
Acc. Instrument : HPLC 1260 BWD - 4 000-ESP              Location  : Vial 1
Injection Date  : 6/12/2015 11:22:43 AM                  Inj       : 1
                                                    Inj Volume: 100.000 µl

Acc. Method     : C:\CHEM21\DATA\PRODUCTO MEXICO\CARBOPLA\INO\01388CARBOPLINITE 2015-06-12
09-56-16\01388CARBOPLINITE.H
Last changed    : 6/12/2015 9:56:16 AM by R QUISEP
Analysis Method : C:\CHEM21\DATA\PRODUCTO MEXICO\CARBOPLATINO\01388CARBOPLINITE 2015-06-12
09-56-16\01388CARBOPLINITE.H (Sequence Method)
Last changed    : 6/13/2015 11:13:02 AM by R QUISEP
(modified after loading)
Method Info     : LIMITE DE 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO EN CARBOPLATINO 150 mg PPSI FASE
NOVIL : REACTIVO A: AGUA: ACQ 20:880:100 COLUMNA 11 N° 105 5000 mm x 4,6
mm x 50 LONGITUD: 220 mm FLUJO : 1.2 ml/min VOL INY: 100 µL
  
```



External Standard Report

```

Sorted By      : Signal
Calib. data modified : 6/13/2015 11:09:23 AM
Multiplier*    : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with T510s

Signal 1: DMS A, Sig=228,4 Ref=off

RetTime Type Area Amt/Area Amount Drg Name
[min] [min] [AU*s] [ng/µl]
-----
2.795 - - - - - CARBOPLATINO
2.895 - - - - -
  
```

RetTime [min]	Type	Area [AU*s]	Amt/Area	Amount [ng/µl]	Drg Name
10.417	00	210.16700	4.14564e-1	1.16742	ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO
Total:				1.16742	

2 warnings or errors:
 Warning: Calibration warnings (see calibration table listing)
 Warning: Calibrated compound(s) not found

*** End of Report ***

LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO
 EN CARBOPLATINO 150 mg, PPSI

lote. 1059945

J. SANCHEZ

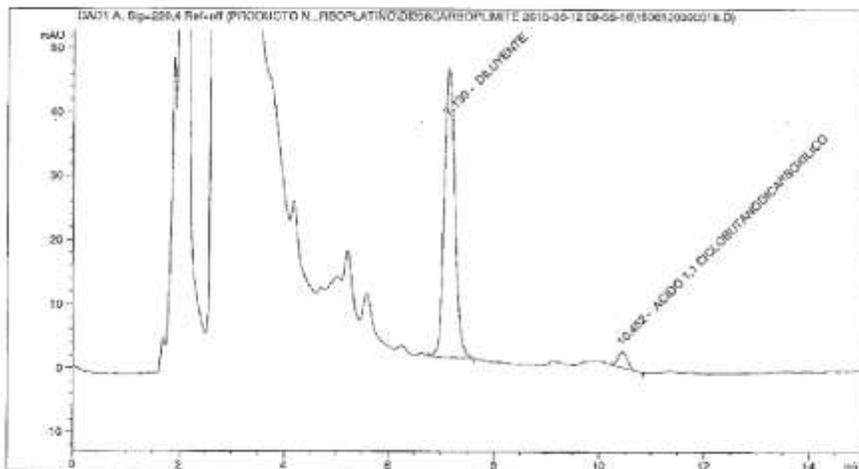
D. Quijano 2015-06-14

Figura N° 10 : Cromatograma del estándar de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en el análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula A.

```

=====
Acq. Operator   : R QUISPE                      Seq. Line : 18
Acq. Instrument : HPLC 1260 DAO - 4 IDE-E93      Location  : Vial 11
Injection Date  : 6/12/2015 3:02:08 PM          Inj       : 1
                                           Inj Volume: 100.000 µl

Acq. Method    : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTO NUEVO\CARBOPLATINO\DI388CARBOPLINITE 2015-06-12
                09-56-16\DI388CARBOPLINITE.M
Last changed   : 6/12/2015 1:15:28 PM by R QUISPE
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTO NUEVO\CARBOPLATINO\DI388CARBOPLINITE 2015-06-12
                09-56-16\DI388CARBOPLINITE.M (Sequence Method)
Last changed   : 6/13/2015 11:35:05 AM by R QUISPE
                (modified after loading)
Method Info    : LIMITE DE 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO EN CARBOPLATINO 150 mg PPSI FASE
                MOVIL : REACTIVO A: AGUA: ACN 20:800:100 COLUMNA L1 N° 105 3600 mm x 4,0
                mm x 5µ LONGITUD: 220 mm FLUIDO : 1.2 ml/min VOL INY: 100 µl
  
```



External Standard Report

```

Sorted By      : Signal
Calib. Data Modified : 6/13/2015 11:23:31 AM
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
  
```

Signal 1: DMO1 A, Sig=228,4 Ref=uff

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Ant/Area	Amount [ng/ul]	Grp	Name
2.634	-	-	-	-	-	-
2.735	-	-	-	-	-	CARBOPLATINO

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Ant/Area	Amount [ng/ul]	Grp	Name
7.150	DIA	632.39219	4.97257e-3	3.14416	-	DILUYENTE
10.452	RR	29.78071	4.14364e-3	1.23341e-1	-	ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO

Totals : 3.26751

2 Warnings or Errors :

Warning : Calibration warnings (see calibration table listing)
 Warning : Calibrated compound(s) not found

*** End of Report ***

D. Quiter 9
 2015-06-14

Figura N° 11 : Cromatograma de la muestra M1-1059945 durante el análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula A.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
 LOTE: 1059945
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *D. Quirot S*
 2015-06-14

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	10.46	29.78071	0.1035	10.47	49.13084	0.1708
Imp. Totales	---	-----	0.1035	---	-----	0.1708

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.1035	0.1708	0.14

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.14	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-13
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: *D. Quirot S*
 FECHA: 2015-06-14

Figura N° 12 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula A.

En la Tabla N° 10 se muestran los desplazamientos químicos (δ) tanto para ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en la fórmula A.

Tabla N° 10 : Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la fórmula "A" a 25 °C.

	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)
Manitol	63,18	2,78
Manitol	69,21	3,58
Manitol	70,78	3,68
Manitol	----	3,77
Carboplatino	15,29	1,80
Carboplatino	31,05	2,79
Carboplatino	56,22	4,70
Carboplatino	181,85	----

La Figura N° 13 muestra el espectro ^1H -RMN de la fórmula "A" a 25 °C. Se puede observar los desplazamientos químicos a 2,78 ppm; 3,58 ppm; 3,68 ppm y 3,77 ppm característicos del excipiente manitol. Además, se observó los desplazamientos químicos a 1,80 ppm; 2,79 ppm y 4,70 ppm característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permitió determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

Así también en la Figura N° 14 se muestra el espectro ^{13}C -RMN de la fórmula "A" a 25 °C. Se puede observar los desplazamientos químicos a 63,18 ppm; 69,21 ppm y 70,78 ppm, característicos del excipiente manitol. Además, se observó los desplazamientos químicos a 15,29 ppm; 31,05 ppm; 56,22 ppm y 181,85 ppm característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permitió determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

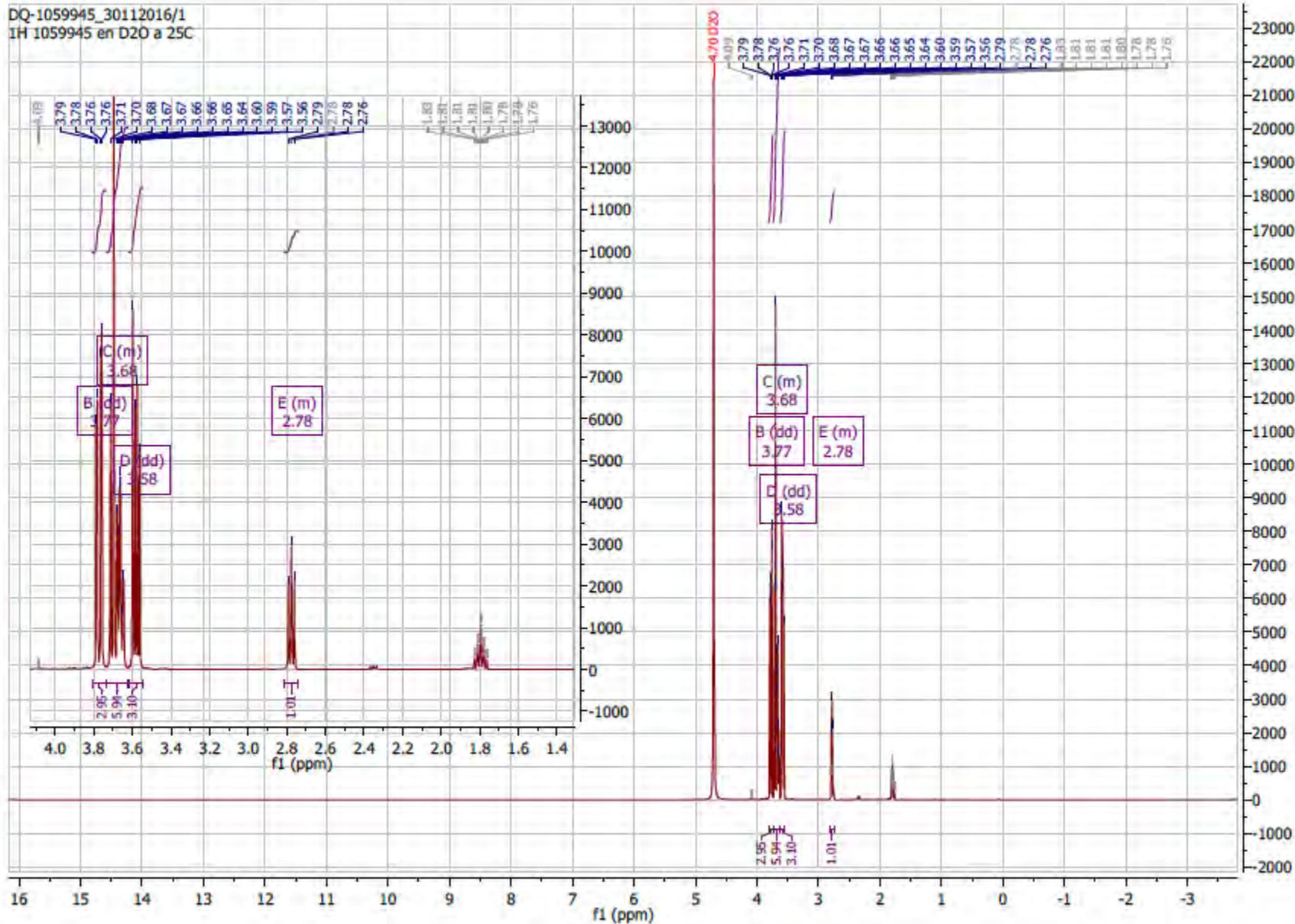


Figura N° 13 : Espectro de ¹H-RMN de la fórmula "A" a 25 °C.

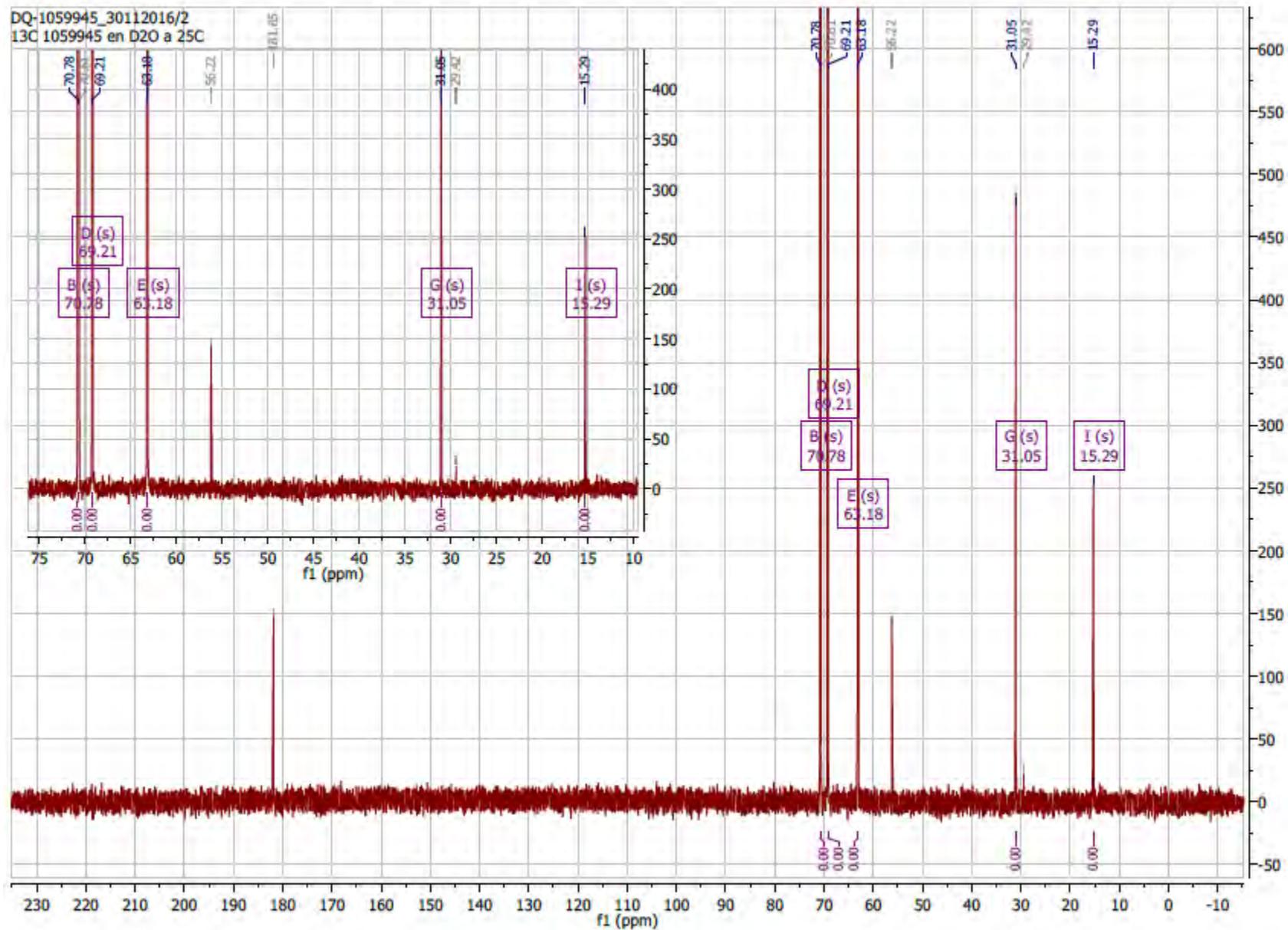


Figura N° 14 : Espectro de ^{13}C -RMN de la fórmula "A" a 25 °C.

El resultado mostrado en la **Tabla N° 11** indica un ligero aumento del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico el cual suele ser generado por una degradación del principio activo.

Tabla N° 11 : Resultados de la Fórmula “A” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometida a la Condición 1.

Fórmula : “A_1059945”	
Ensayos	Condición 1 (40 °C / 14 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Muy ligera opalescencia e incoloros
pH(25 °C)	4,78
Agua (Karl Fisher)	0,50 %
Dosaje de Carboplatino	149,99 mg/vial (99,9 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,66%

La Figura N° 15 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 1, la cual no le afectó de manera significativa.

La Figura N° 16 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 1 de degradación forzada. Se observó un ligero aumento en el límite pero aún permanece dentro de la especificación establecida anteriormente (Tabla N° 8).

Sequence File C:\CHEM32\...OS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39-18\DI308CACARBV2.S

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39-18\DI308CACARBV2.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39-18\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39-18\DI308CACARBV.M

Run #	Location	Inj. #	Date/Time	File Name	Sample Name
6	39	1	2015-06-12 1:51:02 PM	J85J120000025.D	M1-1059945
7	39	1	2015-06-12 2:06:20 PM	J85J120000026.D	M1-1059945
8	40	1	2015-06-12 2:21:42 PM	J85J120000027.D	M2 40°C 75%
9	40	1	2015-06-12 2:37:02 PM	J85J120000028.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	12.153	148.34386	1.17467e4	637.56787	0.2891	0.81
7	BB	12.151	148.26376	1.17404e4	637.03131	0.2888	0.81
8	BB	12.145	150.89216	1.19485e4	647.52600	0.2890	0.80
9	BB	12.140	152.44217	1.20713e4	653.63062	0.2892	0.80

Mean:		12.147	149.88549	1.18767e4	643.93895	0.2890	0.80
S.D.:		6.06e-3	2.04260	161.74495	8.06435	1.87e-4	3e-3
RSD :		0.050	1.36186	1.36186	1.25235	0.0648	0.39
95% CI:		9.64e-3	3.25023	267.37227	12.83219	2.90e-4	5e-3

Promedio
 149.99 ng/Vial.
 99.99%
 R10: 1.36%

Sequence File C:\CHEM32\...OS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39-18\DI308CACARBV2.S

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39-18\DI308CACARBV2.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39-18\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39-18\DI308CACARBV2.LOG
 Sequence start: 2015-06-12 7:56:15 AM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39-18\DI308CACARBV.M

Run #	Location	Inj. #	Sample Name	Sample Amt [ng/Vial]	Multip. #	Dilution	File name	Cal #	Page #
1	1	1	ST	-	1.0000		J85J120000002.D	* 1	2
2	1	1	ST	-	1.0000		J85J120000003.D	* 1	4
3	1	1	ST	-	1.0000		J85J120000004.D	* 1	6
4	1	1	ST	-	1.0000		J85J120000005.D	* 1	8
5	1	1	ST	-	1.0000		J85J120000006.D	* 1	10
6	39	1	M1-1059945	-	166.6667		J85J120000025.D	1	12
7	39	1	M1-1059945	-	166.6667		J85J120000026.D	1	14
8	40	1	M2 40°C 75%	-	166.6667		J85J120000027.D	1	16
9	40	1	M2	-	166.6667		J85J120000028.D	1	18
10	1	1	ST	-	1.0000		J85J120000029.D	* 1	20

Figura N° 15 : Resumen de los resultados del dosaje de Carboplatino de la Fórmula A en la muestra sometida a la Condición 1.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 LOTE: 1059945 40°C / 75% HR x 14 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *D. Quintero*
 2015-06-17

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	10.44	188.13683	0.6540	10.44	191.94681	0.6672
Imp. Totales	---	-----	0.6540	---	-----	0.6672

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	0.6540	0.6672	0.66

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.66	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-13
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: *D. Quintero*
 FECHA: 2015-06-14

Figura N° 16 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula A en la muestra sometida a la Condición 1.

Transcurridos los 30 días (**Tabla N° 12**) se observó un significativo aumento del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la formulación planteada. El aumento genera que el producto ya no cumpla la especificación previamente establecida en la Tabla N° 8.

Tabla N° 12 : Resultados de la Fórmula “A” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 2.

Fórmula : “A_1059945”	
Ensayos	Condición 2 (40 °C / 30 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco de aspecto irregular, libre de partículas extrañas.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución ligeramente opalescente (++) , libre de partículas visibles.
pH(25 °C)	4,71
Agua (Karl Fisher)	0,90%
Dosaje de Carboplatino	144,89 mg/vial (96,6%)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	2,47 %

La Figura N° 17 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 2, la cual le afectó de manera significativa.

La Figura N° 18 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 2 de degradación forzada, se observó un aumento en el límite que lo deja fuera de la especificación establecida anteriormente (Tabla N° 8).

Sequence File C:\CHEM32\1\...EVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.F

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.F
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Sequence Operator: D GUIRADO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Run	Location	Inj. #	Date/Time	File Name	Sample Name
6	11	1	2015-06-27 6:44:49 PM	J85J270000027.D	MI-1059945/ 40*
7	11	1	2015-06-27 6:56:15 PM	J85J270000028.D	MI-1059945
8	12	1	2015-06-27 7:13:14 PM	J85J270000029.D	MI 30 c
9	12	1	2015-06-27 7:28:07 PM	J85J270000030.D	MI

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sfg=230.4 Ret=off)

Run	Type	RetTime	Amount	Area	Height	Width	Symm.
#		(min)	(ng/2ul)	(mAU*s)	(mAU)	(min)	
6	BB	11.576	144.96133	1.19680e4	689.30781	0.2112	0.87
7	BB	11.556	144.66577	1.19438e4	682.36045	0.2734	0.91
8	BB	11.547	144.69205	1.19456e4	682.25647	0.2735	0.81
9	BB	11.554	144.25477	1.19424e4	678.11047	0.2761	0.85
<hr/>							
Mean:		11.553	144.69459	1.19625e4	685.92879	0.2735	0.81
S.D.:		0.013	2.75617e-7	22.75492	4.50810	1.96e-7	1e-3
RSD:		0.115	1.90219e-2	1.90213e-1	6.40113e-1	0.7246	0.16
95% CI:		0.021	4.38569e-7	36.70815	7.17439	1.15e-3	2e-3

Paralelo
 144.89 ng/2ul
 96.6%
 110.01%

Sequence File C:\CHEM32\1\...EVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.F

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.F
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.LOG
 Sequence start: 2015-06-27 11:51:52 AM
 Sequence Operator: D GUIRADO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Run	Location	Inj. #	Sample Name	Sample Amt	Multip.*	File name	Cal #	Page
#			(ng/2ul)		Dilution		Exp	#
1	11	1	ST	-	1.0000	J85J270000003.D	* 1	7
2	11	1	ST	-	1.0000	J85J270000004.D	* 1	8
3	11	1	ST	-	1.0000	J85J270000005.D	* 1	9
4	11	1	ST	-	1.0000	J85J270000006.D	* 1	10
5	11	1	ST	-	1.0000	J85J270000007.D	* 1	10
6	11	1	MI-1059945/ 40*	-	166.6667	J85J270000027.D	1	12
7	11	1	MI-1059945	-	166.6667	J85J270000028.D	1	14
8	12	1	MI 30 c	-	166.6667	J85J270000029.D	1	16
9	12	1	MI	-	166.6667	J85J270000030.D	1	16
10	11	1	ST	-	1.0000	J85J270000051.D	* 1	20

D. Guirado 2015-06-30

Figura N° 17 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula A en la muestra sometida a la Condición 2.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 LOTE: 1059945 40°C / 30 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-27
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *J. Samaniego*

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	12.44	420.60101	1.0940	12.44	1476.67310	3.8409
Imp. Totales	---	-----	1.0940	---	-----	3.8409

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	1.0940	3.8409	2.47

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	2.47	No Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-30
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: *J. Samaniego*
 FECHA: 2015-07-01

Figura N° 18 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula A en la muestra sometida a la Condición 2.

Luego de exponer las muestras a 65 °C por 14 días (**Tabla N°13**) se observó cambios a nivel del producto reconstituido principalmente, así también someter al producto a esta condición permitió saber que el límite de 1,1 ciclobutanodicarboxílico ya se encontraba fuera de especificación.

Tabla N° 13 : Resultados de la Fórmula “A” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 3.

Fórmula : “A_1059945”	
Ensayos	Condición 3 (65 °C / 14 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco con una tonalidad amarilla en la parte superior.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Ligera opalescencia (+++) y color ligeramente marrón (++) . Se observa precipitado.
pH(25 °C)	4,768
Agua (Karl Fisher)	0,62 %
Dosaje de Carboplatino	141,03 mg/vial (94,0 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	1,20%

La Figura N° 19 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 3, la cual le afectó de manera significativa.

La Figura N° 20 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 3 de degradación forzada. Se observó un aumento en el límite que lo deja fuera de la especificación establecida anteriormente (Tabla N° 8).

Sequence File C:\CHEM32\...EVOS\CARBOPLATINO\DI388CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI388CACARBV.S

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI388CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI388CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI388CACARBV 2015-06-11 10-05-03\
 Sequence Operator: J SARANIEGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI388CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI388CACARBV.M

Run Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6 21	1 6/11/2015 9:55:12 PM	3553110000047.D	M1-1059945/ 65*
7 21	1 6/11/2015 10:10:38 PM	3553110000048.D	M1
8 22	1 6/11/2015 10:26:04 PM	3553110000049.D	M2
9 22	1 6/11/2015 10:41:38 PM	3553110000050.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref-off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	12.654	146.47710	1.11642e4	598.06110	0.2919	0.82
7	BB	12.649	146.58929	1.11731e4	597.89294	0.2921	0.82
8	BB	12.642	141.51180	1.12464e4	601.12868	0.2925	0.82
9	BB	12.638	141.66285	1.12585e4	601.83478	0.2919	0.82

Mean:		12.640	141.06006	1.12386e4	599.72935	0.2921	0.82
S.D.:		6.87e-3	6.13234e-1	48.73588	2.04501	2.98e-4	2e-3
ISO :		0.054	4.34732e-1	4.34732e-1	3.40989e-1	0.1021	0.24
95% CI:		0.011	9.75791e-1	77.54965	3.25407	4.74e-4	3e-3

Peak
 141.06 ng, 141
 94.0%
 110: 0.43%

Sequence File C:\CHEM32\...EVOS\CARBOPLATINO\DI388CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI388CACARBV.S

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI388CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI388CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI388CACARBV 2015-06-11 10-05-03\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI388CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI388CACARBV.LOG
 Sequence start: 6/11/2015 10:22:05 AM
 Sequence Operator: J SARANIEGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI388CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI388CACARBV.H

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [ng/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page #
1	1	1 ST	-	1.0000	3553110000002.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	3553110000003.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	3553110000004.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	3553110000005.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	3553110000006.D	* 1	10
6	21	M1-1059945/ 65*	-	166.6667	3553110000047.D	1	12
7	21	M1	-	166.6667	3553110000048.D	1	14
8	22	M2	-	166.6667	3553110000049.D	1	16
9	22	M2	-	166.6667	3553110000050.D	1	18
10	1	1 ST	-	1.0000	3553110000053.D	* 1	20

Figura N° 19 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula A en la muestra sometida a la Condición 3.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
 LOTE: 1059945 65°C x 14 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *J. Guines*

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	10.44	312.25580	1.0854	10.45	376.63043	1.3091
Imp. Totales	---	-----	1.0854	---	-----	1.3091

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	1.0854	1.3091	1.20

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	1.20	No Conforme

6.- CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-13
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: *J. Guines*
 FECHA: 2015-06-17

Figura N° 20 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula A en la muestra sometida a la Condición 3.

Luego de exponer las muestras a la Condición 4 (**Tabla N° 14**) se observó cambios a nivel de descripción del polvo y descripción del polvo reconstituido principalmente, así también someter al producto a esta condición permitió saber que el límite de 1,1 ciclobutanodicarboxílico y el dosaje de carboplatino ya se encontraban fuera de especificación.

Tabla N° 14 : Resultados de la Fórmula “A” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la condición 4.

Fórmula : “A_1059945”	
Ensayos	Condición 4 (65 °C / 30 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Polvo compacto de color marrón claro (++) en la parte superior y plomo en la parte inferior.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución turbia de color marrón (+++), con partículas en suspensión, con precipitado y espuma color plomo.
pH(25 °C)	4,70
Agua (Karl Fisher)	0,74 %
Dosaje de Carboplatino	124,61 mg/vial (83,1 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	3,59 %

La Figura N° 21 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 4, la cual le afectó de manera muy significativa en comparación a las otras condiciones trabajadas.

La Figura N° 22 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 4 de degradación forzada. Se observó un aumento de aproximadamente cuatro veces el límite permitido en la especificación establecida anteriormente (Tabla N° 8).

Sequence File C:\CHEM32\...EVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARV.S

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-06-27 11-08-49\
 Sequence Operator: D QUIROS D
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARV.M

Run	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	21	1 2015-06-27 11:47:59 AM	J85J270000049.D	MI-1059945/ 65*
7	21	1 2015-06-28 12:02:26 AM	J85J270000049.D	MI 1059945
8	22	1 2015-06-28 12:16:52 AM	J85J270000050.D	M2 30 d
9	22	1 2015-06-28 12:31:18 AM	J85J270000051.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAM A, Sig=230,4 Ref-off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ug/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	11.439	124.32832	1.07645e4	587.34265	0.2729	0.81
7	BB	11.437	124.26727	1.02395e4	587.38295	0.2729	0.81
8	BB	11.440	124.83232	1.03061e4	586.15485	0.2750	0.81
9	BB	11.442	124.99913	1.03195e4	591.66412	0.2725	0.81

Mean: 11.440 124.60681 1.02875e4 588.13618 0.2733 0.81
 S.D.: 2.24e-3 3.64005e-1 30.05222 2.42000 1.13e-3 7e-3
 RSD: 0.020 2.92123e-1 2.92123e-1 4.11469e-1 0.4137 0.22
 95% CI: 3.60e-3 5.79214e-1 47.81979 3.85075 1.80e-3 3e-3

Resultado
 124.61 ug/Vial.
 83.1%
 RID: 0.29%

Sequence File C:\CHEM32\...EVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARV.S

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-06-27 11-08-49\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARV.LOG
 Sequence start: 2015-06-27 11:51:52 AM
 Sequence Operator: D QUIROS D
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARV.M

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [ug/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page #
1	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000003.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000004.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000005.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000006.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000007.D	* 1	10
6	21	1 MI-1059945/ 65*	-	166.6667	J85J270000049.D	1	12
7	21	1 MI 1059945	-	166.6667	J85J270000049.D	1	14
8	22	1 M2 30 d	-	166.6667	J85J270000050.D	1	16
9	22	1 M2	-	166.6667	J85J270000051.D	1	18
10	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000052.D	* 1	20

Figura N° 21 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula A en la muestra sometida a la Condición 4.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 LOTE: 1059945 65°C / 30 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-27
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *D. Quisen*

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	12.45	1361.84363	3.5423	12.42	1398.85388	3.6385
Imp. Totales	---	-----	3.5423	---	-----	3.6385

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	3.5423	3.6385	3.59

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	3.59	No Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-30
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: *D. Quisen*
 FECHA: 2015-07-01

Figura N° 22 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula A en la muestra sometida a la Condición 4.

Los resultados (**Tabla N° 15**) indican que el producto formulado cumple las especificaciones enmarcadas en la Tabla N° 8.

Tabla N° 15 : Resultados de la Fórmula “B” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, a 25 °C.

Fórmula : “B_1059935”	
Ensayos	Inicio 25 °C
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Traslúcidos e incoloros
pH(25 °C)	4,905
Agua (Karl Fisher)	0,53 %
Dosaje de Carboplatino	150,68 mg/vial (100,50 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,10 %

La Figura N° 23 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema, la cual no fue sometida a ninguna condición experimental.

La Figura N° 24 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada, pero teniendo como característica principal no haber sido sometida a un proceso de degradación forzada.

Sequence File C:\CHEM32\1\..EVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.B

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.B
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\
 Sequence Operator: J RAMARETGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.B

Run Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6 9	1 6/11/2015 3:31:07 PM	J85J110000022.D	M1-1059935
7 9	1 6/11/2015 3:40:27 PM	J85J110000023.D	M1-1059935
8 10	1 6/11/2015 4:01:49 PM	J85J110000024.D	M2
9 10	1 6/11/2015 4:17:12 PM	J85J110000025.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref-off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [mg/Vial]	Area [HAU*0]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	DB	12.828	151.87065	1.20697e4	648.41193	0.2911	0.83
7	DB	12.818	151.87705	1.20702e4	648.45215	0.2912	0.83
8	DB	12.810	149.58247	1.18879e4	639.03009	0.2914	0.83
9	DB	12.802	149.40827	1.18740e4	638.53333	0.2905	0.83
Mean:		12.814	150.68461	1.19754e4	643.60687	0.2911	0.83
S.D.:		0.011	1.37506	109.28008	5.57533	3.60e-4	1e-3
RSD %:		0.007	9.12541e-1	9.12541e-1	8.66264e-1	0.1236	0.15
95% CI:		0.018	2.18893	173.89025	8.87160	5.73e-4	2e-3

Pinched = 150.68 mg/Vial
100.5%
910 0.9%

Sequence File C:\CHEM32\1\..EVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.B

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.B
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\
 Sequence start: 6/11/2015 10:22:03 AM
 Sequence Operator: J RAMARETGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.B

Run Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [mg/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal # Cmo	Page #
1 1	1 BT	-	1.0000	J85J110000002.D	* 1	2
2 1	1 BT	-	1.0000	J85J110000003.D	* 1	4
3 1	1 BT	-	1.0000	J85J110000004.D	* 1	6
4 1	1 BT	-	1.0000	J85J110000005.D	* 1	8
5 1	1 BT	-	1.0000	J85J110000006.D	* 1	10
6 9	1 M1-1059935	-	166.6667	J85J110000022.D		12
7 9	1 M1-1059935	-	166.6667	J85J110000023.D		14
8 10	1 M2	-	166.6667	J85J110000024.D		16
9 10	1 M2	-	166.6667	J85J110000025.D		18
10 1	1 BT	-	1.0000	J85J110000030.D	* 1	20

D. Quiroz 2015-06-13

Figura N° 23 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino en la muestra de la Fórmula B.



Investigación y Desarrollo

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
LOTE: 1059935
OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
REVISADO POR:

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	10.47	30.54301	0.1062	10.46	29.81762	0.1036
Imp. Totales	---	-----	0.1062	---	-----	0.1036

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.1062	0.1036	0.10

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.10	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME



NO CONFORME



OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
FECHA: 2015-06-13
EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR:
FECHA: 2015-06-14

Figura N° 24 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula B.

Luego de 14 días a 30 °C (**Tabla N° 16**) el cambio más notorio fue el aumento del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico.

Tabla N° 16 : Resultados de la Fórmula “B” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 1.

Fórmula : “B_1059935”	
Ensayos	Condición 1 (40 °C / 14 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Muy ligera opalescencia e incoloros
pH(25 °C)	4,81
Agua (Karl Fisher)	0,54 %
Dosaje de Carboplatino	150,36 mg/vial (100,2 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,69 %

La Figura N° 25 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar el dosaje de carboplatino (Condición 1). El resultado se encuentra dentro de especificaciones enmarcadas en la Tabla N° 8.

La Figura N° 26 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada, pero teniendo como característica principal de haber sido sometida a un proceso de degradación forzada (Condición 1).

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39 18\DI308CACARBV2.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39 18\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39 18\DI308CACARBV.M

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6 37	1	2015-06-12 12:49:37 PM	J85J120000021.D	M1-1059935
7 37	1	2015-06-12 1:04:57 PM	J85J120000022.D	M1-1059935
8 38	1	2015-06-12 1:20:19 PM	J85J120000023.D	M2 40°C 75%
9 38	1	2015-06-12 1:35:40 PM	J85J120000024.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DADI A, Sig-230,4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	12.169	151.17552	1.19710e4	653.86908	0.2872	0.81
7	DB	12.164	149.87112	1.18677e4	646.58649	0.2875	0.81
8	BB	12.161	149.79420	1.18616e4	645.19507	0.2870	0.81
9	BB	12.156	150.60109	1.19255e4	647.73779	0.2888	0.81

Mean:	12.163	150.36048	1.19064e4	648.34711	0.2878	0.81
S.D.:	5.51e-3	6.53791e-1	51.77104	3.82529	7.12e-4	3e-3
RSD :	0.045	4.34816e-1	4.34816e-1	5.90007e-1	0.2475	0.41
95% CI:	8.78e-3	1.04033	82.37927	6.08689	1.13e-3	5e-3

Purectra
 150.36 ng/Vial.
 100.2%
 RSD: 0.43%

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39 18\DI308CACARBV2.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39 18\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39 18\DI308CACARBV2.LOG
 Sequence start: 2015-06-12 7:56:15 AM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV2 2015-06-12 07-39 18\DI308CACARBV.M

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Am. [mg/Vial]	Multip. Dilution	File name	Cal #	Page
1	1	1 ST	-	1.0000	J85J120000002.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	J85J120000003.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	J85J120000004.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	J85J120000005.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	J85J120000006.D	* 1	10
6	37	1 M1-1059935	-	166.6667	J85J120000021.D	1	12
7	37	1 M1-1059935	-	166.6667	J85J120000022.D	1	14
8	38	1 M2 40°C 75%	-	166.6667	J85J120000023.D	1	16
9	38	1 M2	-	166.6667	J85J120000024.D	1	18
10	1	1 ST	-	1.0000	J85J120000029.D	* 1	20

D. Guzmán
 2015-06-14

Figura N° 25 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula B en la muestra sometida a la Condición 1.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 LOTE: 1059935 40°C / 75% HR x 14 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: D. Quirós
 2015-06-14

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	10.45	223.26074	0.7760	10.43	171.13904	0.5949
Imp. Totales	---	-----	0.7760	---	-----	0.5949

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	0.7760	0.5949	0.69

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.69	Conforme

6.- CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-13
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: D. Quirós
 FECHA: 2015-06-14

Figura N° 26 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula B en la muestra sometida a la Condición 1.

El dosaje y el límite mostrados en la Tabla N° 17 se ven afectados luego que la fórmula se sometiera a la Condición 2. Los valores obtenidos se encuentran fuera de la especificación enmarcada en la Tabla N° 8.

Tabla N° 17 : Resultados de la Fórmula “B” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 2.

Fórmula : “B_1059935”	
Ensayos	Condición 2 (40 °C / 30 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco de aspecto irregular, libre de partículas extrañas.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución ligeramente opalescente (++) , libre de partículas visibles.
pH(25 °C)	4,70
Agua (Karl Fisher)	0,64 %
Dosaje de Carboplatino	131,82 mg/vial (87,9 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	2,25 %

La Figura N° 27 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 2, la cual le afectó de manera significativa.

La Figura N° 28 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 2 de degradación forzada. Se observó un aumento en el límite que lo deja fuera de la especificación establecida anteriormente (Tabla N° 8).

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Sequence Operator: D QUIROS D
 Operator: J SANANTIGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Run #	Location #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	9	1 2015-06-27 5:47:03 PM	JSSJ270000023.D	MI-1059935/ 40*
7	9	1 2015-06-27 6:01:30 PM	JSSJ270000024.D	MI-1059935
8	10	1 2015-06-27 6:15:56 PM	JSSJ270000025.D	M2 30 d
9	10	1 2015-06-27 6:38:23 PM	JSSJ270000026.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAE1 A, Sig=230,4 NoF=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [xAU*s]	Height [xAU]	Width [min]	Symm.
6	SB	11.607	136.07728	1.10345e4	637.85687	0.2730	0.82
7	SB	11.593	135.73773	1.12065e4	643.84009	0.2720	0.81
8	SB	11.578	127.60362	1.05349e4	602.90338	0.2731	0.82
9	SB	11.579	127.65876	1.05560e4	598.07361	0.2737	0.81

Mean:	11.588	131.81935	1.08830e4	620.66849	0.2739	0.82
S.D.:	0.012	4.72378	389.99455	23.51235	1.72e-3	1e-3
RSD:	0.100	3.58353	3.58353	3.78823	0.6269	0.17
95% CI:	0.018	7.91859	620.56826	37.41338	2.74e-3	2e-3

Promedio
 131.82 ng/Vial.
 87.9%
 R10: 3.58%

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.LOG
 Sequence start: 2015-06-27 11:51:52 AM
 Sequence Operator: D QUIROS D
 Operator: J SANANTIGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Run #	Location #	Sample Name	Sample Amt [ng/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page
1	1	1 ST	-	1.0000	JSSJ270000003.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	JSSJ270000004.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	JSSJ270000005.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	JSSJ270000006.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	JSSJ270000007.D	* 1	10
6	9	1 MI-1059935/ 40*	-	166.6667	JSSJ270000023.D		12
7	9	1 MI-1059935	-	166.6667	JSSJ270000024.D		14
8	10	1 M2 30 d	-	166.6667	JSSJ270000025.D		16
9	10	1 M2	-	166.6667	JSSJ270000026.D		18
10	1	1 ST	-	1.0000	JSSJ270000052.D	* 1	20

D. Quiros
 2015-07-01

Figura N° 27 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula B en la muestra sometida a la Condición 2.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 LOTE: 1059935 40°C / 30 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-27
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *D. Quiroz*

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	12.48	1347.09668	3.5039	12.46	382.83145	0.9958
Imp. Totales	---	-----	3.5039	---	-----	0.9958

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	3.5039	0.9958	2.25

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	2.25	No Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-30
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: *D. Quiroz*
 FECHA: 2015-07-01

Figura N° 28 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula B en la muestra sometida a la Condición 2.

Luego de exponer las muestras a la condición 3 (**Tabla N° 18**) se observó cambios a nivel del producto reconstituido principalmente. Someter al producto a esta condición nos permitió saber que el límite de 1,1 ciclobutanodicarboxílico ya se encontraba fuera de especificación.

Tabla N° 18 : Resultados de la Fórmula “B” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 3.

Fórmula : “B_1059935”	
Ensayos	Condición 3 (65 °C / 14 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco con una tonalidad amarilla en la parte superior.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Ligera opalescencia (+++) y color ligeramente marrón (+++). Se observa precipitado.
pH(25 °C)	4,75
Agua (Karl Fisher)	0,62 %
Dosaje de Carboplatino	139,56 mg/vial (93,0 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	1,34 %

La Figura N° 29 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 3, la cual le afectó de manera significativa.

La Figura N° 30 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 3 de degradación forzada. Se observó un aumento en el límite que lo deja fuera de la especificación establecida anteriormente (Tabla N° 8).

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.5
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.M

Run #	Location #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	19	1 6/11/2015 8:53:26 PM	J55J110000043.D	M1-1059935/ 65°
7	19	1 6/11/2015 9:08:54 PM	J55J110000044.D	M1
8	20	1 6/11/2015 9:24:20 PM	J55J110000045.D	M2
9	20	1 6/11/2015 9:39:46 PM	J55J110000046.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	12.678	137.59332	1.09350e4	588.27246	0.2906	0.83
7	BB	12.671	137.56234	1.09326e4	587.96777	0.2911	0.83
8	BB	12.664	141.50071	1.12456e4	603.75946	0.2910	0.83
9	BB	12.659	141.57239	1.12513e4	603.47266	0.2917	0.82
Mean:		12.668	139.55719	1.10911e4	595.86809	0.2911	0.83
S.D.:		8.41e-3	2.28579	181.66002	8.94822	4.66e-4	3e-3
RSD :		0.066	1.63789	1.63789	1.50171	0.1602	0.39
95% CI:		0.013	3.63720	289.06158	14.23861	7.42e-4	5e-3

Promedio
 139.56 mg/vial.
 93.0%
 NSA 1.6%

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.5
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.LOG
 Sequence start: 6/11/2015 10:22:05 AM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.M

Run #	Location #	Inj #	Sample Name	Sample Amt [mg/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page #
1	1	1	ST	-	1.0000	J55J110000002.D	* 1	2
2	1	1	ST	-	1.0000	J55J110000003.D	* 1	4
3	1	1	ST	-	1.0000	J55J110000004.D	* 1	6
4	1	1	ST	-	1.0000	J55J110000005.D	* 1	8
5	1	1	ST	-	1.0000	J55J110000006.D	* 1	10
6	19	1	M1-1059935/ 65°	-	166.6667	J55J110000043.D	1	12
7	19	1	M1	-	166.6667	J55J110000044.D	1	14
8	20	1	M2	-	166.6667	J55J110000045.D	1	16
9	20	1	M2	-	166.6667	J55J110000046.D	1	18
10	1	1	ST	-	1.0000	J55J110000053.D	* 1	20

D. Quiroz
 2015-06-14

Figura N° 29 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula B en la muestra sometida a la Condición 3.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
 LOTE: 1059935 65°C x 14 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *J. Quintero*
 2015-06-17

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	10.47	485.27435	1.6868	10.45	286.58667	0.9962
Imp. Totales	---	-----	1.6868	---	-----	0.9962

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	1.6868	0.9962	1.34

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	1.34	No Conforme

6.- CONCLUSIÓN:

CONFORME

J. Quintero
2015-06-17

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-13
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: *J. Quintero*
 FECHA: 2015-06-17

Figura N° 30 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula B en la muestra sometida a la Condición 3.

En la Tabla N° 19 se muestran los desplazamientos químicos (δ) tanto para ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en la fórmula B.

Tabla N° 19 : Resultados del espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la fórmula “B” en la Condición 3.

	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)
Manitol	63,18	3,58
Manitol	69,21	3,68
Manitol	70,78	3,77
Carboplatino	15,29	1,80
Carboplatino	31,05	2,79
Carboplatino	56,22	4,70
Carboplatino	181,85	----

La Figura N° 31 muestra el espectro ^1H -RMN de la fórmula B a 25 °C. Se puede observar los desplazamientos químicos a 3,58 ppm; 3,68 ppm y 3,77 ppm característicos del excipiente manitol. Además, se observó los desplazamientos químicos a 1,80 ppm; 2,79 ppm y 4,70 ppm característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permitió determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

Así también en la Figura N° 32 se muestra el espectro ^{13}C -RMN de la fórmula B a 25 °C. Se puede observar los desplazamientos químicos a 63,18 ppm; 69,21 ppm y 70,78 ppm, característicos del excipiente manitol. Además, se observó los desplazamientos químicos a 15,29 ppm; 31,05 ppm; 56,22 ppm y 181,85 ppm característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permitió determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

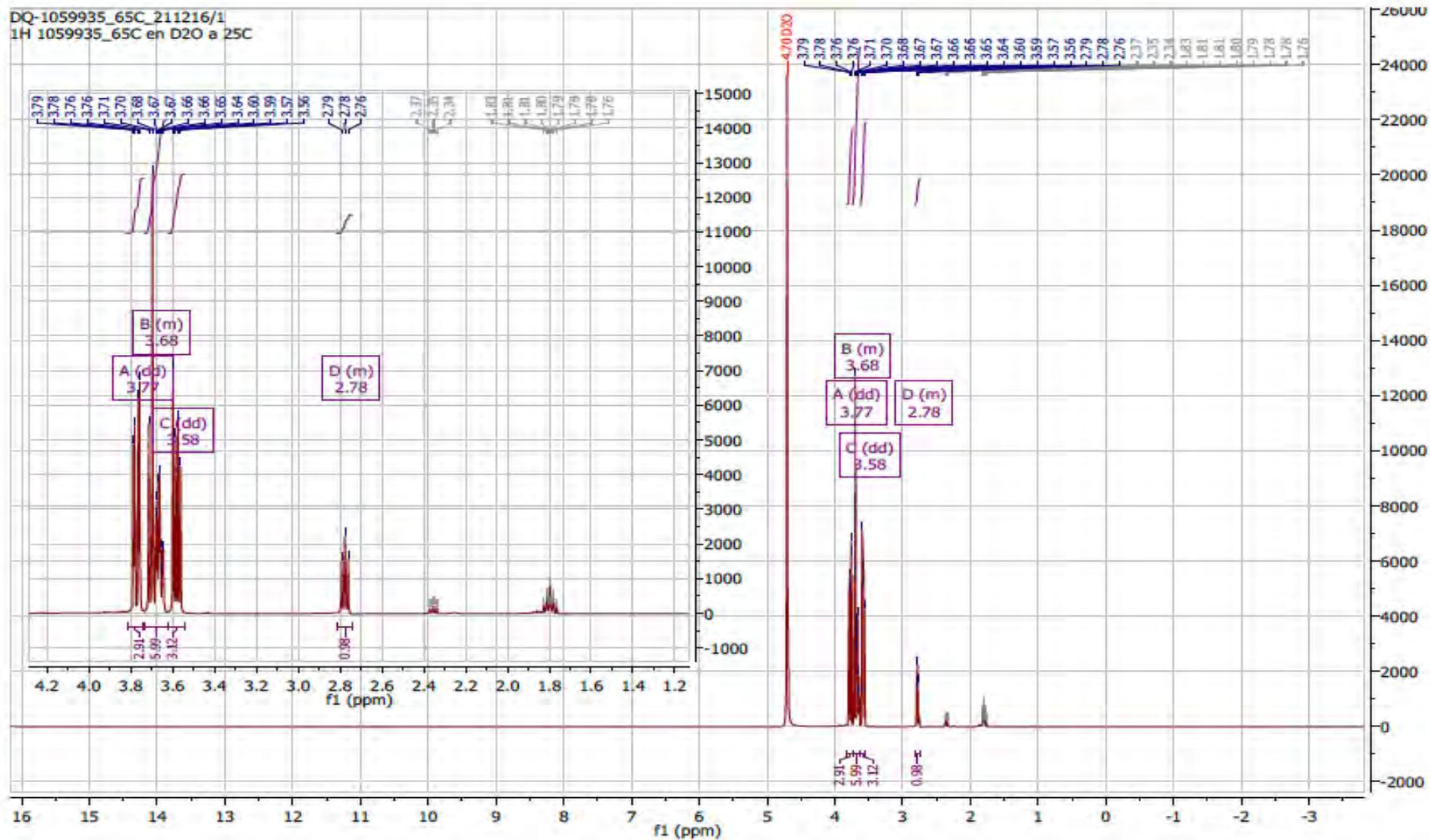


Figura N° 31 : Espectro de ^1H -RMN de la fórmula B de la Condición 3.

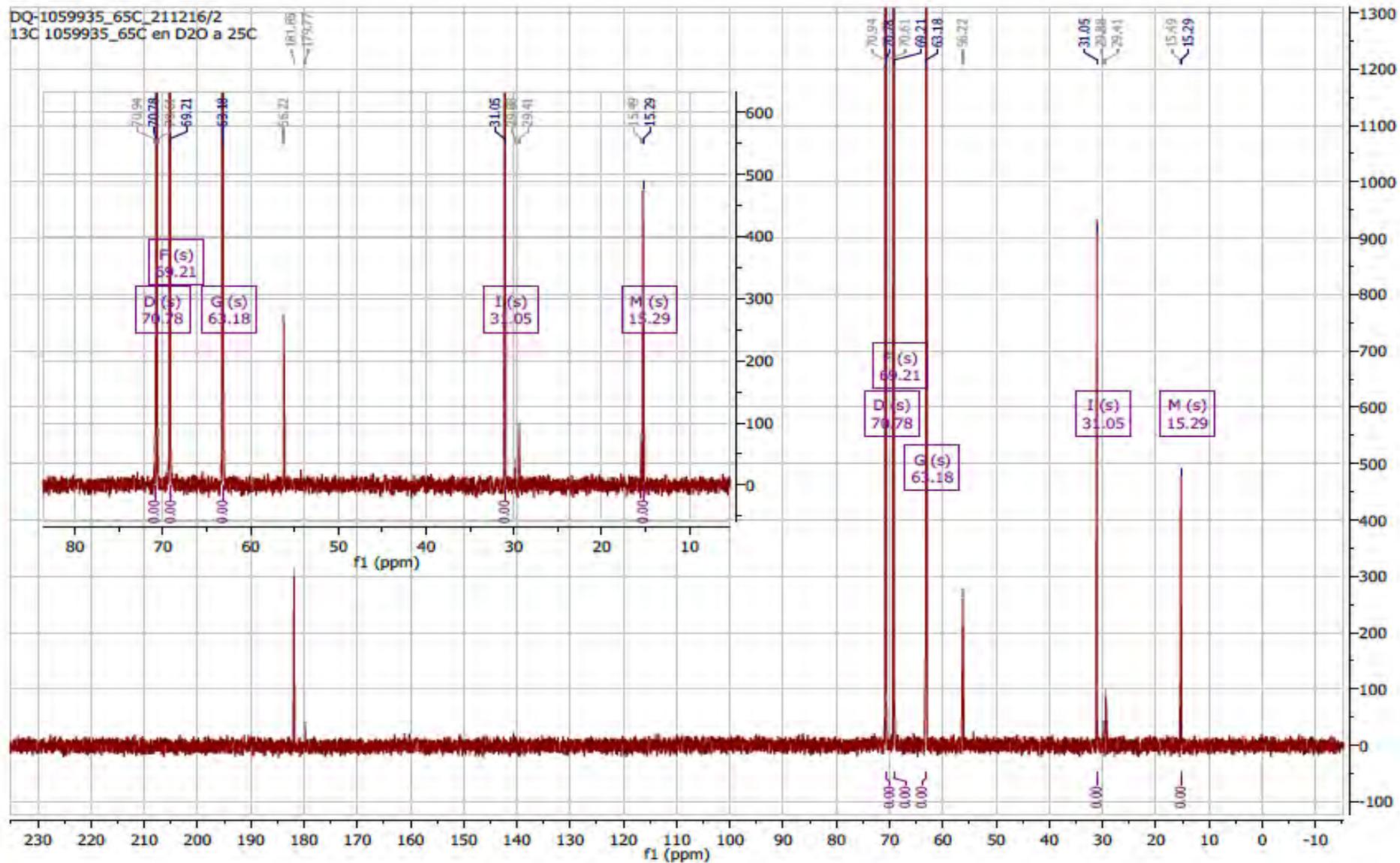


Figura N° 32 : Espectro de ^{13}C -RMN de la fórmula B de la Condición 3.

Someter las muestras a 65 °C por un periodo de tiempo de 30 días (Tabla N° 20) pudo mostrar cambios significativos en las descripciones, dosaje y límite.

Tabla N° 20 : Resultados de la Fórmula “B” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 4.

Fórmula : “B_1059935”	
Ensayos	Condición 4 (65 °C / 30 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Polvo compacto de color marrón claro (++) en la parte superior y plomo en la parte inferior.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución turbia de color marrón (+++), con partículas en suspensión, con precipitado y espuma color plomo.
pH(25 °C)	5,42
Agua (Karl Fisher)	0,69 %
Dosaje de Carboplatino	122,02 mg/vial (81,3 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	3,01 %

La Figura N° 33 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 4, la cual le afectó de manera muy significativa en comparación a las otras condiciones trabajadas.

La Figura N° 34 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 4 de degradación forzada. Se observó un aumento de aproximadamente tres veces el límite permitido en la especificación establecida anteriormente (Tabla N° 8).

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Sequence Operator: D QUIROZ D
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Run #	Location #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	19	1 2015-06-27 10:50:14 PM	J85J270000044.D	M1-1059935/ 65°
7	19	1 2015-06-27 11:04:40 PM	J85J270000045.D	M1 1059935
8	20	1 2015-06-27 11:19:06 PM	J85J270000046.D	M2 30 d
9	20	1 2015-06-27 11:33:32 PM	J85J270000047.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref-off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [mg/Vial]	Area [aAU*s]	Height [aAU]	Width [min]	Sym.
6	SB	11.472	121.84135	1.00592e4	572.55743	0.2746	0.81
7	SB	11.479	122.09850	1.00804e4	576.68658	0.2730	0.81
8	SB	11.469	122.01500	1.00735e4	579.68317	0.2713	0.81
9	SB	11.449	122.14093	1.00839e4	580.40112	0.2713	0.81

Mean:		11.466	122.02394	1.00743e4	577.33208	0.2726	0.81
S.D.:		0.013	1.32496e-1	10.93884	3.56854	1.58e-3	2e-3
ASD :		0.112	1.08582e-1	1.08582e-1	6.17762e-1	0.5794	0.22
95% CI:		0.020	2.10831e-1	17.40614	5.67815	2.51e-3	3e-3

Paralelos
 122.02 mg/Vial.
 81.3%
 RSD: 0.11%.

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.LOG
 Sequence start: 2015-06-27 11:51:52 AM
 Sequence Operator: D QUIROZ D
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Run #	Location #	Inj #	Sample Name	Sample Amt [mg/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page
1	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000003.D	* 1	2
2	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000004.D	* 1	4
3	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000005.D	* 1	6
4	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000006.D	* 1	8
5	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000007.D	* 1	10
6	19	1	M1-1059935/ 65°	-	166.6667	J85J270000044.D		12
7	19	1	M1 1059935	-	166.6667	J85J270000045.D		14
8	20	1	M2 30 d	-	166.6667	J85J270000046.D		16
9	20	1	M2	-	166.6667	J85J270000047.D		18
10	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000052.D	* 1	20

D. Quiroz
 2015-07-01

Figura N° 33 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula B en la muestra sometida a la Condición 4.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 LOTE: 1059935 65°C / 30 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-27
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *D. Guinot*

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	12.43	1187.24915	3.0881	12.43	1126.63940	2.9305
Imp. Totales	---	-----	3.0881	---	-----	2.9305

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	3.0881	2.9305	3.01

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	3.01	No Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-30
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: *D. Guinot*
 FECHA: 2015-07-01

Figura N° 34 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula B en la muestra sometida a la Condición 4.

Los resultados (**Tabla N° 21**) indican que el producto formulado cumple las especificaciones enmarcadas en la Tabla N° 8.

Tabla N° 21 : Resultados de la Fórmula “C” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.

Fórmula : “C_1059925”	
Ensayos	Inicio 25 °C
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Traslúcidos e incoloros
pH(25 °C)	6,426
Agua (Karl Fisher)	0,49 %
Dosaje de Carboplatino	147,44 mg/vial (98,3 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,03 %

La Figura N° 35 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema, la cual no fue sometida a ninguna condición experimental.

La Figura N° 36 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada, pero teniendo como característica principal no haber sido sometida a un proceso de degradación forzada.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\DI308CACARRV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: D POLIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\DI308CACARRV.M

Run Location Inj	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6 7	1 6/11/2015 2:14:22 PM	J85J110000017.D	M1-1059925
7 7	1 6/11/2015 2:29:43 PM	J85J110000018.D	M1-1059925
8 8	1 6/11/2015 2:45:04 PM	J85J110000019.D	M2
9 8	1 6/11/2015 3:00:25 PM	J85J110000020.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref=off)

Run Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Sym.
6 NB	12.864	152.10380	1.20882e4	647.87073	0.2916	0.83
7 NB	12.867	152.12536	1.20900e4	648.53571	0.2921	0.83
8 NB	12.859	142.69817	1.13407e4	608.34491	0.2915	0.84
9 NB	12.847	142.84930	1.13527e4	609.38452	0.2920	0.84
Mean:	12.864	147.44416	1.17179e4	620.53397	0.2918	0.83
S.D.:	0.016	5.39330	428.62493	22.71768	2.90e-4	2e-3
RSD :	0.121	3.65786	3.65786	3.61439	0.0994	0.21
95% CI:	0.025	8.58194	682.03781	36.14890	4.61e-4	3e-3

Promedio
 147.44 m/Vial
 98.3%
 RSD: 3.7%

D. Quina
 2015-06-13

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\DI308CACARRV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\DI308CACARRV.LOG
 Sequence start: 6/11/2015 10:22:05 AM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: D POLIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\DI308CACARRV.M

Run Location Inj	Sample Name	Sample Amt [ng/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page
1 1	1 ST	-	1.0000	J85J110000002.D	* 1	2
2 1	1 ST	-	1.0000	J85J110000003.D	* 1	4
3 1	1 ST	-	1.0000	J85J110000004.D	* 1	6
4 1	1 ST	-	1.0000	J85J110000005.D	* 1	8
5 1	1 ST	-	1.0000	J85J110000006.D	* 1	10
6 7	1 M1-1059925	-	166.6667	J85J110000017.D	1	12
7 7	1 M1-1059925	-	166.6667	J85J110000018.D	1	14
8 8	1 M2	-	166.6667	J85J110000019.D	1	16
9 8	1 M2	-	166.6667	J85J110000020.D	1	18
10 1	1 ST	-	1.0000	J85J110000030.D	* 1	20

Figura N° 35 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula C.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
 LOTE: 1059925
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *D. Guinaz*
 2015-06-17

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	10.47	8.17380	0.0284	10.45	11.67456	0.0406
Imp. Totales	---	-----	0.0284	---	-----	0.0406

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.0284	0.0406	0.03

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.03	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME



NO CONFORME



OBS:

REALIZADO POR:
 FECHA:
 EQUIPO:

J SAMANIEGO
2015-06-13
IDE E93

VERIFICADO POR:
 FECHA:

D. Guinaz
2015-06-17

Figura N° 36 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula C.

En la siguiente tabla se muestran los desplazamientos químicos (δ) tanto para ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en la fórmula C.

Tabla N° 22 : Resultados de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la fórmula "C" a 25 °C.

	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)
Dextran 40	65,50	3,48
Dextran 40	69,50	3,66
Dextran 40	70,15	3,84
Dextran 40	71,37	3,92
Dextran 40	73,37	----
Dextran 40	97,67	4,91
Carboplatino	15,29	1,81
Carboplatino	31,06	2,79
Carboplatino	56,24	4,68
Carboplatino	181,87	----

La Figura N° 37 muestra el espectro ^1H -RMN de la fórmula C a 25 °C. Se puede observar los desplazamientos químicos a 3,48 ppm; 3,66 ppm; 3,84 ppm; 3,92 ppm y 4,91 ppm, característicos del excipiente Dextran 40. Además, se observó los desplazamientos químicos a 1,81 ppm; 2,79 ppm y 4,68 ppm característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permite determinar la presencia de dichos compuestos químicos. Así también en la Figura N° 38 se muestra el espectro ^{13}C -RMN de la fórmula C a 25 °C. Se puede observar los desplazamientos a 65,50 ppm; 69,50 ppm; 70,15 ppm; 71,37 ppm; 73,37 ppm y 97,67 ppm característicos del excipiente Dextran 40. Además, se observó los desplazamientos químicos a 15,29 ppm; 31,06 ppm; 56,24 ppm y 181,87 ppm característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permite determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

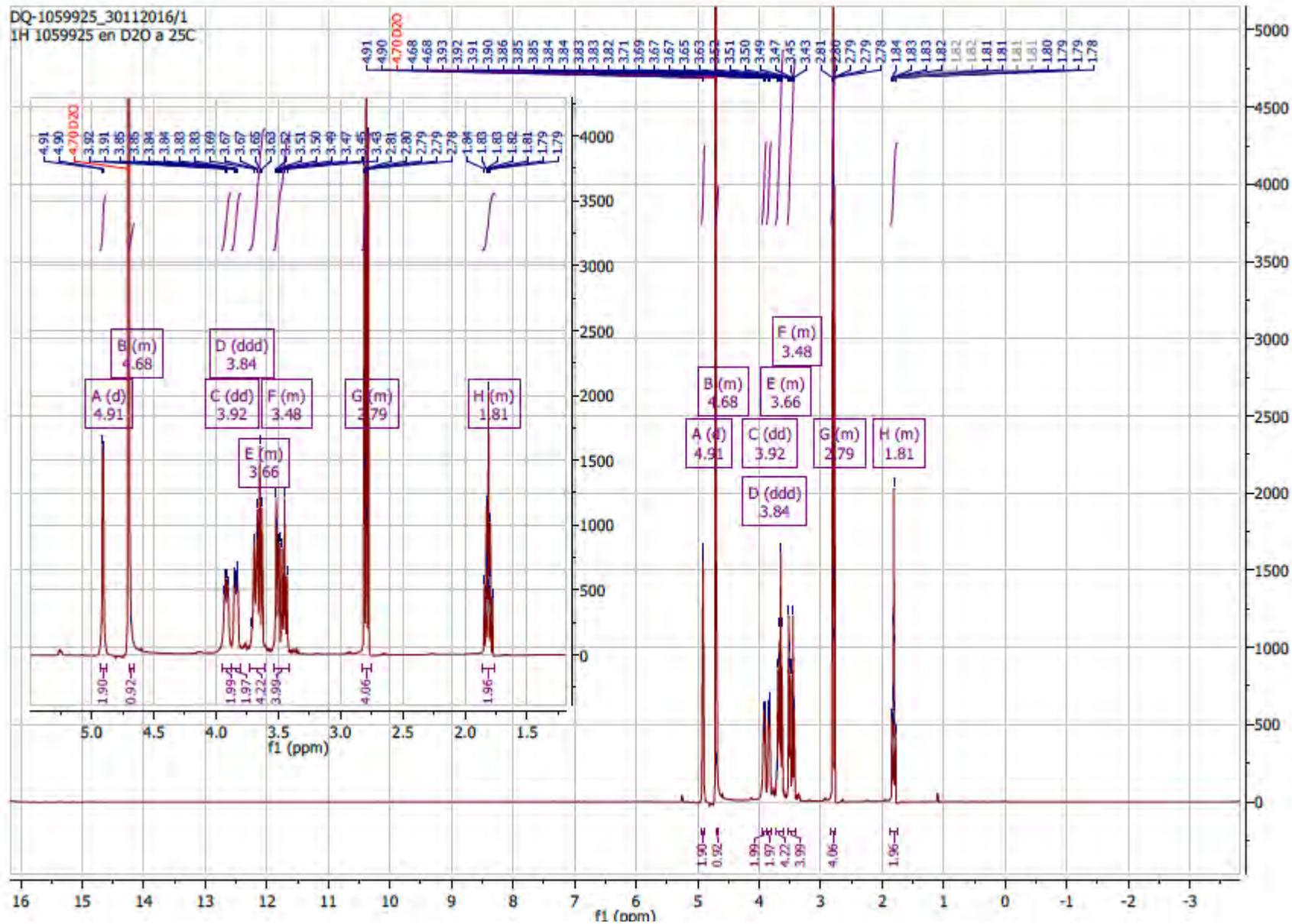


Figura N° 37 : Espectro de ^1H -RMN de la fórmula C.

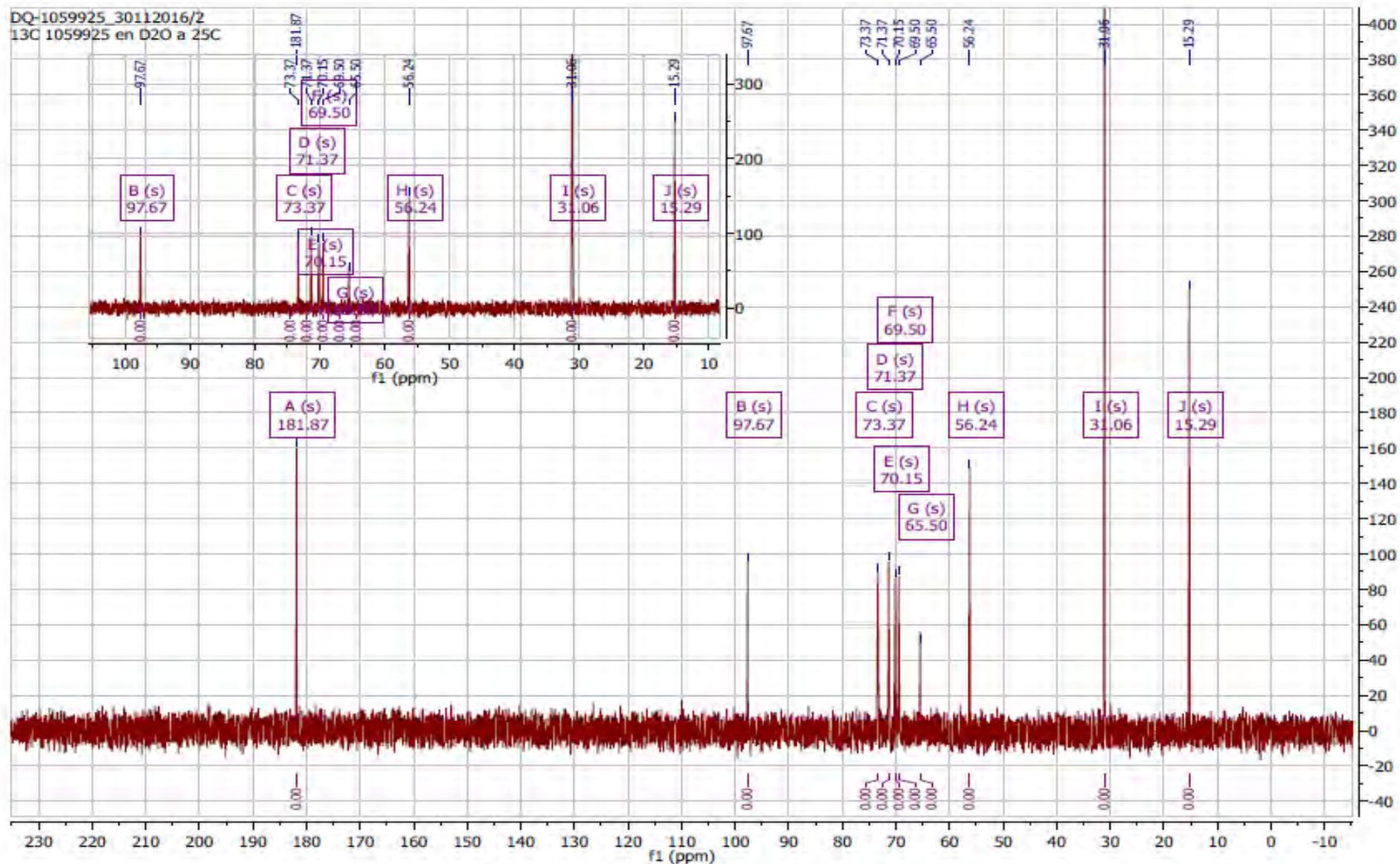


Figura N° 38 : Espectro del ¹³C-RMN de la fórmula C.

Las muestras a 40 °C por un período de 14 días (**Tabla N° 23**) muestran cambios poco significativos permitiendo de esa manera encontrarse dentro de especificación.

Tabla N° 23 : Resultados de la Fórmula “C” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 1.

Fórmula : “C_1059925”	
Ensayos	Condición 1 (40 °C / 14 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Muy ligera opalescencia e incoloros
pH(25 °C)	6,41
Agua (Karl Fisher)	1,52 %
Dosaje de Carboplatino	146,25 mg/vial (97,5 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,17 %

La Figura N° 39 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 1, la cual no le afectó de manera significativa.

La Figura N° 40 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 1 de degradación forzada. Se observó un ligero aumento en el límite, pero dentro de la especificación establecida anteriormente (Tabla N° 8).

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV2.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV.M

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	35	1 2015-06-12 11:48:16 AM	J55J120000017.D	M1-1059925
7	35	1 2015-06-12 12:03:35 PM	J55J120000018.D	M1-1059925
8	36	1 2015-06-12 12:18:57 PM	J55J120000019.D	M2 40°C 75A
9	36	1 2015-06-12 12:34:17 PM	J55J120000020.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	12.191	142.71659	1.13011e4	617.09918	0.2869	0.82
7	BB	12.186	142.48554	1.12828e4	616.44446	0.2871	0.82
8	BB	12.179	143.79519	1.18617e4	649.00659	0.2871	0.82
9	BB	12.176	143.99389	1.18774e4	649.46513	0.2882	0.82

Mean:		12.183	146.34780	1.15808e4	632.74884	0.2868	0.82
S.D.:		7.18e-3	4.21273	333.58868	18.45995	4.36e-4	4e-3
RSD:		0.059	2.88054	2.88054	2.91782	0.1519	0.43
95% CI:		0.011	6.76339	530.81394	29.37390	6.93e-4	6e-3

Promedio
 146.25 ng/Vial.
 97.5%
 R10: 2.9%

D. Guiza
 2015-06-13

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV2.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV2.LOG
 Sequence start: 2015-06-12 7:56:15 AM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV.M

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [ng/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page #
1	1	1 ST	-	1.0000	J55J120000002.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	J55J120000003.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	J55J120000004.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	J55J120000005.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	J55J120000006.D	* 1	10
6	35	1 M1-1059925	-	146.4667	J55J120000017.D	1	12
7	35	1 M1-1059925	-	146.4667	J55J120000018.D	1	14
8	36	1 M2 40°C 75A	-	146.4667	J55J120000019.D	1	16
9	36	1 M2	-	146.4667	J55J120000020.D	1	18
10	1	1 ST	-	1.0000	J55J120000029.D	* 1	20

Figura N° 39 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula C en la muestra sometida a la Condición 1.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 LOTE: 1059925 40°C / 75% HR x 14 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: D. Quina D.

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	10.45	46.46741	0.1615	10.45	52.46994	0.1824
Imp. Totales	---	---	0.1615	---	---	0.1824

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.1615	0.1824	0.17

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.17	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME



NO CONFORME



OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-13
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: D. Quina D.
 FECHA: 2015-06-14

Figura N° 40 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula C en la muestra sometida a la Condición 1.

Luego de 30 días a 40 °C (**Tabla N°24**), el principal parámetro en mostrar alteración fue el dosaje. Sin embargo, se encuentra dentro de la especificación enmarcada en la Tabla N° 8.

Tabla N° 24 : Resultados de la Fórmula “C” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 2.

Fórmula : “C_1059925”	
Ensayos	Condición 2 (40 °C / 30 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco, libre de partículas extrañas.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución transparente e incolora, libre de partículas visibles.
pH(25 °C)	6,26
Agua (Karl Fisher)	0,52 %
Dosaje de Carboplatino	141,19 mg/vial (94,1 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,65 %

La Figura N° 41 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 2, la cual no le afectó de manera significativa si comparamos con los resultados de las otras fórmulas en esta condición.

La Figura N° 42 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 2 de degradación forzada. Se observó un aumento en el límite, pero se mantiene dentro de especificación establecida (Tabla N° 8). Así también cabe resaltar que el valor encontrado es inferior a las otras formulaciones en la misma condición.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Sequence Operator: D QUIROS D
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Run #	Location #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	7	1 2015-06-27 4:35:12 PM	J85J270000018.D	MI-1059925/ 40*
7	7	1 2015-06-27 4:49:32 PM	J85J270000019.D	MI-1059925
8	8	1 2015-06-27 5:03:51 PM	J85J270000020.D	ME 30 d
9	8	1 2015-06-27 5:18:11 PM	J85J270000021.D	ME

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230, # Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	11.628	142.72716	1.17835e4	671.09457	0.2742	0.81
7	BB	11.624	142.67855	1.17795e4	674.62714	0.2729	0.81
8	BB	11.623	139.79902	1.15416e4	657.07452	0.2741	0.81
9	BB	11.628	139.76812	1.15392e4	656.49200	0.2748	0.82

Mean:		11.626	141.24321	1.16610e4	664.92216	0.2740	0.81
S.D.:		2.83e-3	1.68561	139.16398	9.39686	8.26e-4	3e-3
RSD :		0.024	1.19341	1.19341	1.41344	0.3015	0.42
95% CI:		4.50e-3	2.68219	221.44091	14.95250	1.31e-3	5e-3

Promedio
 141.24 ng/Vial
 94.2%
 RSD: 1.19%

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.LOG
 Sequence start: 2015-06-27 11:51:52 AM
 Sequence Operator: D QUIROS D
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Run #	Location #	Inj #	Sample Name	Sample Amt [mg/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page #
1	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000003.D	* 1	2
2	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000004.D	* 1	4
3	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000005.D	* 1	6
4	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000006.D	* 1	8
5	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000007.D	* 1	10
6	7	1	MI-1059925/ 40*	-	166.6667	J85J270000018.D	1	12
7	7	1	MI-1059925	-	166.6667	J85J270000019.D	1	14
8	8	1	ME 30 d	-	166.6667	J85J270000020.D	1	16
9	8	1	ME	-	166.6667	J85J270000021.D	1	18
10	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000052.D	* 1	20

Figura N° 41 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula C en la muestra sometida a la Condición 2

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 LOTE: 1059925 40°C / 30 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-27
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *S. Guiter*

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	12.46	381.75043	0.9930	12.46	120.74958	0.3141
Imp. Totales	---	-----	0.9930	---	-----	0.3141

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.9930	0.3141	0.65

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.65	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME



NO CONFORME



OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-30
 EQUIPO: IDÉ E93

VERIFICADO POR: *S. Guiter*
 FECHA: 2015-07-01

Figura N° 42 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula C en la muestra sometida a la Condición 2.

Las muestras sometidas a la condición 3 (**Tabla N° 25**) no se muestran cambios significativos en el dosaje y el límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico.

Tabla N° 25 : Resultados de la Fórmula “C” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 3.

Fórmula : “C_1059925”	
Ensayos	Condición 3 (65 °C / 14 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco con una tonalidad amarilla en la parte superior.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Translúcido y color ligeramente marrón (+).
pH(25 °C)	6,12
Agua (Karl Fisher)	1,29 %
Dosaje de Carboplatino	149,10 mg/vial (99,4 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,12 %

La Figura N° 43 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 3. Podemos observar que el ensayo de dosaje se encuentra inalterado.

La Figura N° 44 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 3 de degradación forzada. Se observó un aumento en el límite, pero se encuentra dentro de la especificación establecida (Tabla N° 8).

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.M

Run #	Location	Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	17	1	6/11/2015 7:52:02 PM	J55J110000039.D	M1-1059925/ 65*
7	17	1	6/11/2015 8:07:23 PM	J55J110000040.D	M1
8	18	1	6/11/2015 8:22:44 PM	J55J110000041.D	M2
9	18	1	6/11/2015 8:38:05 PM	J55J110000042.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	12.690	147.56383	1.17274e4	638.11035	0.2910	0.83
7	BB	12.693	147.48426	1.17211e4	638.40906	0.2912	0.83
8	BB	12.687	150.71723	1.19780e4	643.95026	0.2906	0.83
9	BB	12.681	150.63022	1.19711e4	644.09656	0.2909	0.83

Mean:		12.690	149.09889	1.18494e4	637.14156	0.2909	0.83
S.D.:		7.68e-3	1.81911	144.57115	7.94764	2.82e-4	3e-3
RSD :		0.061	1.22007	1.22007	1.24739	0.0969	0.31
95% CI:		0.012	2.89461	230.04493	12.64646	4.48e-4	4e-3

Promedio
149.10 mg/ml
99.4%
nso: 1.2%

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.LOG
 Sequence start: 6/11/2015 10:22:05 AM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.M

Run #	Location	Inj #	Sample Name	Sample Amt [ng/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page
1	1	1	ST	-	1.0000	J55J110000002.D	* 1	2
2	1	1	ST	-	1.0000	J55J110000003.D	* 1	4
3	1	1	ST	-	1.0000	J55J110000004.D	* 1	6
4	1	1	ST	-	1.0000	J55J110000005.D	* 1	8
5	1	1	ST	-	1.0000	J55J110000006.D	* 1	10
6	17	1	M1-1059925/ 65*	-	166.6667	J55J110000039.D	1	12
7	17	1	M1	-	166.6667	J55J110000040.D	1	14
8	18	1	M2	-	166.6667	J55J110000041.D	1	16
9	18	1	M2	-	166.6667	J55J110000042.D	1	18
10	1	1	ST	-	1.0000	J55J110000053.D	* 1	20

D. Quiroz
2015-06-14

Figura N° 43 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula C en la muestra sometida a la Condición 3.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
 LOTE: 1059925 65°C x 14 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *D. Quiñan*
 2015-06-14

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	10.47	31.83440	0.1107	10.47	35.27053	0.1226
Imp. Totales	---	-----	0.1107	---	-----	0.1226

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.1107	0.1226	0.12

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.12	Conforme

6.- CONCLUSIÓN:

CONFORME



NO CONFORME



OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-13
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: *D. Quiñan*
 FECHA: 2015-06-17

Figura N° 44 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula C en la muestra sometida a la Condición 3.

En la siguiente tabla se muestran los desplazamientos químicos (δ) tanto para ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en la fórmula C.

Tabla N° 26 : Resultados de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la fórmula "C" en la Condición 3.

	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)
Dextran 40	65,50	3,48
Dextran 40	69,49	3,67
Dextran 40	70,15	3,84
Dextran 40	71,37	3,91
Dextran 40	73,37	---
Dextran 40	97,67	4,91
Carboplatino	15,29	1,81
Carboplatino	31,06	2,79
Carboplatino	56,24	4,68
Carboplatino	181,87	----

La Figura N° 45 muestra el espectro ^1H -RMN de la fórmula C. Se puede observar los desplazamientos químicos a 3,48 ppm; 3,67 ppm; 3,84 ppm; 3,91 ppm y 4,91 ppm, característicos del excipiente Dextran 40. Además, se observó los desplazamientos químicos a 1,81 ppm; 2,79 ppm y 4,68 ppm característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permite determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

Así también, en la Figura N° 46 se muestra el espectro ^{13}C -RMN de la fórmula C. Se puede observar los desplazamientos a 65,50 ppm; 69,50 ppm; 70,15 ppm; 71,37 ppm; 73,37 ppm y 97,67 ppm característicos del excipiente Dextran 40. Además, se observó los desplazamientos químicos a 15,29 ppm; 31,06 ppm; 56,24 ppm y 181,87 ppm característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permite determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

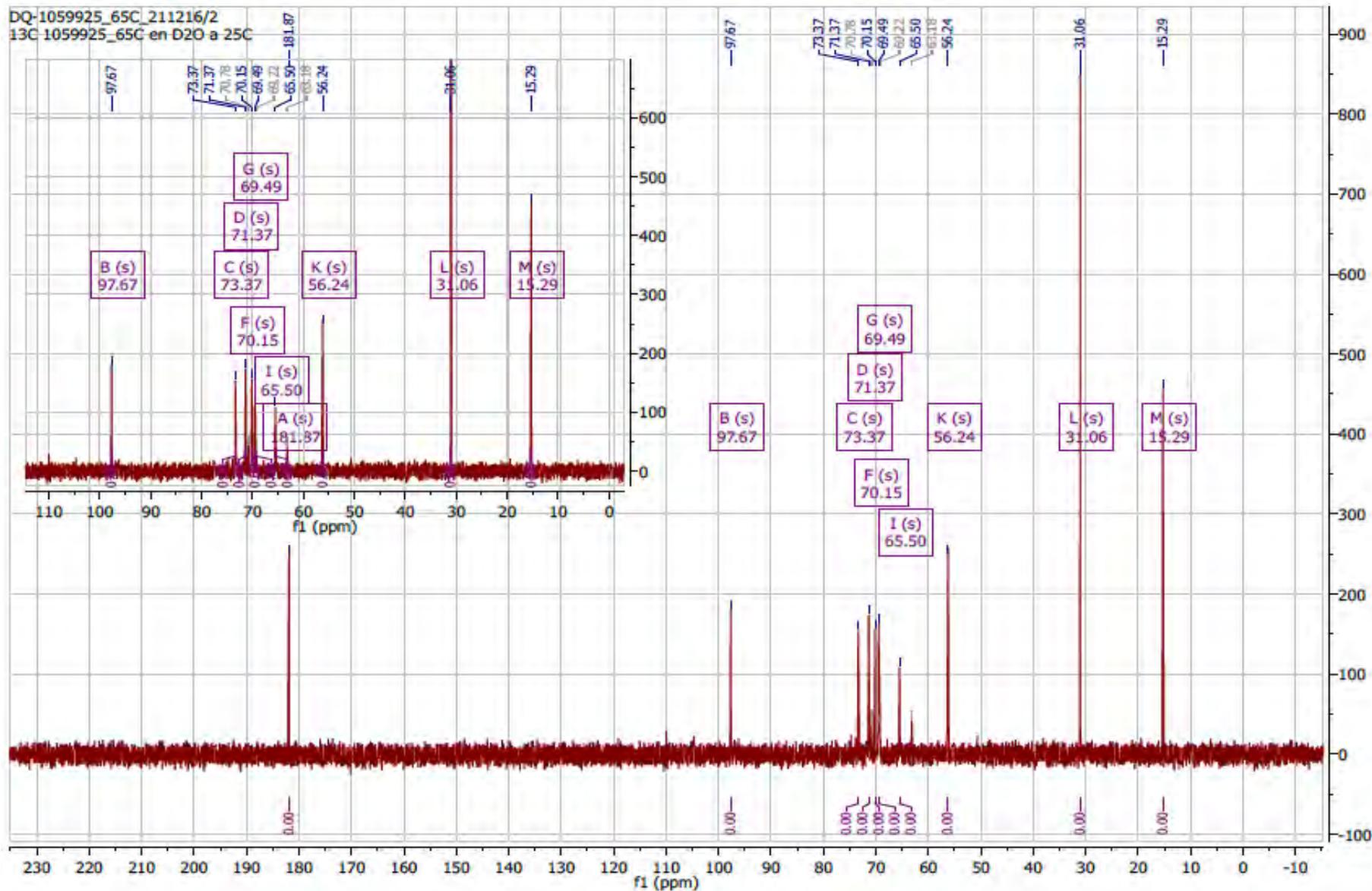


Figura N° 46 : Espectro de ¹³C-RMN de la fórmula C de la Condición 3.

El dosaje se ve ligeramente disminuido luego de someter a las muestras a 65 °C por 30 días (Tabla N° 27)

Tabla N° 27 : Resultados de la Fórmula “C” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 4.

Fórmula : “C_1059925”	
Ensayos	Condición 4 (65 °C / 30 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Polvo compacto de color blanco, presenta una protuberancia de color crema en la parte superior, libre de partículas extrañas.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución transparente de color ligeramente amarillo, presenta partículas extrañas y pelusas.
pH(25 °C)	6,09
Agua (Karl Fisher)	0,79 %
Dosaje de Carboplatino	143,53 mg/vial (95,7 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,54 %

La Figura N° 47 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 4, la cual no le afectó de manera muy significativa en comparación a las fórmulas anteriores en la misma condición.

La Figura N° 48 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 4 de degradación forzada. No se observó un aumento del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico que sobrepase la especificación establecida (Tabla N° 8).

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Sequence Operator: D QUIROZ D
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Run #	Location	Inj #	Date/Time	File Name	Sample Name
6	17	1	2015-06-27 9:52:29 PM	J85J270000040.D	M1-1059925/ 65°
7	17	1	2015-06-27 10:06:55 PM	J85J270000041.D	M1 1059925
8	18	1	2015-06-27 10:21:22 PM	J85J270000042.D	M2 30 d
9	18	1	2015-06-27 10:35:48 PM	J85J270000043.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref-off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [mg/Vial]	Area [aAU*s]	Height [aAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	11.494	143.82318	1.18740e4	681.57031	0.2719	0.80
7	BB	11.483	143.67962	1.18622e4	681.02045	0.2717	0.80
8	BB	11.472	143.29256	1.18302e4	677.74939	0.2724	0.80
9	BB	11.467	143.33777	1.18339e4	677.75018	0.2723	0.80

Mean:		11.479	143.53328	1.18501e4	679.52258	0.2721	0.80
S.D.:		0.012	2.59247e-1	21.40343	2.05932	3.24e-4	1e-3
RSD :		0.104	1.80618e-1	1.80618e-1	3.03054e-1	0.1180	0.17
95% CI:		0.019	4.12521e-1	34.95763	3.27684	5.15e-4	2e-3

Pureo
 143.53 mg / Vial.
 95.7%
 RSD 0.18%

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.LOG
 Sequence start: 2015-06-27 11:51:52 AM
 Sequence Operator: D QUIROZ D
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Run #	Location	Inj #	Sample Name	Sample Amt [mg/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page #
1	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000003.D	* 1	2
2	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000004.D	* 1	4
3	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000005.D	* 1	6
4	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000006.D	* 1	8
5	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000007.D	* 1	10
6	17	1	M1-1059925/ 65°	-	166.6667	J85J270000040.D	1	12
7	17	1	M1 1059925	-	166.6667	J85J270000041.D	1	14
8	18	1	M2 30 d	-	166.6667	J85J270000042.D	1	16
9	18	1	M2	-	166.6667	J85J270000043.D	1	18
10	1	1	ST	-	1.0000	J85J270000052.D	* 1	20

D. Quiroz
 2015-07-01

Figura N° 47 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula C en la muestra sometida a la Condición 4.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 LOTE: 1059925 65°C / 30 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-27
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *D. Quirós*

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	12.45	202.52193	0.5268	12.44	210.69435	0.5480
Imp. Totales	---	-----	0.5268	---	-----	0.5480

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.5268	0.5480	0.54

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.54	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-30
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: *D. Quirós*
 FECHA: 2015-07-01

Figura N° 48 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula C en la muestra sometida a la Condición 4.

Los resultados (**Tabla N° 28**) indican que el producto formulado cumple las especificaciones enmarcadas en la Tabla N° 8.

Tabla N° 28 : Resultados de la Fórmula “D” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, a 25 °C.

Fórmula : “D_1059915”	
Ensayos	Inicio 25 °C
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Traslúcidos e incoloros
pH(25 °C)	6,28
Agua (Karl Fisher)	0,45 %
Dosaje de Carboplatino	148,49 mg/vial (99 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,03 %

La Figura N° 49 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema, la cual no fue sometida a ninguna condición experimental.

La Figura N° 50 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada, pero teniendo como característica principal no haber sido sometida a un proceso de degradación forzada.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\DI308CACARRV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\DI308CACARRV.M

Run Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6 5	1 6/11/2015 1:13:01 PM	J85J110000013.D	M1-1059915
7 5	1 6/11/2015 1:28:22 PM	J85J110000014.D	M1-1059915
8 6	1 6/11/2015 1:43:42 PM	J85J110000015.D	M2
9 6	1 6/11/2015 1:59:01 PM	J85J110000016.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [mg/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	12.921	148.92460	1.18356e4	633.55884	0.2926	0.84
7	BB	12.918	148.81484	1.18269e4	633.60919	0.2916	0.84
8	BB	12.911	147.99969	1.17621e4	629.79608	0.2924	0.81
9	BB	12.899	148.23506	1.17808e4	631.40479	0.2919	0.84

Mean:		12.912	148.49355	1.18013e4	632.09222	0.2921	0.84
S.D.:		9.93e-3	4.47123e-1	35.53445	1.84364	4.57e-4	1e-3
RSD :		0.077	3.01106e-1	3.01106e-1	2.91672e-1	0.1566	0.13
95% CI:		0.016	7.11472e-1	56.94323	2.93364	7.28e-4	2e-3

Pruebo
 148.49 mg/Vial
~~148.99~~ / 2015-06-13
 99.0%
 150 = 0.3%

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\DI308CACARRV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\
 Logbooks: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\DI308CACARRV.LOG
 Sequence start: 6/11/2015 10:27:05 AM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11
 10-05-03\DI308CACARRV.M

Run Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [mg/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Col #	Page
1 1	1 ST	-	1.0000	J85J110000002.D	*	1 2
2 1	1 ST	-	1.0000	J85J110000003.D	*	1 4
3 1	1 ST	-	1.0000	J85J110000004.D	*	1 6
4 1	1 ST	-	1.0000	J85J110000005.D	*	1 8
5 1	1 ST	-	1.0000	J85J110000006.D	*	1 10
6 5	1 M1-1059915	-	166.6667	J85J110000013.D		1 12
7 5	1 M1-1059915	-	166.6667	J85J110000014.D		1 14
8 6	1 M2	-	166.6667	J85J110000015.D		1 16
9 6	1 M2	-	166.6667	J85J110000016.D		1 18
10 1	1 ST	-	1.0000	J85J110000030.D	*	1 20

D. Guirao
 2015-06-13

Figura N° 49 Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula D

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
 LOTE: 1059915
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *D. Quiroz*

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	10.46	7.26476	0.0253	10.46	8.62536	0.0300
Imp. Totales	---	-----	0.0253	---	-----	0.0300

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.0253	0.0300	0.03

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.03	Conforma

6.- CONCLUSIÓN:

CONFORME



NO CONFORME



OBS:
 REALIZADO POR:
 FECHA:
 EQUIPO:

J SAMANIEGO
2015-06-13
IDE E93

VERIFICADO POR:
 FECHA:

D. Quiroz
2015-06-14

Figura N° 50 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula D.

En la siguiente tabla se muestran los desplazamientos químicos (δ) tanto para ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en la fórmula D.

Tabla N° 29 : Resultados de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la fórmula “D” a 25 °C.

	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)
Manitol	63,19	----
Manitol	69,22	3,59
Manitol	70,78	3,69
Manitol	----	3,78
Carboplatino	15,30	1,80
Carboplatino	31,06	2,79
Carboplatino	56,23	4,70
Carboplatino	181,86	----

La Figura N° 51 muestra el espectro ^1H -RMN de la fórmula D. Se puede observar los desplazamientos químicos a 3,59 ppm; 3,69 ppm y 3,78 ppm, característicos del excipiente manitol. Además, se observó los desplazamientos químicos a 1,80 ppm; 2,79 ppm y 4,70 ppm, característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permite determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

Así también la Figura N° 52 se muestra el espectro ^{13}C -RMN de la fórmula D. Se puede observar los desplazamientos químicos a 63,19 ppm; 69,22 ppm y 70,78 ppm, característicos del excipiente manitol. Además, se observó los desplazamientos químicos a 15,30 ppm; 31,06 ppm, 56,23 ppm y 181,86 ppm, característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permite determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

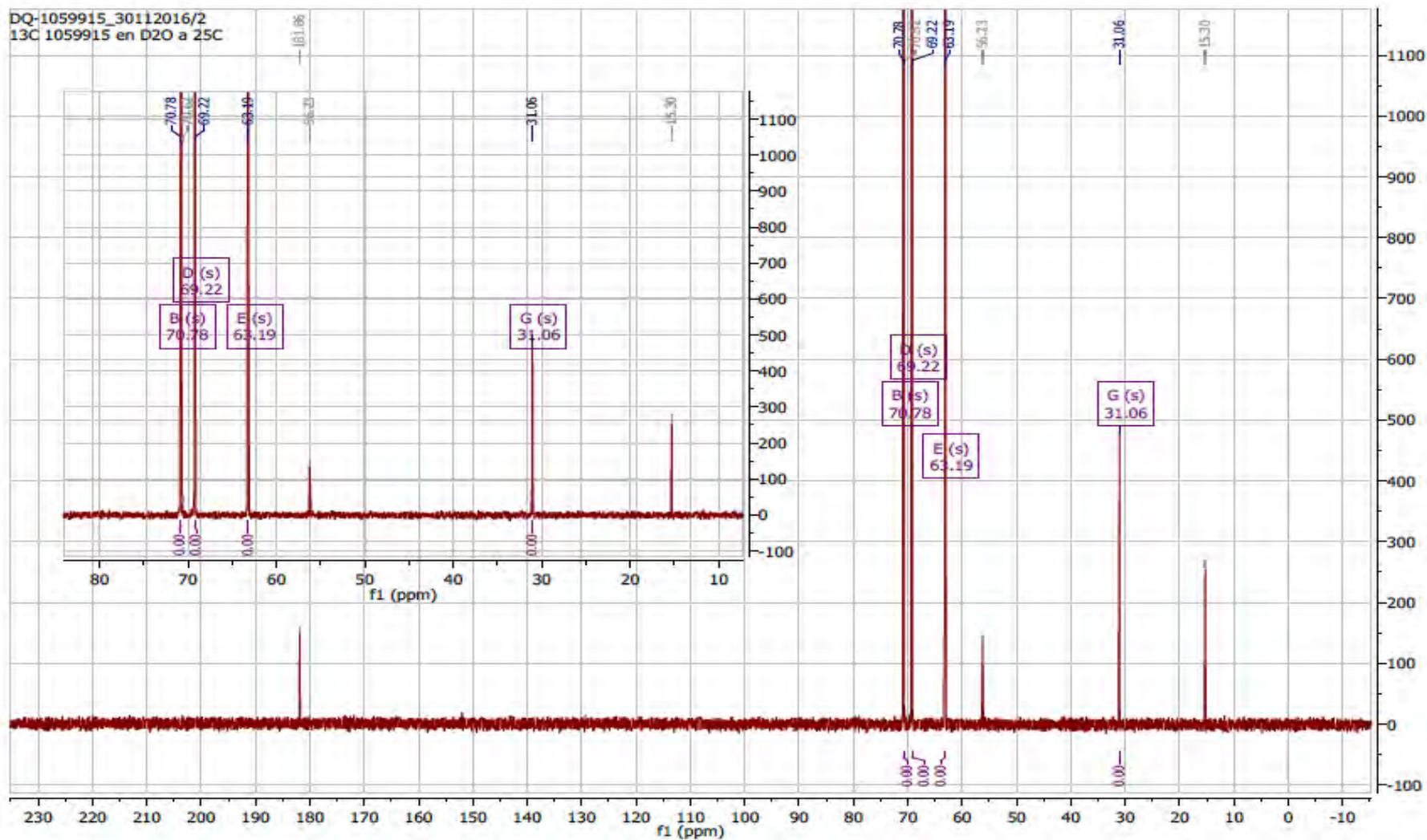


Figura N° 52 : Espectro de ¹³C-RMN de la fórmula D a 25 °C.

Las muestras sometidas a 40 °C por 14 días (**Tabla N°30**) no muestran cambios significativos.

Tabla N° 30 : Resultados de la Fórmula “D” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 1.

Fórmula : “D_1059915”	
Ensayos	Condición 1 (40 °C / 14 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución translúcida e incolora.
pH(25 °C)	6,14
Agua (Karl Fisher)	0,55 %
Dosaje de Carboplatino	151,13 mg/vial (100,8 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,16 %

La Figura N°53 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 1.

La Figura N°54 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 1 de degradación forzada.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV2.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV2.M

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	33	1 2015-06-12 10:48:50 AM	JSSJ120000013.D	M1-1059915
7	33	1 2015-06-12 11:02:08 AM	JSSJ120000014.D	M1-1059915
8	34	1 2015-06-12 11:17:32 AM	JSSJ120000015.D	M2 40°C 75L
9	34	1 2015-06-12 11:32:51 AM	JSSJ120000016.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	12.211	151.06049	1.19619e4	653.93372	0.2877	0.82
7	BB	12.206	150.95860	1.19538e4	653.07196	0.2873	0.82
8	BB	12.200	151.23356	1.19756e4	653.80762	0.2871	0.82
9	BB	12.193	151.26113	1.19777e4	653.74426	0.2879	0.82

Mean:	12.202	151.12845	1.19672e4	652.88939	0.2875	0.82
S.D.:	7.79e-3	1.43896e-1	11.39452	1.02558	3.48e-4	1e-3
RSD %	0.064	9.52143e-2	9.52143e-2	1.57084e-1	0.1209	0.18
95% CI:	0.012	2.28970e-1	18.13122	1.63193	5.53e-4	2e-3

$\bar{x} = 151.13 \text{ ng/Vial}$
 $\text{RSD}(\%) = 0.1\%$
 $\% = 100.75\%$

D. Guinez
 2015-06-12

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV2.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV2.LOG
 Sequence start: 2015-06-12 7:56:15 AM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV2.M

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [ng/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page #
1	1	1 ST	-	1.0000	JSSJ120000002.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	JSSJ120000003.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	JSSJ120000004.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	JSSJ120000005.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	JSSJ120000006.D	* 1	10
6	33	1 M1-1059915	-	166.6667	JSSJ120000013.D		12
7	33	1 M1-1059915	-	166.6667	JSSJ120000014.D		14
8	34	1 M2 40°C 75L	-	166.6667	JSSJ120000015.D		16
9	34	1 M2	-	166.6667	JSSJ120000016.D		18
10	1	1 ST	-	1.0000	JSSJ120000029.D	* 1	20

Figura N° 53 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula D en la muestra sometida a la Condición 1.



Investigación y Desarrollo

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 LOTE: 1059915 40°C / 75% HR x 14 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: D. Guzmán
 2015-06-19

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	10.47	41.43847	0.1440	10.45	52.25920	0.1817
Imp. Totales	---	-----	0.1440	---	-----	0.1817

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.1440	0.1817	0.16

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.16	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME



NO CONFORME



OBS:

REALIZADO POR:

FECHA:

EQUIPO:

J SAMANIEGO

2015-06-13

IDE E93

VERIFICADO POR:

FECHA:

D. Guzmán

2015-06-19

Figura N° 54 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula D en la muestra sometida a la Condición 1.

Al someter las muestras a 40 °C por 30 días (**Tabla N°31**), se observó la disminución del dosaje principalmente.

Tabla N° 31 : Resultados de la Fórmula “D” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 2.

Fórmula : “D_1059915”	
Ensayos	Condición 2 (40 °C / 30 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco de aspecto irregular, libre de partículas extrañas.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución ligeramente opalescente (+), libre de partículas visibles.
pH(25 °C)	5,85
Agua (Karl Fisher)	0,48 %
Dosaje de Carboplatino	136,99 mg/vial (91,3 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,59 %

La Figura N° 55 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 2, la cual le afectó de manera significativa.

La Figura N° 56 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 2 de degradación forzada. Se observó un aumento en el límite pero que aún permanece dentro de la especificación establecida anteriormente (Tabla N°8).

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARRV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-27 11-08-49\
 Sequence Operator: D QUIROS D
 Operator: J SANMATEO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARRV.M

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	5	1 2015-06-27 3:33:51 PM	J85J270000014.D	MI-1059915/ 40*
7	5	1 2015-06-27 3:50:12 PM	J85J270000015.D	MI-1059915
8	6	1 2015-06-27 4:06:32 PM	J85J270000016.D	M2 30 d
9	6	1 2015-06-27 4:20:52 PM	J85J270000017.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig-230,4 Ref-off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [mg/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	IB	11.657	137.63612	1.13632e4	649.32861	0.2739	0.82
7	IB	11.654	137.51466	1.13537e4	651.07062	0.2726	0.82
8	IB	11.657	136.42550	1.12633e4	645.81055	0.2725	0.82
9	IB	11.637	136.38712	1.12601e4	638.61395	0.2759	0.82

Mean:		11.651	136.99085	1.13099e4	646.20593	0.2738	0.82
S.D.:		9.49e-3	6.76969e-1	55.89043	5.51395	1.57e-3	2e-3
RSD :		0.081	4.94171e-1	4.94171e-1	8.53280e-1	0.5751	0.30
95% CI:		0.015	1.07721	88.93413	8.77392	2.51e-3	4e-3

$\bar{X} = 136.99 \text{ mg/Vial}$
 $\% = 91.3\%$
 $\text{RSD} = 0.5\%$
D. Quiros
2015-07-01

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARRV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-27 11-08-49\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARRV.LOG
 Sequence start: 2015-06-27 11:51:52 AM
 Sequence Operator: D QUIROS D
 Operator: J SANMATEO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARRV.M

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [mg/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page
1	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000003.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000004.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000005.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000006.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000007.D	* 1	10
6	5	1 MI-1059915/ 40*	-	166.6667	J85J270000014.D	1	12
7	5	1 MI-1059915	-	166.6667	J85J270000015.D	1	14
8	6	1 M2 30 d	-	166.6667	J85J270000016.D	1	16
9	6	1 M2	-	166.6667	J85J270000017.D	1	18
10	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000052.D	* 1	20

Figura N° 55 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula D en la muestra sometida a la Condición 2.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO :
LOTE:
OBSERVACION:

CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1059915 40°C / 30 días
PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-27
ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
REVISADO POR: *D. Guinovs*

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	12.48	352.95602	0.9181	12.46	100.02970	0.2602
Imp. Totales	---	---	0.9181	---	---	0.2602

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.9181	0.2602	0.59

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.59	Conforme

6.- CONCLUSIÓN:

CONFORME



NO CONFORME



OBS:

REALIZADO POR:
FECHA:
EQUIPO:

J SAMANIEGO
2015-06-30
IDE E93

VERIFICADO POR:
FECHA:

D. Guinovs
2015-06-30

Figura N° 56 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula D en la muestra sometida a la Condición 2.

En las muestras sometidas a 65 °C por un período de 14 días (Tabla N° 32), no se evidenció cambios significativos en los ensayos.

Tabla N° 32 : Resultados de la Fórmula “D” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 3.

Fórmula : “D_1059915”	
Ensayos	Condición 3 (65 °C / 14 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Ligera opalescencia (++) y color ligeramente marrón (+).
pH(25 °C)	5,70
Agua (Karl Fisher)	0,73 %
Dosaje de Carboplatino	148,89 mg/vial (99,3 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,11 %

La Figura N° 57 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 3.

La Figura N° 58 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 3 de degradación forzada.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARRV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\
 Sequence Operator: J SAMARIEGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARRV.M

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	15	1 6/11/2015 6:50:41 PM	3552110000035.D	M1-1059915/65*
7	15	1 6/11/2015 7:06:01 PM	3553110000036.D	M1
8	16	1 6/11/2015 7:21:20 PM	3553110000037.D	M2
9	16	1 6/11/2015 7:30:41 PM	3553110000038.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig-230,4 Ref-off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [mg/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	00	12.722	149.93923	1.19162e4	640.63281	0.2912	0.83
7	00	12.716	149.98543	1.19199e4	641.02460	0.2914	0.83
8	00	12.710	147.80263	1.17464e4	631.29926	0.2911	0.83
9	00	12.703	147.82359	1.17481e4	631.83466	0.2914	0.83

Mean:		12.713	148.88772	1.18326e4	636.19783	0.2913	0.83
S.D.:		7.99e-3	1.24182	98.62871	5.35413	1.46e-4	1e-3
RSD :		0.063	8.33531e-1	8.33531e-1	8.41582e-1	0.0502	0.17
95% CI:		0.013	1.97475	156.94027	8.51961	2.33e-4	2e-3

Promedio
 148.89 mg/Vial
 99.3%
 RSD: 1.24%

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARRV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARRV.LOG
 Sequence start: 6/11/2015 10:22:05 AM
 Sequence Operator: J SAMARIEGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARRV.M

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [mg/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page #
1	1	1 ST	-	1.0000	3552110000007.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	3552110000003.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	3553110000004.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	3553110000005.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	3553110000006.D	* 1	10
6	15	1 M1-1059915/65*	-	166.6667	3553110000035.D	1	12
7	15	1 M1	-	166.6667	3552110000036.D	1	14
8	16	1 M2	-	166.6667	3553110000037.D	1	16
9	16	1 M2	-	166.6667	3553110000038.D	1	18
10	1	1 ST	-	1.0000	3553110000053.D	* 1	20

D. Guina
 2015-06-13

Figura N° 57 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula D en la muestra sometida a la Condición 3.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
 LOTE: 1059915 65°C x 14 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: _____

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	10.47	30.09677	0.1046	10.47	32.67830	0.1136
Imp. Totales	---	-----	0.1046	---	-----	0.1136

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	0.1046	0.1136	0.11

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.11	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:
 REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-13
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: D. Quiroz S
 FECHA: 2015-06-13

Figura N° 58 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula D en la muestra sometida a la Condición 3.

En la siguiente tabla se muestran los desplazamientos químicos (δ) tanto para ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en la fórmula D.

Tabla N° 33 : Resultados de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la fórmula “D” en la Condición 3.

	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)
Manitol	63,18	---
Manitol	69,21	3,59
Manitol	70,78	3,69
Manitol	----	3,78
Carboplatino	15,29	1,80
Carboplatino	31,06	2,79
Carboplatino	56,23	4,70
Carboplatino	181,86	----

La Figura N° 59 muestra el espectro ^1H -RMN de la fórmula D. Se puede observar los desplazamientos químicos a 3,59 ppm; 3,69 ppm y 3,78 ppm, característicos del excipiente manitol. Además, se observó los desplazamientos químicos a 1,80 ppm; 2,79 ppm y 4,70 ppm característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permite determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

Así también la Figura N° 60 muestra el espectro ^{13}C -RMN de la fórmula D. Se puede observar los desplazamientos a 63,18 ppm; 69,21 ppm y 70,78 ppm, característicos del excipiente Manitol. Además, se observó los desplazamientos químicos a 15,29 ppm; 31,06 ppm; 56,23 ppm y 181,86 ppm característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permite determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

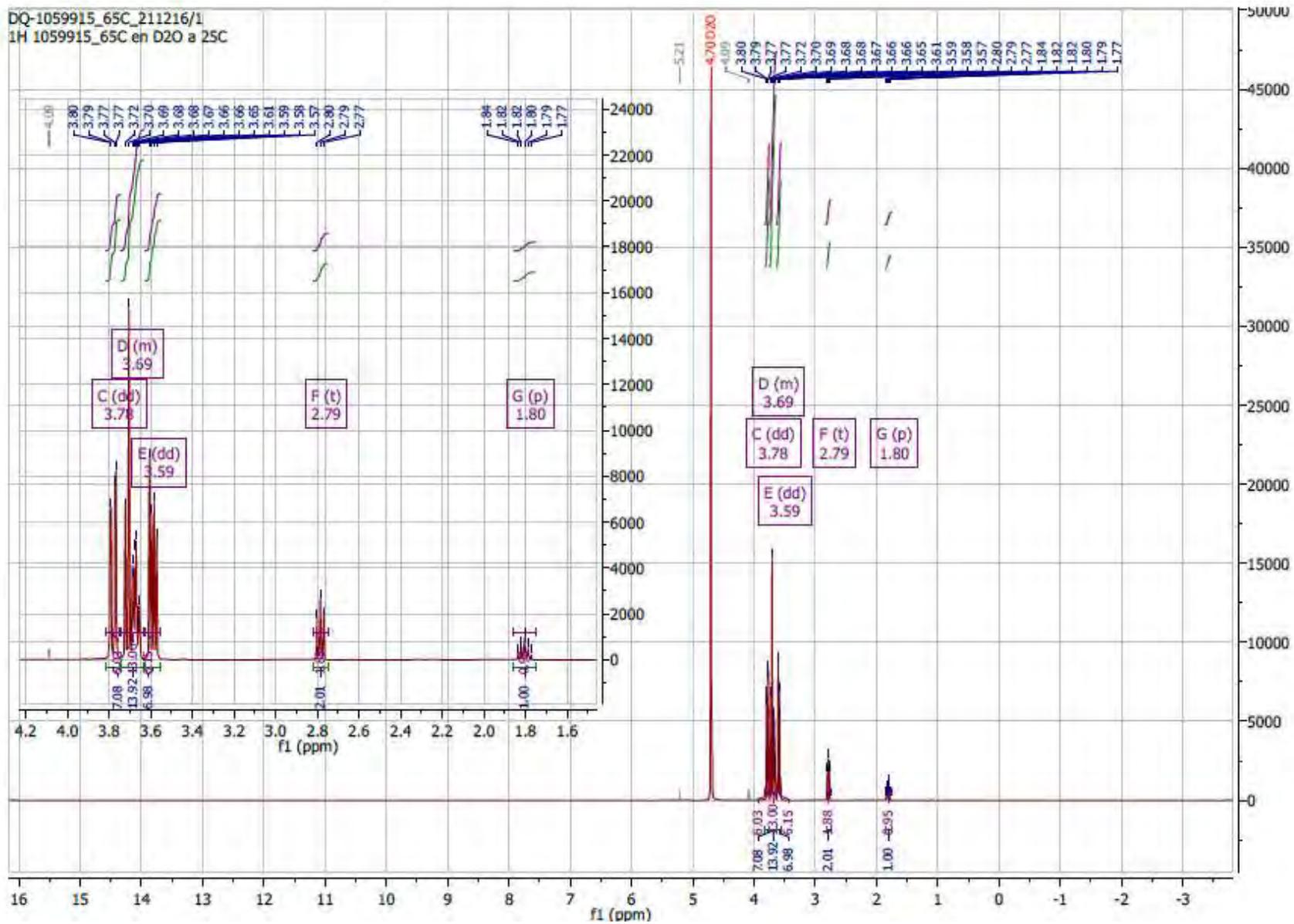


Figura N° 59 : Espectro de ¹H-RMN de la fórmula D en la Condición 3.

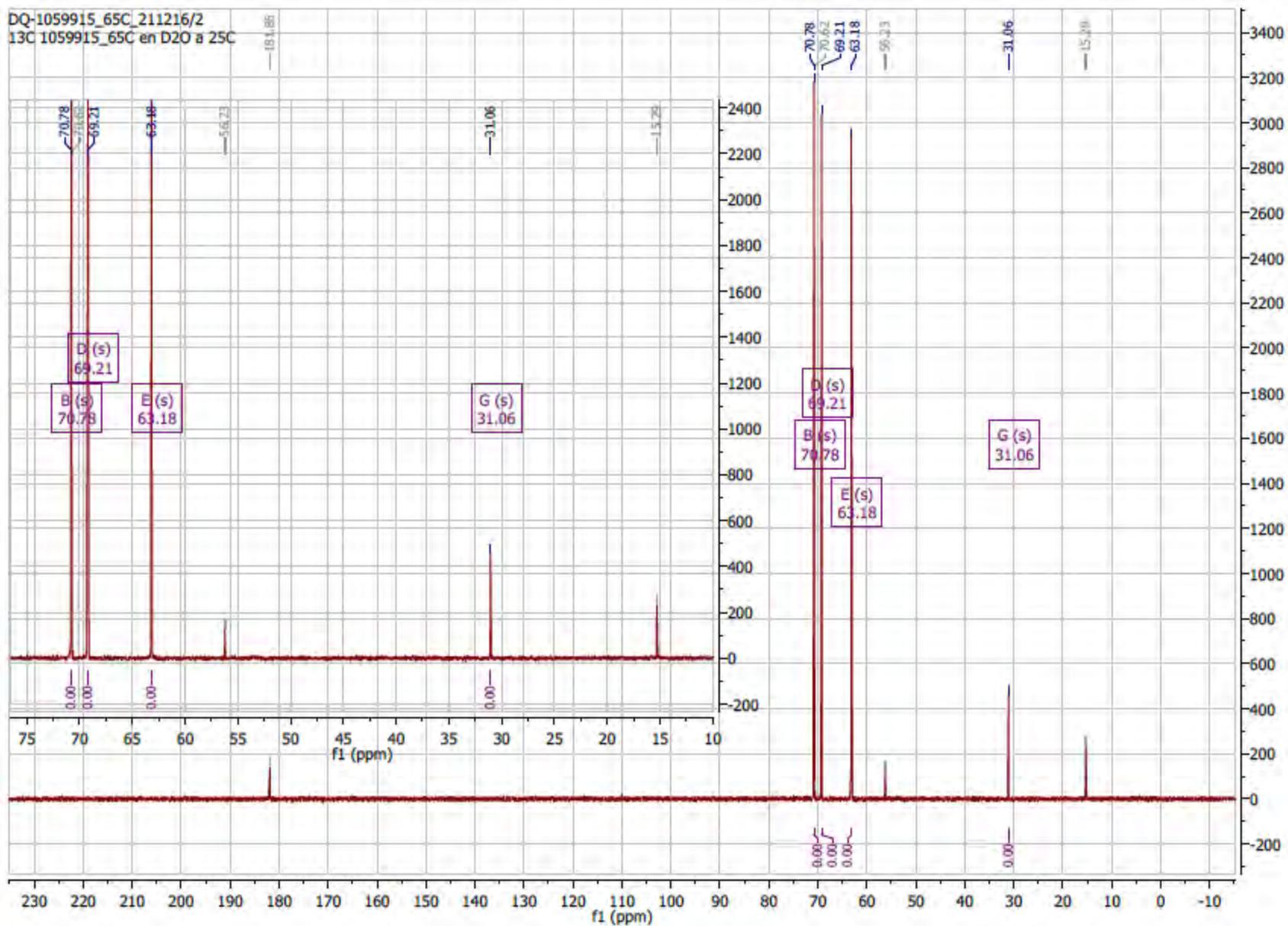


Figura N° 60 : Espectro del 13C-RMN de la fórmula D en la Condición 3.

Luego de 30 días a 65 °C (**Tabla N°34**), se observó una disminución significativa del dosaje.

Tabla N° 34 : Resultados de la Fórmula “D” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 4.

Fórmula : “D_1059915”	
Ensayos	Condición 4 (65 °C / 30 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Polvo compacto de color blanco, libre de partículas extrañas.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución opalescente (+++), color ligeramente crema, se observan partículas extrañas.
pH(25 °C)	5,42
Agua (Karl Fisher)	0,59 %
Dosaje de Carboplatino	140,98 mg/vial (94,0 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,68 %

La Figura N° 61 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 4.

La Figura N° 62 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 4 de degradación forzada.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBY.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-27 11-08-49\
 Sequence Operator: D QUIROS D
 Operator: J SANCHEZ
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBY.M

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	15	1 2015-06-27 8:54:44 PM	J85J270000036.D	M1-1059915/ 65*
7	15	1 2015-06-27 9:09:10 PM	J85J270000037.D	M1 1059915
8	16	1 2015-06-27 9:23:37 PM	J85J270000038.D	M2 30 d
9	16	1 2015-06-27 9:38:03 PM	J85J270000039.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref-off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [aAU*s]	Height [aAU]	Width [min]	Symm.
6	SB	11.512	140.53754	1.16028e4	664.20015	0.2729	0.80
7	SB	11.502	140.50065	1.15997e4	662.85516	0.2733	0.80
8	SB	11.493	141.22375	1.16594e4	664.14131	0.2742	0.80
9	SB	11.500	141.65575	1.16951e4	663.92278	0.2754	0.80

Mean:	11.502	140.97942	1.16392e4	663.77780	0.2739	0.80
S.D.:	7.78e-3	5.60239e-1	46.25322	6.27574e-1	1.10e-3	1e-3
RSD:	0.068	3.97390e-1	3.97390e-1	9.45457e-2	0.4032	0.13
95% CI:	0.012	8.91465e-1	73.59918	9.98610e-1	1.76e-3	2e-3

$\bar{x} = 140.98 \text{ ng/Vial}$
 $\% = 94.0\%$
 $\text{MSD} = 0.4\%$

D. Quiros D
 2015-07-01

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBY.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-27 11-08-49\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBY.LOG
 Sequence start: 2015-06-27 11:51:52 AM
 Sequence Operator: D QUIROS D
 Operator: J SANCHEZ
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBY.M

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [ng/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page Cmp #
1	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000003.D	*	1 2
2	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000004.D	*	1 4
3	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000005.D	*	1 6
4	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000006.D	*	1 8
5	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000007.D	*	1 10
6	15	1 M1-1059915/ 65*	-	166.6667	J85J270000036.D		1 12
7	15	1 M1 1059915	-	166.6667	J85J270000037.D		1 14
8	16	1 M2 30 d	-	166.6667	J85J270000038.D		1 16
9	16	1 M2	-	166.6667	J85J270000039.D		1 18
10	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000052.D	*	1 20

Figura N° 61 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula D en la muestra sometida a la Condición 4.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 LOTE: 1050915 65°C / 30 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-27
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *[Signature]*

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	12.43	252.48910	0.6567	12.44	267.70160	0.6963
Imp. Totales	---	-----	0.6567	---	-----	0.6963

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.6567	0.6963	0.68

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.68	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME



NO CONFORME



OBS:

REALIZADO POR:
 FECHA:
 EQUIPO:

J SAMANIEGO
2015-06-30
IDE E93

VERIFICADO POR:
 FECHA:

[Signature]
2015-06-30

Figura N° 62 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula D en la muestra sometida a la Condición 4.

Los resultados (**Tabla N° 35**) indican que el producto formulado cumple las especificaciones enmarcadas en la Tabla N° 8.

Tabla N° 35 : Resultados de la Fórmula “E” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, a 25 °C.

Fórmula : “E_1059905”	
Ensayos	Inicio 25 °C
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Traslúcidos e incoloros
pH(25 °C)	6,07
Agua (Karl Fisher)	0,88 %
Dosaje de Carboplatino	149,28 mg/vial (99,50 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,03 %

La Figura N° 63 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema, la cual no fue sometida a ninguna condición experimental.

La Figura N° 64 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada, pero teniendo como característica principal no haber sido sometida a un proceso de degradación forzada.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.M

Run Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6 3	1 6/11/2015 12:11:37 PM	J55311000009.D	M1-1059905
7 3	1 6/11/2015 12:26:59 PM	J55311000010.D	M1-1059905
8 4	1 6/11/2015 12:42:19 PM	J55311000011.D	M2
9 4	1 6/11/2015 12:57:39 PM	J55311000012.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	12.939	149.10810	1.18502e4	636.48621	0.2907	0.84
7	BB	12.935	149.36747	1.18708e4	636.83813	0.2913	0.84
8	BB	12.935	149.35697	1.18699e4	635.65302	0.2922	0.84
9	BB	12.929	149.29350	1.18649e4	635.38017	0.2925	0.84

Mean:	12.935	149.28151	1.18639e4	636.06938	0.2917	0.84
S.D.:	3.97e-3	3.20136e-1	9.54765	7.14889e-3	8.23e-4	3e-3
RSD:	0.031	8.04762e-2	8.04762e-2	1.12266e-1	0.2820	0.12
95% CI:	6.31e-3	1.91163e-1	15.19244	1.13628	1.31e-3	2e-3

Promedio
 149.28 ng/Vial
 99.5%
 RSD: 0.03%

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.LOG
 Sequence start: 6/11/2015 10:22:05 AM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.M

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [ng/Vial]	Multip. Dilution	File name	Col #	Page #
1	1	1 ST	-	1.0000	J55311000002.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	J55311000003.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	J55311000004.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	J55311000005.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	J55311000006.D	* 1	10
6	3	M1-1059905	-	166.6667	J55311000009.D	1	12
7	3	M1-1059905	-	166.6667	J55311000010.D	1	14
8	4	M2	-	166.6667	J55311000011.D	1	16
9	4	M2	-	166.6667	J55311000012.D	1	18
10	1	1 ST	-	1.0000	J55311000010.D	* 1	20

Figura N° 63 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula E.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
REVISADO POR: *D. Quiroz S*
2015-06-14

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
LOTE: 1059905
OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	10.46	6.98396	0.0243	10.44	8.08262	0.0281
Imp. Totales	---	-----	0.0243	---	-----	0.0281

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.0243	0.0281	0.03

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.03	Conforme

6.- CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:
REALIZADO POR: J SAMANIEGO
FECHA: 2015-06-13
EQUIPO: IDÉ E93

VERIFICADO POR: *D. Quiroz S*
FECHA: 2015-06-14

Figura N° 64 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula E.

En la siguiente tabla se muestran los desplazamientos químicos (δ) tanto para ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en la fórmula E.

Tabla N° 36 : Resultados de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la fórmula “E” a 25 °C.

	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)
Manitol	63,18	3,59
Manitol	69,21	3,69
Manitol	70,78	3,78
Manitol	----	----
Carboplatino	15,30	1,81
Carboplatino	31,06	4,70
Carboplatino	56,23	---
Carboplatino	181,86	----

La Figura N° 65 muestra el espectro ^1H -RMN de la fórmula E. Se puede observar los desplazamientos a 3,59 ppm; 3,69 ppm y 3,78 ppm característicos del excipiente manitol. Además, se observó los desplazamientos químicos a 1,81 ppm y 4,70 ppm, característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permite determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

Así también en la Figura N° 66 se muestra el espectro ^{13}C -RMN de la fórmula E. Se puede observar los desplazamientos a 63,18 ppm; 69,21 ppm y 70,78 ppm característicos del excipiente manitol. Además, se observó los desplazamientos químicos a 15,30 ppm; 31,06 ppm; 56,23 ppm y 181,86 ppm característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permite determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

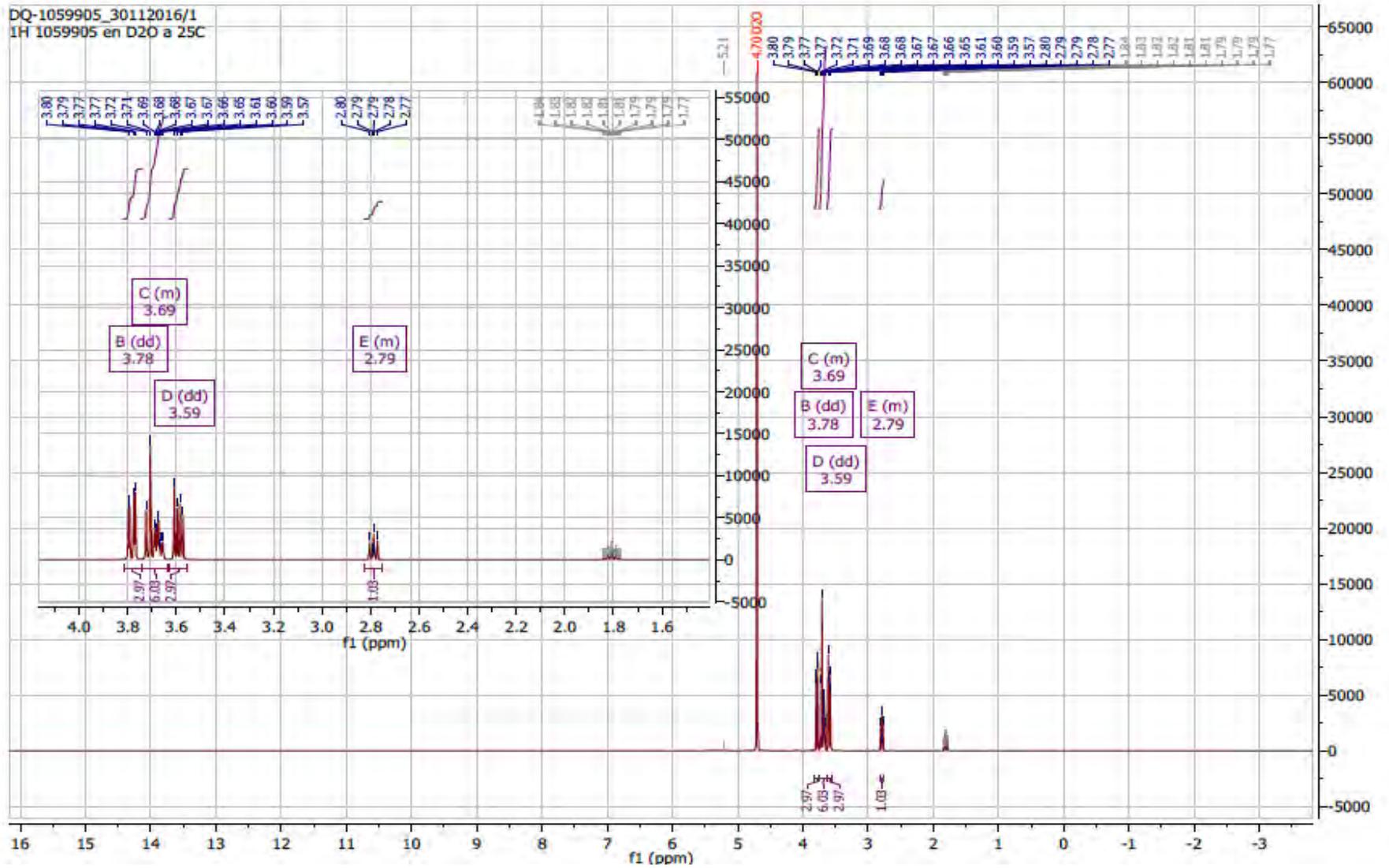


Figura N° 65 : Espectro de ^1H -RMN de la fórmula E a 25 °C.

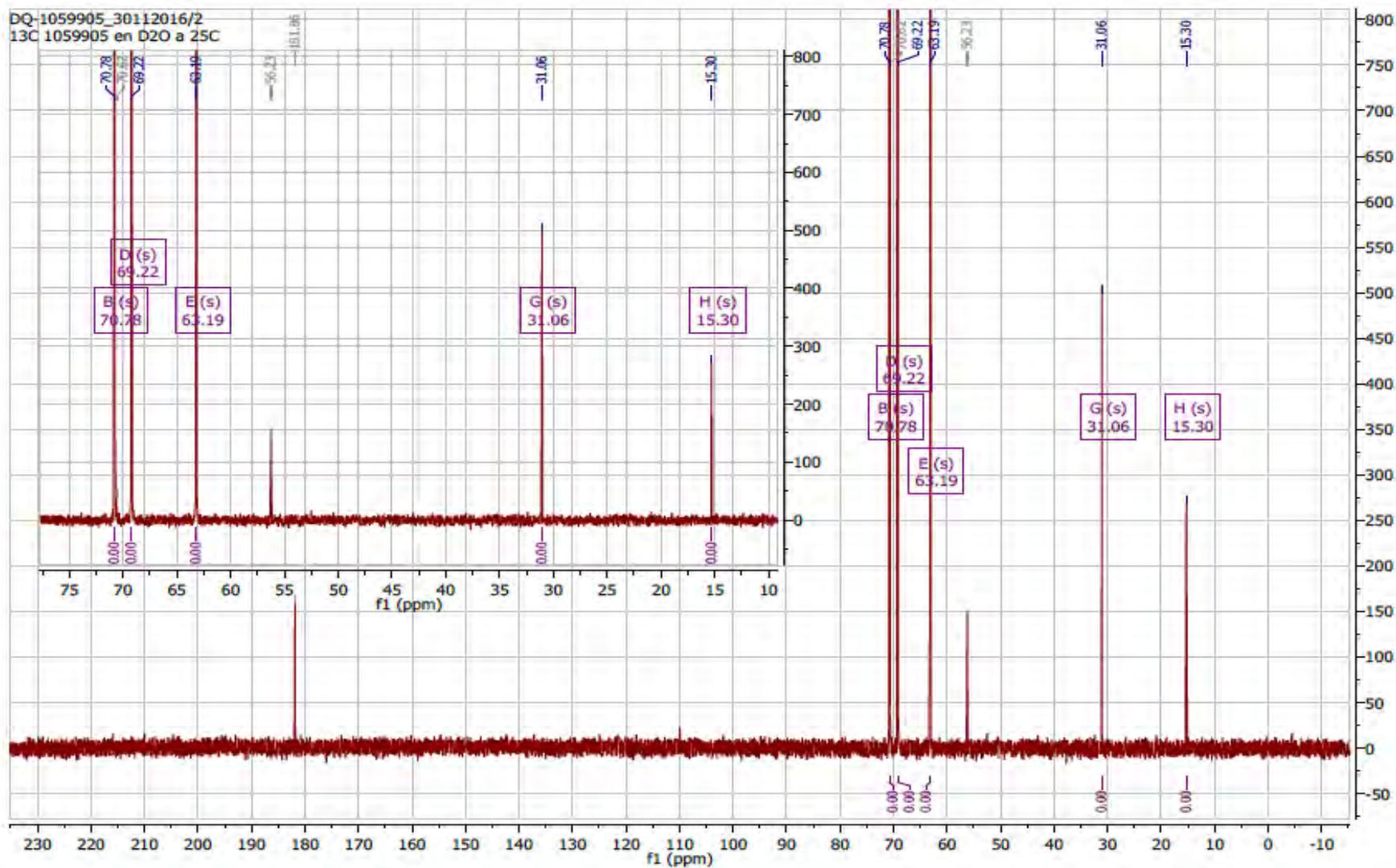


Figura N° 66 : Espectro de ^{13}C -RMN de la fórmula E a 25 °C.

Luego de 14 días a 40 °C (**Tabla N° 37**), no se encontró cambios significativos en los ensayos.

Tabla N° 37 : Resultados de la Fórmula “E” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 1.

Fórmula : “E_1059905”	
Ensayos	Condición 1 (40 °C / 14 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Muy ligera opalescencia e incoloros
pH(25 °C)	6,20
Agua (Karl Fisher)	0,61 %
Dosaje de Carboplatino	158,67 mg/vial (105,8 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,17 %

La Figura N° 67 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 1.

La Figura N° 68 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 1.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV2.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV.M

Run #	Location #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	31	1 2015-06-12 9:45:35 AM	J85J12000009.D	M1-1059905
7	31	1 2015-06-12 10:00:54 AM	J85J12000010.D	M1-1059905
8	32	1 2015-06-12 10:16:12 AM	J85J12000011.D	M2 40°C 75%
9	32	1 2015-06-12 10:31:32 AM	J85J12000012.D	92

Compound: CARBOPLATINO [Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref-off]

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	12.233	169.36091	1.34110e4	729.58691	0.2884	0.81
7	BB	12.226	169.60172	1.34301e4	731.03143	0.2875	0.81
8	BB	12.222	147.74197	1.16991e4	637.78284	0.2878	0.82
9	BB	12.216	147.98154	1.17180e4	638.75970	0.2875	0.82

Mean:		12.225	158.67154	1.25645e4	684.29022	0.2878	0.82
S.D.:		7.06e-3	12.40283	988.46380	53.14288	4.25e-4	5e-3
RSD :		0.058	7.86709	7.86709	7.76613	0.1478	0.63
95% CI:		0.011	19.86296	1572.86624	84.56216	6.77e-4	8e-3

Promedio
 158.67 mg/Vial
 105.78 ≈ 105.8%
 R10: 7.9%

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV2.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV2.LOG
 Sequence start: 2015-06-12 7:56:15 AM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV2 2015-06-12 07-39
 18\DI308CACARV.M

Run #	Location #	Inj #	Sample Name	Sample Amt [mg/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page #
1	1	1	ST	-	1.0000	J85J12000002.D	* 1	2
2	1	1	ST	-	1.0000	J85J12000003.D	* 1	4
3	1	1	ST	-	1.0000	J85J12000004.D	* 1	6
4	1	1	ST	-	1.0000	J85J12000005.D	* 1	8
5	1	1	ST	-	1.0000	J85J12000006.D	* 1	10
6	31	1	M1-1059905	-	166.6667	J85J12000009.D	1	12
7	31	1	M1-1059905	-	166.6667	J85J12000010.D	1	14
8	32	1	M2 40°C 75%	-	166.6667	J85J12000011.D	1	16
9	32	1	M2	-	166.6667	J85J12000012.D	1	18
10	1	1	ST	-	1.0000	J85J12000029.D	* 1	20

Figura N° 67 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula E en la muestra sometida a la Condición 1.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

FECHA ANÁLISIS : 2015-08-12
ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
REVISADO POR: *D. Quirós*
2015-06-17

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
LOTE: 1059905 40°C / 75% HR x 14 días
OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	10.48	53.25555	0.1851	10.48	41.92219	0.1457
Imp. Totales	---	-----	0.1851	---	-----	0.1457

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	0.1851	0.1457	0.17

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.17	Conforme

6.- CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR:

FECHA:

EQUIPO:

J SAMANIEGO
2015-06-13
IDE E93

VERIFICADO POR:

FECHA:

D. Quirós
2015-06-17

Figura N° 68 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula E en la muestra sometida a la Condición 1.

Luego de 30 días a 40 °C (Tabla N° 38) el dosaje disminuyó a valores muy bajos.

Tabla N° 38 : Resultados de la Fórmula “E” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la condición 2.

Fórmula : “E_1059905”	
Ensayos	Condición 2 (40 °C / 30 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco de aspecto irregular, libre de partículas extrañas.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución ligeramente opalescente (+), libre de partículas visibles.
pH(25 °C)	6,18
Agua (Karl Fisher)	0,63 %
Dosaje de Carboplatino	119,89 mg/vial (79,90 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,48 %

La Figura N° 69 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 2, la cual le afectó de manera significativa.

La Figura N° 70 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 2 de degradación forzada.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Sequence Operator: D QUIROE D
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.LOG
 Sequence start: 2015-06-27 11:51:52 AM
 Sequence Operator: D QUIROE D
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	3	1 2015-06-27 2:18:35 PM	J85J270000010.D	M1-1059905/ 40°
7	3	1 2015-06-27 2:39:33 PM	J85J270000011.D	M1-1059905
8	4	1 2015-06-27 3:00:32 PM	J85J270000012.D	M2 30 d
9	4	1 2015-06-27 3:17:31 PM	J85J270000013.D	M2

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [mg/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page
1	1	ST	-	1.0000	J85J270000003.D	* 1	2
2	1	ST	-	1.0000	J85J270000004.D	* 1	4
3	1	ST	-	1.0000	J85J270000005.D	* 1	6
4	1	ST	-	1.0000	J85J270000006.D	* 1	8
5	1	ST	-	1.0000	J85J270000007.D	* 1	10
6	3	M1-1059905/ 40°	-	166.6667	J85J270000010.D		12
7	3	M1-1059905	-	166.6667	J85J270000011.D		14
8	4	M2 30 d	-	166.6667	J85J270000012.D		16
9	4	M2	-	166.6667	J85J270000013.D		18
10	1	ST	-	1.0000	J85J270000002.D	* 1	20

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DADI A, Sig-230,4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	MS	11.696	119.74413	9896.05664	562.82751	0.2749	0.84
7	MS	11.681	120.01455	9908.38184	560.13818	0.2770	0.83
8	MS	11.682	119.94270	9902.45020	565.64764	0.2737	0.84
9	MS	11.663	119.85579	9895.27539	564.06395	0.2747	0.83

Mean:		11.682	119.88929	9898.04102	563.17082	0.2751	0.84
S.D.:		0.014	1.16529e-1	9.62025	2.32793	1.37e-3	2e-3
RSD:		0.129	9.71934e-2	9.71934e-2	4.13362e-1	0.4977	0.25
95% CI:		0.022	1.85416e-1	15.30785	3.70426	2.18e-3	3e-3

*Promedio.
 119.89 ng/Vial.
 79.9%
 RSD: 0.093%.*

Figura N° 69 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula E en la muestra sometida a la Condición 2.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 LOTE: 1059905 40°C / 30 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-27
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: _____

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	12.51	279.81622	0.7278	12.49	87.81356	0.2284
Imp. Totales	---	-----	0.7278	---	-----	0.2284

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	0.7278	0.2284	0.48

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO	No más de 1.0%	0.48	Conforme

6.- CONCLUSIÓN:

CONFORME



NO CONFORME



OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-30
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: J. Quiroz S
 FECHA: 2015-06-30

Figura N° 70 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula E en la muestra sometida a la Condición 2.

Luego de 14 días a 65 °C (**Tabla N° 39**), se observó una ligera disminución en el dosaje.

Tabla N° 39 : Resultados de la Fórmula “E” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la condición 3.

Fórmula : “E_1059905”	
Ensayos	Condición 3 (65 °C / 14 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco con una tonalidad amarilla en la parte superior.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Ligera opalescencia (+) y color ligeramente marrón (++)
pH(25 °C)	5,72
Agua (Karl Fisher)	0,81 %
Dosaje de Carboplatino	146,00 mg/vial (97,3 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,08 %

La Figura N° 71 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 3.

La Figura N° 72 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 3 de degradación forzada.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARRV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: O PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARRV.M

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	13	1 6/11/2015 5:49:18 PM	3553110000031.D	M1-1059905 / 65*
7	13	1 6/11/2015 6:04:38 PM	3553110000032.D	M1
8	14	1 6/11/2015 6:19:59 PM	3553110000033.D	M2
9	14	1 6/11/2015 6:35:28 PM	3553110000034.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref-off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	12.751	146.85067	1.16708e4	628.08734	0.2911	0.83
7	BB	12.745	147.00259	1.16828e4	628.80511	0.2906	0.83
8	BB	12.737	145.04467	1.15272e4	620.04926	0.2911	0.83
9	BB	12.730	145.22645	1.15417e4	620.86456	0.2912	0.83

Mean:		12.741	146.03110	1.16056e4	624.45157	0.2910	0.83
S.D.:		9.25e-3	1.03859	82.54033	4.63390	2.82e-4	2e-3
RSD :		0.073	7.11210e-1	7.11210e-1	7.42076e-1	0.0970	0.18
95% CI:		0.015	1.65263	131.34097	7.37357	4.49e-4	2e-3

Pureo
 146.03 y Med
 97.4%
 130: 0.31%

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARRV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARRV.LOG
 Sequence start: 6/11/2015 10:22:05 AM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: O PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARRV.M

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [ng/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page Cap #
1	1	1 ST	-	1.0000	3553110000002.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	3553110000003.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	3553110000004.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	3553110000005.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	3553110000006.D	* 1	10
6	13	1 M1-1059905 / 65*	-	166.6667	3553110000031.D		1 12
7	13	1 M1	-	166.6667	3553110000032.D		1 14
8	14	1 M2	-	166.6667	3553110000033.D		1 16
9	14	1 M2	-	166.6667	3553110000034.D		1 18
10	1	1 ST	-	1.0000	3553110000013.D	* 1	20

D. Guisao
 2015-06-17

Figura N° 71 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula E en la muestra sometida a la Condición 3.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
 LOTE: 1059905 65°C x 14 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-12
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: D. Quiroz

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	10.47	26.49494	0.0921	10.42	21.57489	0.0750
Imp. Totales	---	-----	0.0921	---	-----	0.0750

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.0921	0.0750	0.08

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.08	Conforme

6.- CONCLUSIÓN:

CONFORME



NO CONFORME



OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-13
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: D. Quiroz
 FECHA: 2015-06-14

Figura N° 72 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula E en la muestra sometida a la Condición 3.

En la siguiente tabla se muestran los desplazamientos químicos (δ) tanto para ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en la fórmula E.

Tabla N° 40 : Resultado de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la fórmula “E” en la Condición 3.

	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)
Manitol	63,19	----
Manitol	69,22	3,59
Manitol	70,78	3,69
Manitol	----	3,78
Carboplatino	15,30	1,80
Carboplatino	31,05	2,79
Carboplatino	56,23	4,70
Carboplatino	181,86	----

La Figura N° 73 muestra el espectro ^1H -RMN de la fórmula E. Se puede observar los desplazamientos químicos a 3,59 ppm; 3,69 ppm y 3,78 ppm, característicos del excipiente manitol. Además, se observó los desplazamientos químicos a 1,80 ppm; 2,79 ppm y 4,70 ppm característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permite determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

Así también en la Figura N° 74 se muestra el espectro ^{13}C -RMN de la fórmula E. Se puede observar los desplazamientos a 63,19 ppm; 69,22 ppm y 70,78 ppm, característicos del excipiente Manitol. Además, se observó los desplazamientos químicos a 15,30 ppm; 31,05 ppm; 56,23 ppm y 181,86 ppm característicos del principio activo carboplatino.

Este espectro nos permite determinar la presencia de dichos compuestos químicos.

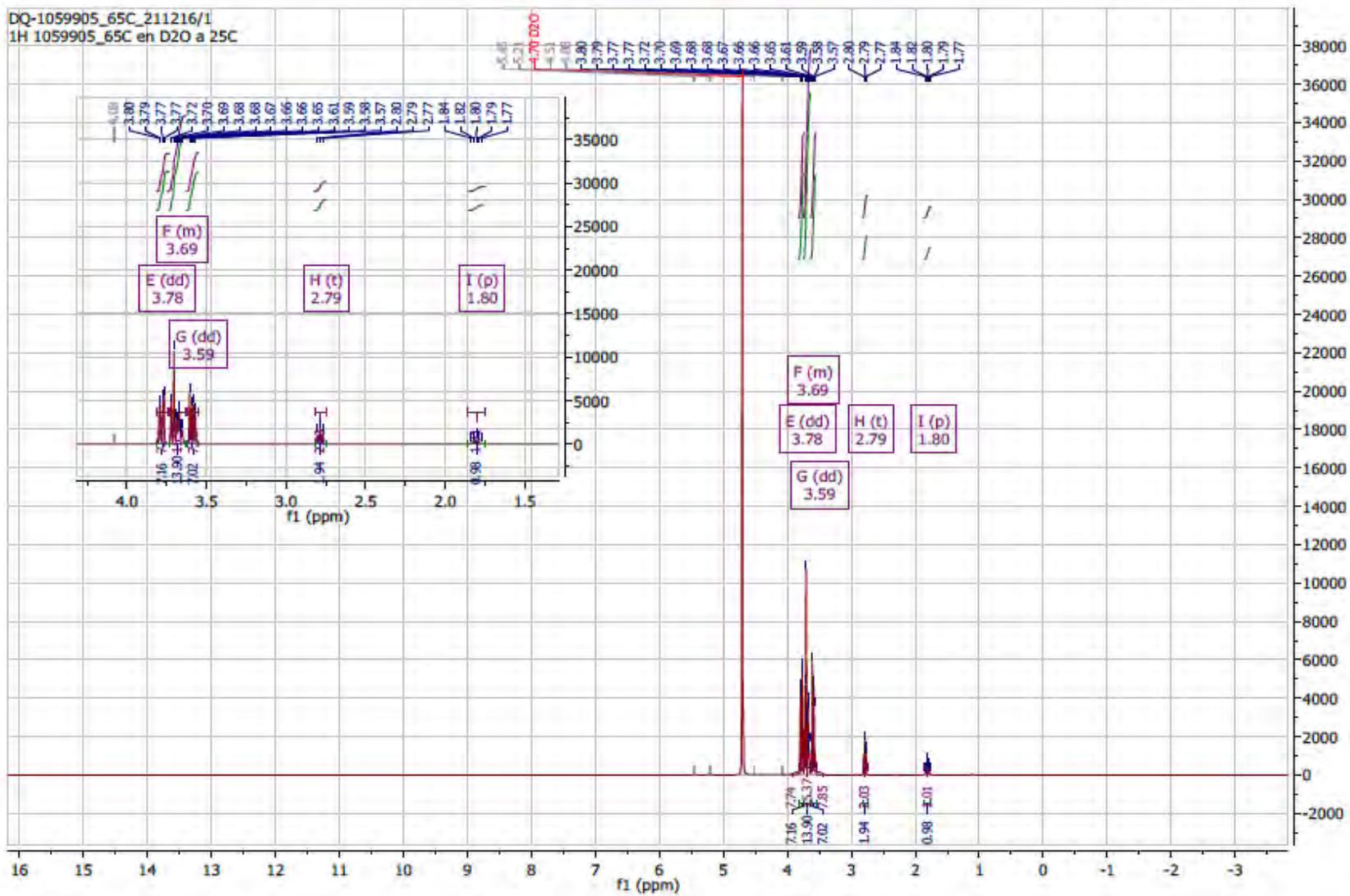


Figura N° 73 : Espectro de ¹H-RMN de la fórmula E en la Condición 3.

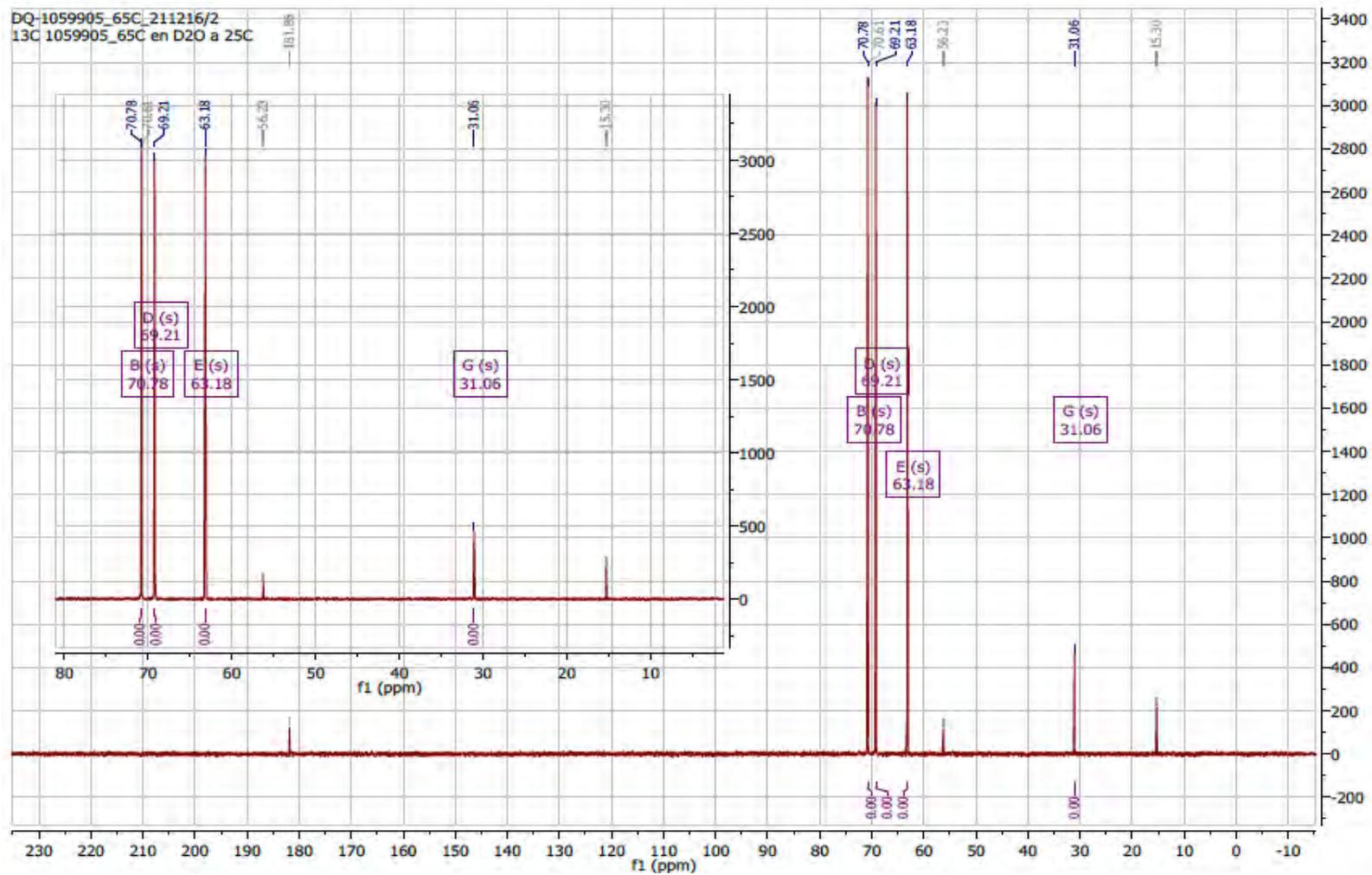


Figura N° 74 : Espectro de ^{13}C -RMN de la fórmula E en la Condición 3.

Luego de 30 días a 65 °C (Tabla N°41) se observó cambios significativos en la descripción.

Tabla N° 41 : Resultados de la Fórmula “E” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 4.

Fórmula : “E_1059905”	
Ensayos	Condición 4 (65 °C / 30 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Polvo compacto de aspecto irregular cuya porción superior presenta un color blanco cremoso y la parte inferior un tono ligeramente marrón (++) . De 8 muestras, 2 presentaron un color plomo uniforme
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución ligeramente opalescente (+), presenta una tonalidad marrón(++), libre de partículas visibles
pH(25 °C)	5,53
Agua (Karl Fisher)	0,50 %
Dosaje de Carboplatino	139,78 mg/vial (93,2 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,63 %

La Figura N° 75 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 4.

La Figura N° 76 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 4.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Sequence Operator: D QUIROZ D
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	13	1 2015-06-27 7:57:00 PM	J85J270000032.D	MI-1059905/ 65*
7	13	1 2015-06-27 8:11:26 PM	J85J270000033.D	MI 1059905
8	14	1 2015-06-27 8:25:52 PM	J85J270000034.D	M2 30 d
9	14	1 2015-06-27 8:40:18 PM	J85J270000035.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=730,4 Ref-off)

Run #	Type	RetTime (min)	Amount (ng/Vial)	Area (mAU*min)	Height (mAU)	Width (min)	Symm.
6	SB	11.533	137.86338	1.13820e4	651.65942	0.2729	0.81
7	SB	11.523	137.61893	1.13618e4	650.50769	0.2728	0.81
8	SB	11.528	141.97292	1.17213e4	664.07834	0.2758	0.80
9	SB	11.528	141.66675	1.16960e4	671.61116	0.2719	0.80
<hr/>							
Mean:		11.528	139.78050	1.15403e4	659.51315	0.2734	0.81
S.D.:		4.00e-3	2.36026	194.86297	10.24410	1.66e-3	1e-3
RSD :		0.035	1.68855	1.68855	1.55328	0.6065	0.18
95% CI:		6.36e-3	3.75571	310.07017	16.30015	2.64e-3	2e-3

Promedio.
 139.78 ng/Vial.
 93.2%
 RSD: 1.69%

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.LOG
 Sequence start: 2015-06-27 11:51:52 AM
 Sequence Operator: D QUIROZ D
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-27 11-08-49\DI308CACARBV.M

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [ng/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page
1	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000003.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000004.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000005.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000006.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000007.D	* 1	10
6	13	1 MI-1059905/ 65*	-	166.6667	J85J270000032.D	1	12
7	13	1 MI 1059905	-	166.6667	J85J270000033.D	1	14
8	14	1 M2 30 d	-	166.6667	J85J270000034.D	1	16
9	14	1 M2	-	166.6667	J85J270000035.D	1	18
10	1	1 ST	-	1.0000	J85J270000052.D	* 1	20

Figura N° 75 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula E en la muestra sometida a la Condición 4.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 LOTE: 1059905 65°C / 30 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-06-27
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: *J. Quiroz*

MUESTRAS:

	M1			M2		
	TR	AREA	%	TR	AREA	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	12.46	241.71634	0.6287	12.44	246.21452	0.6404
Imp. Totales	---	-----	0.6287	---	-----	0.6404

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	0.6287	0.6404	0.63

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.63	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME



NO CONFORME



OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-06-30
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: *J. Quiroz*
 FECHA: 2015-07-01

Figura N° 76 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula E en la muestra sometida a la Condición 4.

Los resultados (**Tabla N° 42**) indican que el producto formulado cumple las especificaciones enmarcadas en la Tabla N° 8.

Tabla N° 42 : Resultados de la Fórmula “F” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, a 25 °C.

Fórmula : “F_1069895”	
Ensayos	Inicio 25 °C
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Traslúcidos e incoloros
pH(25 °C)	6,01
Agua (Karl Fisher)	0,59 %
Dosaje de Carboplatino	152,77 mg/vial (101,8 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,57 %

La Figura N° 77 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema, la cual no fue sometida a ninguna condición experimental.

La Figura N° 78 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada, pero teniendo como característica principal no haber sido sometida a un proceso de degradación forzada.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARV.M
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARV.M

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	19	1 2015-07-09 9:57:14 PM	J85JL090000042.D	MI-1069895
7	19	1 2015-07-09 10:11:39 PM	J85JL090000043.D	MI-1069895
8	20	1 2015-07-09 10:26:05 PM	J85JL090000044.D	M2
9	20	1 2015-07-09 10:40:32 PM	J85JL090000045.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/Vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	11.014	153.28839	1.22057e4	731.21252	0.2604	0.81
7	BB	11.002	153.45864	1.22193e4	733.25244	0.2602	0.81
8	BB	11.008	152.18272	1.21177e4	728.77924	0.2596	0.81
9	BB	10.997	152.15008	1.21151e4	725.28943	0.2608	0.81

Mean:		11.005	152.76996	1.21645e4	729.63341	0.2602	0.81
S.D.:		7.11e-3	7.00512e-1	55.77892	3.42495	4.64e-4	1e-3
RSD:		0.065	4.58540e-1	4.58540e-1	4.69406e-1	0.1785	0.16
95% CI:		0.011	1.11467	88.75670	5.44985	7.39e-4	2e-3

Parámetros:
 152.77 ng/Vial.
 101.8%
 RSD 0.46%.

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARV.M
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARV.LOG
 Sequence start: 2015-07-09 12:37:23 PM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARV.M

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [ng/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page
1	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000003.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000004.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000005.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000006.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000007.D	* 1	10
6	19	1 MI-1069895	-	166.6667	J85JL090000042.D	1	12
7	19	1 MI-1069895	-	166.6667	J85JL090000043.D	1	14
8	20	1 M2	-	166.6667	J85JL090000044.D	1	16
9	20	1 M2	-	166.6667	J85JL090000045.D	1	18
10	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000046.D	* 1	20

Figura N° 77 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula F.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
 LOTE: 1069895
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-07-09
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: D. Quina S

MUESTRAS:

	M1			M1			PROMEDIO	M2			M2			PROMEDIO
	TR	AREA	%	TR	AREA	%		TR	AREA	%	TR	AREA	%	
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	11.06	156.60628	0.5405	11.06	159.76785	0.5514	0.54597	11.07	172.52512	0.5955	11.06	176.71730	0.6099	0.6027
Imp. Totales	---		0.5405	---		0.5514	0.54597	---		0.5955	---		0.6099	0.6027

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxílico	0.5460	0.6027	0.57
Total	0.5460	0.6027	0.57

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.57	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:
 REALIZADO POR:
 FECHA:
 EQUIPO:

J SAMANIEGO
 2015-07-10
 IDE E93

VERIFICADO POR: D. Quina S
 FECHA: 2015-07-13

Figura N° 78 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula F.

En las muestras sometidas a 40 °C por un periodo de 14 días (**Tabla N° 43**), no se evidenció cambios en el dosaje, pero sí en la solución reconstituida.

Tabla N° 43 : Resultados de la Fórmula “F” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 1.

Fórmula : “F_1069895”	
Ensayos	Condición 1 (40 °C / 14 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Todas de color blanco de aspecto irregular, se observa un círculo de una tonalidad ligeramente crema en la parte superior.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución muy ligeramente opalescente, incolora libre de partículas visibles, luego de 30 minutos presenta un precipitado.
pH(25 °C)	5,85
Agua (Karl Fisher)	0,56 %
Dosaje de Carboplatino	151,10 mg/vial (100,7 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,79 %

La Figura N° 79 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 1.

La Figura N° 80 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 1.

MINI-REPORT

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-07-09 12-00-32\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARBV.M

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	3	1 2015-07-09 2:18:20 PM	J85JL090000010.D	M1-1069895/ 40*
7	3	1 2015-07-09 2:32:40 PM	J85JL090000011.D	M1-1069895/ 40*
8	4	1 2015-07-09 2:46:59 PM	J85JL090000012.D	M2
9	4	1 2015-07-09 3:01:19 PM	J85JL090000013.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DADI A, Sig=030,4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [mg/Vial]	Area [nAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	11.095	149.30784	1.18888e4	713.09082	0.2603	0.82
7	BB	11.084	149.35327	1.18924e4	707.30658	0.2621	0.82
8	BB	11.076	152.82969	1.21692e4	726.87994	0.2613	0.82
9	BB	11.082	152.80947	1.21676e4	727.36011	0.2613	0.82

Mean:		11.084	151.07507	1.20295e4	718.65936	0.2613	0.82
S.D.:		7.97e-3	2.01449	160.40580	10.05278	7.27e-4	2e-3
RSD:		0.072	1.33344	1.33344	1.39882	0.2783	0.30
95% CI:		0.013	3.20551	255.24139	15.99622	1.16e-3	4e-3

Purotatis
 151.08 mg/Vial.
 100.7%
 RID: 1.3%

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-07-09 12-00-32\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARBV.LOG
 Sequence start: 2015-07-09 12:37:23 PM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARBV.M

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt [mg/Vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page
1	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000003.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000004.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000005.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000006.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000007.D	* 1	10
6	3	1 M1-1069895/ 40*	-	166.6667	J85JL090000010.D	1	12
7	3	1 M1-1069895/ 40*	-	166.6667	J85JL090000011.D	1	14
8	4	1 M2	-	166.6667	J85JL090000012.D	1	16
9	4	1 M2	-	166.6667	J85JL090000013.D	1	18
10	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000044.D	* 1	20

Figura N° 79 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula F en la muestra sometida a la Condición 1.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
 LOTE: 1069895 40°C -14 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-07-09
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR:

MUESTRAS:

	M1			M1			PROMEDIO	M2			M2			PROMEDIO
	TR	AREA	%	TR	AREA	%	%	TR	AREA	%	TR	AREA	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	11.14	227.79947	0.7862	11.15	219.18532	0.7565	0.77136	11.15	232.57434	0.8027	11.14	234.16618	0.8082	0.8055
Imp. Totales	---		0.7862	---		0.7565	0.77136	---		0.8027	---		0.8082	0.8055

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.7714	0.8055	0.79
Total	0.7714	0.8055	0.79

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.79	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-07-10
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: D. Quiroz S
 FECHA: 2015-07-14

Figura N° 80 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula F en la muestra sometida a la Condición 1.

Luego de 30 días a 40 °C (**Tabla N° 44**), los cambios solo ocurrieron en el aspecto del producto.

Tabla N° 44 : Resultados de la Fórmula “F” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 2.

Fórmula : “F_1069895”	
Ensayos	Condición 2 (40 °C / 30 días)
Descripción del Polvo	Polvo compacto de color blanco que en su parte superior presenta un círculo de color crema que ocupa la mayor parte de la porción superior, se observa muestra adherida a la pared del vial.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución transparente e incolora, libre de partículas visibles. Polvo demoró 10 minutos para su dilución total.
pH(25 °C)	5,81
Agua (Karl Fisher)	0,71 %
Dosaje de Carboplatino	148,41 mg/vial (98,94 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	0,85 %

La Figura N° 81 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 2.

La Figura N° 82 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 2 de degradación forzada.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-08-01 12-06-47\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-08-01 12-06-47\
 Sequence Operator: D PULIDO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-08-01 12-06-47\DI308CACARBV.M

Run #	Location	Inj #	Date/Time	File Name	Sample Name
6	3	1	8/1/2015 2:05:42 PM	1508010000009.D	M1-1069895/ 40°
7	3	1	8/1/2015 2:20:02 PM	1508010000010.D	M1-1069895/ 40°
8	4	1	8/1/2015 2:34:22 PM	1508010000011.D	M2 150/30 días
9	4	1	8/1/2015 2:48:42 PM	1508010000012.D	M2 150/30 días

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [mg/vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	11.170	148.35019	1.15662e4	671.10077	0.2675	0.87
7	BB	11.168	148.77106	1.14225e4	669.62524	0.2699	0.87
8	BB	11.168	148.50399	1.16016e4	674.23004	0.2676	0.86
9	BB	11.164	148.30007	1.15837e4	673.35254	0.2675	0.86

Mean:		11.167	148.40633	1.15940e4	672.07715	0.2681	0.86
S.D.:		2.67e-3	3.05881e-1	23.89639	2.09974	1.16e-3	3e-3
RSD %:		0.024	2.06110e-1	2.06110e-1	3.12425e-1	0.4319	0.35
95% CI:		4.25e-3	4.86724e-1	30.02449	3.34115	1.84e-3	5e-3

$\bar{x} = 148.41 \text{ mg/vial}$
 $\% = 98.94\%$
 $\text{RSD} = 0.2\%$

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-08-01 12-06-47\DI308CACARBV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-08-01 12-06-47\
 Logbooks: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-08-01 12-06-47\DI308CACARBV.LOG
 Sequence start: 8/1/2015 12:22:50 PM
 Sequence Operator: D PULIDO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-08-01 12-06-47\DI308CACARBV.M

Run #	Location	Inj #	Sample Name	Sample Amt [mg/vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page
1	1	1	ST	-	1.0000	1508010000002.D	* 1	2
2	1	1	ST	-	1.0000	1508010000003.D	* 1	4
3	1	1	ST	-	1.0000	1508010000004.D	* 1	6
4	1	1	ST	-	1.0000	1508010000005.D	* 1	8
5	1	1	ST	-	1.0000	1508010000006.D	* 1	10
6	3	1	M1-1069895/ 40°	-	166.6667	1508010000009.D	1	12
7	3	1	M1-1069895/ 40°	-	166.6667	1508010000010.D	1	14
8	4	1	M2 150/30 días	-	166.6667	1508010000011.D	1	16
9	4	1	M2 150/30 días	-	166.6667	1508010000012.D	1	18
10	1	1	ST	-	1.0000	1508010000025.D	* 1	20

D. Quinz S
 2015-08-08

Figura N° 81 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula F en la muestra sometida a la Condición 2.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
 LOTE: 1069895 40°C/75%HR -30 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-07-24
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR:

MUESTRAS:

	M1			M1			PROMEDIO	M2			M2			PROMEDIO
	TR	AREA	%	TR	AREA	%		TR	AREA	%	TR	AREA	%	
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	11.14	266.57623	0.8681	11.14	276.44284	0.9002	0.88416	11.14	247.08946	0.8046	11.14	259.45432	0.8449	0.8248
Imp. Totales	---		0.8681	---		0.9002	0.88416	---		0.8046	---		0.8449	0.8248

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	0.8842	0.8248	0.85
Total	0.8842	0.8248	0.85

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	0.85	Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-08-04
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: *J. Guirao S*
 FECHA: 2015-08-06

Figura N° 82 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula F en la muestra sometida a la Condición 2.

Luego de 14 días a 65 °C (**Tabla N° 45**), los 4 ensayos mostraron cambios significativos.

Tabla N° 45 : Resultados de la Fórmula “F” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la Condición 3.

Fórmula : “F_1069895”	
Ensayos	Condición 3 (65 °C / 14 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Polvo compacto de color blanco de aspecto irregular, se observa un círculo marrón claro que ocupa la mayor parte de la porción superior.
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución opalescente (++), presenta una tonalidad marrón (++), se observa un precipitado marrón.
pH(25 °C)	5,55
Agua (Karl Fisher)	0,60 %
Dosaje de Carboplatino	138,78 mg/vial (92,5 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	2,38 %

La Figura N° 83 muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 3.

La Figura N° 84 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 3 de degradación forzada.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARV.M

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	11	1 2015-07-09 6:07:43 PM	J85JL090000026.D	M1-1069895/ 65*
7	11	1 2015-07-09 6:22:03 PM	J85JL090000027.D	M1-1069895/ 65*
8	12	1 2015-07-09 6:36:23 PM	J85JL090000028.D	M2
9	12	1 2015-07-09 6:50:43 PM	J85JL090000029.D	M2

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230,4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime (min)	Amount (ng/Vial)	Area (mAU*s)	Height (mAU)	Width (min)	Symm.
6	BB	11.040	137.76086	1.09693e4	657.74017	0.2604	0.83
7	BB	11.040	138.04825	1.09922e4	658.08002	0.2608	0.82
8	BB	11.032	139.53021	1.11109e4	671.31018	0.2587	0.82
9	BB	11.038	139.79152	1.11310e4	670.07440	0.2595	0.82

Mean:	11.037	138.78471	1.10509e4	664.30115	0.2599	0.82
S.D.:	3.61e-3	1.02820	81.07773	7.39033	9.11e-4	3e-3
RSD :	0.033	7.40917e-1	7.40917e-1	1.11370	0.3506	0.38
95% CI:	5.75e-3	1.63622	130.26574	11.77239	1.45e-3	5e-3

Promedio.
 138.78 ng/Vial
 92.5%,
 R.P. 0.70%.

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARV.LOG
 Sequence start: 2015-07-09 12:37:23 PM
 Sequence Operator: J SAMANIEGO
 Operator: J SAMANIEGO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARV.M

Run #	Location Inj #	Sample Name	Sample Amt (ng/Vial)	Multip. Dilution	File name	Col #	Page #
1	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000003.D	* 1	2
2	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000004.D	* 1	4
3	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000005.D	* 1	6
4	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000006.D	* 1	8
5	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000007.D	* 1	10
6	11	1 M1-1069895/ 65*	-	166.6667	J85JL090000026.D	1	12
7	11	1 M1-1069895/ 65*	-	166.6667	J85JL090000027.D	1	14
8	12	1 M2	-	166.6667	J85JL090000028.D	1	16
9	12	1 M2	-	166.6667	J85JL090000029.D	1	18
10	1	1 ST	-	1.0000	J85JL090000046.D	* 1	20

Figura N° 83 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula F en la muestra sometida a la Condición 3.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
 LOTE: 1069895 65°C -14 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-07-09
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO
 REVISADO POR: _____

MUESTRAS:

	M1			M1			PROMEDIO	M2			M2			PROMEDIO
	TR	AREA	%	TR	AREA	%	%	TR	AREA	%	TR	AREA	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	11.12	653.37488	2.2551	11.12	708.48230	2.4453	2.35016	11.12	687.03503	2.3712	11.12	712.97302	2.4608	2.4160
Imp. Totales	---		2.2551	---		2.4453	2.35016	---		2.3712	---		2.4608	2.4160

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	%
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	2.3502	2.4160	2.38
Total	2.3502	2.4160	2.38

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	2.38	No Conforme

6.- CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-07-10
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: D. Guínez D
 FECHA: 2015-07-19

Figura N° 84 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula F en la muestra sometida a la Condición 3.

Luego de 30 días a 65 °C (Tabla N° 46), los 4 ensayos mostraron cambios significativos.

Tabla N° 46 : Resultados de la Fórmula “F” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a la condición 4.

Fórmula : “F_1069895”	
Ensayos	Condición 4 (65 °C / 30 días)
Descripción del Polvo	8 muestras analizadas. Polvo compacto dividido en dos partes; la parte inferior de forma cilíndrica de color blanco; la parte superior se observa una circunferencia cuyos bordes son de color marrón oscuro y su parte interna marrón claro
Descripción del Polvo Reconstituido	3 muestras analizadas. Solución turbia color marrón claro (++) presentan porciones de polvo no disueltas, se observa precipitado color marrón claro
pH(25 °C)	5,44
Agua (Karl Fisher)	0,71 %
Dosaje de Carboplatino	137,2 mg/vial (91,47 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	2,17 %

La Figura N° 85 nos muestra los resultados del dosaje de carboplatino en la muestra problema que fue sometida a la condición 4.

La Figura N° 86 muestra el resumen de los resultados obtenidos al analizar la presencia del ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico en la muestra analizada y sometida a la condición 4.

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-08-01 12-06-47\DI308CACARV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-08-01 12-06-47\
 Sequence Operator: D PULIDO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-08-01 12-06-47\DI308CACARV.M

Run Location	Inj. #	Date/Time	File Name	Sample Name
6 7	1	8/1/2015 4:00:24 PM	1508010000017.D	M1-1069895/ 65°
7 7	1	8/1/2015 4:14:44 PM	1508010000018.D	M1-1069895/ 65°
8 8	1	8/1/2015 4:29:04 PM	1508010000019.D	M2 150/30 días
9 8	1	8/1/2015 4:43:24 PM	1508010000020.D	M2 150/30 días

Compound: CARBOPLATINO (Signal: DAD1 A, Sig=230.4 Ref=off)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [ng/vial]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	BB	11.154	137.04755	1.07066e4	622.75238	0.2673	0.87
7	BB	11.149	136.90031	1.06951e4	620.90832	0.2679	0.87
8	BB	11.146	137.55077	1.07459e4	619.99743	0.2694	0.87
9	BB	11.145	137.32023	1.07279e4	623.26935	0.2678	0.87

Mean:		11.149	137.20471	1.07189e4	621.74437	0.2681	0.87
S.D.:		4.36e-3	2.88943e-1	22.57318	1.53088	0.86e-4	2e-3
RSD :		0.039	2.10593e-1	2.10593e-1	2.46223e-1	0.3306	0.25
95% CI:		6.94e-3	4.59773e-1	55.91895	2.43596	1.41e-3	3e-3

$\bar{x} = 137.20 \text{ mg/vial}$
 $s = 91.47\%$
 $RSD = 0.2\%$
 D. Quiroz
 2015-08-06

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-08-01 12-06-47\DI308CACARV.S
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-08-01 12-06-47\
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-08-01 12-06-47\DI308CACARV.LOG
 Sequence start: 8/1/2015 12:22:50 PM
 Sequence Operator: D PULIDO
 Operator: D PULIDO
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARV 2015-08-01 12-06-47\DI308CACARV.M

Run Location	Inj. #	Sample Name	Sample Amt [mg/vial]	Multip.* Dilution	File name	Cal #	Page
1 1	1	ST	-	1.0000	1508010000002.D	* 1	2
2 1	1	ST	-	1.0000	1508010000003.D	* 1	4
3 1	1	ST	-	1.0000	1508010000004.D	* 1	6
4 1	1	ST	-	1.0000	1508010000005.D	* 1	8
5 1	1	ST	-	1.0000	1508010000006.D	* 1	10
6 7	1	M1-1069895/ 65°	-	166.6667	1508010000017.D	1	12
7 7	1	M1-1069895/ 65°	-	166.6667	1508010000018.D	1	14
8 8	1	M2 150/30 días	-	166.6667	1508010000019.D	1	16
9 8	1	M2 150/30 días	-	166.6667	1508010000020.D	1	18
10 1	1	ST	-	1.0000	1508010000023.D	* 1	20

Figura N° 85 : Resumen de los resultados del análisis de dosaje de Carboplatino de la Fórmula F en la muestra sometida a la Condición 4.

LÍMITE DE ÁCIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXÍLICO

PRODUCTO : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
 LOTE: 1069895 65°C -30 días
 OBSERVACION: PILOTO DE LABORATORIO

FECHA ANÁLISIS : 2015-07-24
 ANALIZADO POR: J SAMANIEGO

MUESTRAS:

	M1			M1			PROMEDIO	M2			M2			PROMEDIO
	TR	AREA	%	TR	AREA	%		TR	AREA	%	TR	AREA	%	
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	11.10	688.11700	2.2408	11.09	720.55609	2.3465	2.29364	11.08	613.22479	1.9969	11.08	639.20618	2.0815	2.0392
Imp. Totales	---		2.2408	---		2.3465	2.29364	---		1.9969	---		2.0815	2.0392

5.- RESUMEN:

LIMITE	M1	M2	PROMEDIO
	%	%	
Acido 1,1 ciclobutano dicarboxilico	2.2936	2.0392	2.17
Total	2.2936	2.0392	2.17

LIMITE	Especificación	Resultado (%)	Conclusiones
LIMITE DE ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO	No más de 1.0%	2.17	No Conforme

6.-CONCLUSIÓN:

CONFORME

NO CONFORME

OBS:

REALIZADO POR: J SAMANIEGO
 FECHA: 2015-08-04
 EQUIPO: IDE E93

VERIFICADO POR: D. Quiza
 FECHA: 2015-08-04

Figura N° 86 : Resumen de los resultados del análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula F en la muestra sometida a la Condición 4.

Luego de 90 y 180 días a 40 °C ± 2 °C / 75 % ± 5 % H.R (Tabla N°47), se volvieron a analizar los 4 ensayos.

Tabla N° 47 : Resultados de la Fórmula “C” de Carboplatino 150 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, sometido a Estabilidad Acelerada por 3 y 6 meses.

Fórmula : “C”				
Ensayos	Especificaciones	Inicial	3 Meses (90 días)	6 Meses (180 días)
Descripción del Polvo	Polvo y/o polvo compacto de color blanco a crema, libre de partículas extrañas.	Polvo compacto de color blanco .Libre de partículas extrañas.	Polvo compacto de color blanco .Libre de partículas extrañas.	Polvo compacto de color blanco .Libre de partículas extrañas.
Descripción del Polvo Reconstituido	Solución transparente e incolora, libre de partículas visibles.	Solución transparente e incolora, libre de partículas visibles.	Solución transparente e incolora, libre de partículas visibles.	Solución transparente e incolora, libre de partículas visibles.
pH(25 °C)	5,0 – 7,0	6,0	6,3	5,9
Agua (Karl Fisher)	No más de 3,0 %	0,51 %	1,13 %	1,57 %
Dosaje de Carboplatino	150,00 (135,00 – 165,00) mg/vial (90,0 % - 110,0 %)	154,60 mg/vial (103,1 %)	154,25 mg/vial (102,8 %)	159,11 mg/vial (106,1 %)
Límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico	No más de 1.0 %	0.02 %	0.09 %	0.25 %

7. DISCUSIÓN

El producto carboplatino 150 mg polvo liofilizado para solución inyectable se sometió a cuatro condiciones experimentales, y los resultados de esas condiciones experimentales se compararon con los resultados obtenidos para cada fórmula antes de ser sometido a alguna condición experimental.

Para la condición 1; las seis fórmulas presentaron resultados muy similares en comparación a sus resultados analíticos iniciales para cada uno de los parámetros establecidos como especificaciones en la Tabla N° 8. Únicamente la fórmula F presentó un límite de ácido 1,1 – ciclobutanodicarboxílico de 0,79 %, el cual fue el más alto con respecto a las demás formulaciones. La principal diferencia en esta fórmula es la incorporación de hidróxido de sodio como excipiente, ya que las otras no consideraron su uso, por lo que el posible causante de tener un valor de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico alto se atribuyó a la base fuerte presente en la formulación.

Para la condición 2; el ensayo del límite de ácido 1,1 – ciclobutanodicarboxílico fue uno de los parámetros que llamó más la atención ya que en la fórmula A el valor obtenido fue 2,47 % y en la fórmula B el valor obtenido fue de 2,25 %. Para las demás fórmulas el valor se encontraba dentro de la especificación establecida en la Tabla N°8. Cabe mencionar que los valores de pH con los que iniciaron ambas fórmulas fue de 4,6; un valor muy por debajo de la especificación que tiene como rango entre 5,0 y 7,0; vinculando el elevado valor del límite del ácido 1,1 –ciclobutanodicarboxílico al pH fuera de especificación y que luego de las condiciones de estabilidad se ven más afectados con respecto al resultado inicial. En lo que respecta al dosaje de carboplatino se observó que la fórmula B se encontraba en un valor de 131,77 mg/vial (87,8 %). Este valor se encuentra por debajo de la especificación establecida. La fórmula E mostró un dosaje de carboplatino de 79,90 % muy por debajo de la especificación establecida. Pero en lo referente al límite de ácido 1,1 – ciclobutanodicarboxílico, su valor fue 0,48 %. De acuerdo a las características del producto. El valor del límite debería estar por encima del 5 % para guardar relación al valor de dosaje encontrado. Este valor atípico se atribuye a causas analíticas.

La condición 2 no pudo generar ningún cambio significativo con respecto al aspecto y o descripción del polvo liofilizado en ninguna de las fórmulas presentadas, debido a que la molécula no se degradó en su totalidad.

Para la condición 3; de las seis formulaciones tres mostraron que el límite de 1,1 – ciclobutanodicarboxílico se encuentra fuera de la especificación. En la fórmula A el valor es 1,20 %, en la fórmula B el valor es 1,34 % y en la fórmula F el valor es 2,38 %. En lo referente al dosaje de carboplatino, la fórmula A tuvo un valor de 141,03 mg/vial (94,0 %), la fórmula B tuvo un valor de 139,53 mg/vial (93,0 %) y la fórmula F tuvo un valor de 138,81 mg/vial (92,5 %). Esta condición de degradación forzada fue más exigente con el producto ya que las diferentes formulaciones presentaron valores muy bajos de dosaje en relación al valor inicial.

Las fórmulas C, D y E, no mostraron cambios significativos en las especificaciones establecidas en la Tabla N° 8.

Para la condición 4; de las seis formulaciones tres mostraron que el límite de 1,1 – ciclobutanodicarboxílico se encuentra fuera de la especificación. En la fórmula A el valor es 3,59 %, en la fórmula B el valor es 3,01 % y en la fórmula F el valor es 2,17 %. En lo referente al dosaje de carboplatino, la fórmula A tuvo un valor de 124,56 mg/vial (83,0 %), la fórmula B tuvo un valor de 121,98 mg/vial (81,30 %) y la fórmula F tuvo un valor de 137,20 mg/vial (91,47 %).

Las fórmulas C, D y E, cumplen las especificaciones establecidas en la Tabla N° 8.

Usando el proceso desarrollado para la fórmula C se fabricó, envasó y liofilizó. Posteriormente se analizó y continuó el estudio en las condiciones de estabilidad acelerada hasta los 6 meses, encontrándose valores que cumplen la especificación enmarcados en la Tabla N° 8 para cada uno de los ensayos al que se sometió el producto.

El análisis del contenido de agua usando la prueba de Karl Fisher fue fundamental para garantizar que el proceso de liofilización fue el correcto, ya que en todas las formulaciones el valor obtenido fue inferior al 2 %, y que luego de ser sometida cada fórmula a las condiciones de estudio no se vio significativamente alterado, debido a que el proceso de envasado de cada fórmula fue correcto y también a que el material utilizado como envase primario garantizó dicha hermeticidad en cada una de la formulaciones, permitiendo de esta manera poder evaluar los otros ensayos.

Cuando se analizó el contenido de agua en cada una de las formulaciones, se requirió mucha experticia analítica ya que un liofilizado se caracteriza por ser bastante higroscópico y analizarlo de la manera convencional nos exponía a cometer errores, razón por la cual se procedió a la neutralización del solvente metanol anhidro, y una vez lograda la neutralización se utilizó para disolver el contenido íntegro de cada vial que posteriormente era vertido al vaso del titulador, el tiempo de análisis era bastante extenso y la cantidad de muestra limitada, razón por la cual se consideró una sola muestra en cada una de las fórmulas y condiciones de estudio.

Luego de observar que los procesos de degradación forzada facilitarían la selección de la fórmula se evaluó en las seis formulaciones el comportamiento de cada una de ellas con respecto a las especificaciones establecidas en la Tabla N° 8, de las cuales la fórmula que tenía Dextran 40 presentó un mejor comportamiento en la mayoría de ensayos, entre los cuales sobresalen que cumple adecuadamente la descripción del polvo liofilizado y liofilizado reconstituido.

Con la fórmula que presentó mejor comportamiento durante el proceso de degradación, se la volvió a analizar en las condiciones que exigen las normativas peruanas luego de tres y seis meses en condiciones de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ de temperatura y $75\% \text{ HR} \pm 5\%$ de humedad relativa. Los resultados obtenidos corroboraron que la elección de la fórmula fue adecuada.

Generalmente, se eligen dos formulaciones para continuar el proceso, pero en esta oportunidad el uso de la degradación forzada permitió elegir aquella con mejor desempeño.

Usualmente el tiempo de desarrollo de un producto farmacéutico puede demorar entre un año a tres años de acuerdo a la complejidad del producto a desarrollar. El uso del proceso de degradación forzada reduce el tiempo a aproximadamente 6 meses ya que, a diferencia del proceso convencional, la probabilidad de tener éxito es más alta pues los resultados se obtuvieron en un menor tiempo, lo que permite tener un producto más robusto así también una técnica analítica más confiable.

8. CONCLUSIONES

Se estudió la estabilidad de carboplatino 150 mg polvo liofilizado para solución inyectable mediante degradación forzada, y se observó que la principal vía de degradación del principio activo es la temperatura, seguida por la humedad; pero considerando el material de envase primario, la temperatura afecta más al producto.

Se determinó el efecto de la degradación forzada sobre la estabilidad de carboplatino 150 mg polvo liofilizado para solución inyectable en seis formulaciones diferentes, considerando cuatro condiciones de degradación forzada, tomando en cuenta dos variables temperatura y tiempo, y se pudo encontrar una formulación robusta que sobresalió sobre las demás.

Se determinó los compuestos generados luego de la degradación forzada de carboplatino 150 mg polvo liofilizado para solución inyectable. Considerando al ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico como el principal compuesto originado por la degradación del carboplatino por efecto de la temperatura.

Se comparó los resultados de la fórmula escogida a los 3 y 6 meses en estabilidad acelerada, ya que luego de culminar esos periodos la formulación sigue manteniéndose estable, lo que sustentó que el proceso de degradación forzada es una herramienta de gran utilidad en el campo del desarrollo farmacéutico.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Ministerio de salud del Perú. Directiva Sanitaria N° 031-MINSA/DIGEMID V.01.Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos. Resolución Ministerial N° 805-2009/MINS, Lima 25 de Noviembre del 2009.
- 2.-ICH, Q1A (R2) .Stability testing of new drug substances and products, International Conference on Harmonization. 2003.
- 3.- Baertschi W. Steven, Alsante M. Karen., Reed A. Robert, Pharmaceutical Stress Testing :Predicting Drug Degradation.2a ed. Pinehurst, North Carolina, USA:Informa Healthcare:2011;3,4,16-19.
- 4.- Alsante M. Karen, Huynh-Ba C. Kim, W. Baertschi W. Steven, Reed A. Robert , Landis S.Margaret, Furness Scott, et al. Recent Trends in Product Development and Regulatory Issues on Impurities in Active Pharmaceutical Ingredient (API) and Drug Products. Part 2: Safety Considerations of Impurities in Pharmaceutical Products and Surveying the Impurity Landscape. American Association of Pharmaceutical Scientists. 2014;237.
- 5.-Blessy M, Ruchi P, Prajesh P, Y.K A. Development of forced degradation and stability indicating studies of drug –A review.J Pharm Anal.2014;4(3);159-165.
- 6.-Deepti J, Pawan B. Forced degradation and impurity profiling:Recent trends in analytical perspectives.J Pharm Biomed Anal.2013;86:11-35.
- 7.-Kishore H, Satti R, Kishore R.Forced degradation studies:Practical approach-overview of regulatory guidance and literature for the drug products and drug substances.Int Res J Pharm.2013;4(5);78-83
- 8.-Wolfman G. Extension of the International Conference on Harmonization Tripartite Guideline for Stability Testing of New Drug Substances and Products to Countries of Climatic Zones III and IV. Drug Dev Ind Pharm.1998;24(4);313-325.
- 9.-Constatntino H, Pikal M.In:Lyophilization Equipment.Borchardt R, Middaugh R, editors.Lyophilization of Biopharmaceuticals.Kansas: American Association of Pharmaceutical Scientists.2004;6-7.
- 10.-Ankit B, Lokesh K.Excipients used in Lyophilization of small molecules.Journal of Excipients and Food Chemicals.2010(1):41-43.
- 11.- Bouma M, Nuijen B, Harms R, Ric, J. R, Nowotnik D. P, Stewart, et al. Pharmaceutical development of a parenteral lyophilized formulation of the investigational polymer-conjugated

platinum anticancer agent AP 5280. Drug development and industrial pharmac.2003;29(9);981-995.

12.-Dubost D, Kaufman M, Zimmerman J, Bogusky M, Coddington A, Pitzenberger S.Characterization of a Solid State Reaction Product from Lyophilized Formulation of a Cyclic Heptapeptide. A novel example of an Excipient-Induced Oxidation.Pharmaceutical Research.1996;13(12):1811-1814.

13.- Soo H. S, Stivers M. K, De Vere W. Ralph, Henderson W, Henderson P. Kinetics of Carboplatin-DNA Binding in Genomic DNA and Bladder Cancer Cells As Determined by Accelerator Mass Spectrometry.Chemical Chem. Res. Toxicol., 2006; 19 (5); pp.622–626.

14.-Pujol M, Girona V, Prat J, Muñoz M, De Bolós J.Degradation pathway of carboplatin in aqueous solution.International Journal of Pharmaceutics.1997;146:pp.263-269.

15.-Pascua A, Goodisman J, Dabrowiak J. Understanding How the Platinum Anticancer Drug Carboplatin Work:From the bottle to the cell.Inorganica Chim Acta.2012(389);pp.29-35.

16.-Gust R, Schnurr B. Investigations on the Stability of Carboplatin Infusion Solutions. Monatshefte für chemie chemical monthly.1999;(130);pp.637-644.

17.-Ferré J .El Diseño Factorial Completo 2².Grupo de Quimiometría y Cualimetría. Departamento de Química Analítica y Química Orgánica Universidad Rovira i Virgili (Tarragona).

18.- Li,J.. 2016. Carboplatino para Inyección. En Farmacopea de los Estados Unidos 39 NF 34 (2, pp.3209-3212) Estados Unidos de Norteamérica: The United States Pharmacopeial Convention.

19.-Siddiqui S, Paliwal S, Kohli K, Siddiqui A, Sahu K.RP-HPLC Methods for Estimation and stress Degradation Study of Paclitaxel as per ICH Guidelines.J Chromat Separation Techniq.2012;pp.3-4.

20.-Fonseca de Sousa. G., Rodrigues. S. & Monteiro, G. (2014, octubre). Carboplatin:Molecular mechanism of action associated with chemoresistance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*,pp.693-697.

21.- Dasari, S. & Bernard, P. (2014,octubre 05). Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, 740, pp.364-378.

22.- Bo,S.,Wenjing M.,Jin-Chul,A.,Phil-Sang,C & Peijie,H. . (2018,septiembre 24). Mechanism of HN-3 cell apoptosis induced by carboplatin: Combination of mitochondrial pathway associated with Ca⁺⁺ and the nucleus pathways. *Molecular Medicine Reports*, 18, pp.4978-4984.

23.- Nireesha,G.,Divya,L.,Venkateshan,N.,Nirajan,M.& Lavakumar,V.. (2013, octubre 30). Lyophilization/Freeze Drying -An Review. *Internacional Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*, 3, pp.87-90.

- 24.- Johnstone,T.,Alexander S.,Wilson,J.& Lippard S.. (2014,diciembre 2). Oxidative halogenation of cisplatin and carboplatin:Synthesis,Spectroscopy and Molecular structures of Pt (IV) Prodrugs. *The Royal Society of Chemistry*, 44, pp.6-8.
- 25.- Vinje,J.& Sletten,E.. (2007,enero 1). NMR Spectroscopy of Anticancer Platinum Drugs. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7, pp.35-43.
- 26.- Nemani,A,Tamaddoni,B.,Mohammadifar,E.,& Zareyi,J.. (2017,julio). Synthesis of Cis-Diammine (1,1-cyclobutane dicarboxylate) Platinum (II). *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 36, pp.42-43.



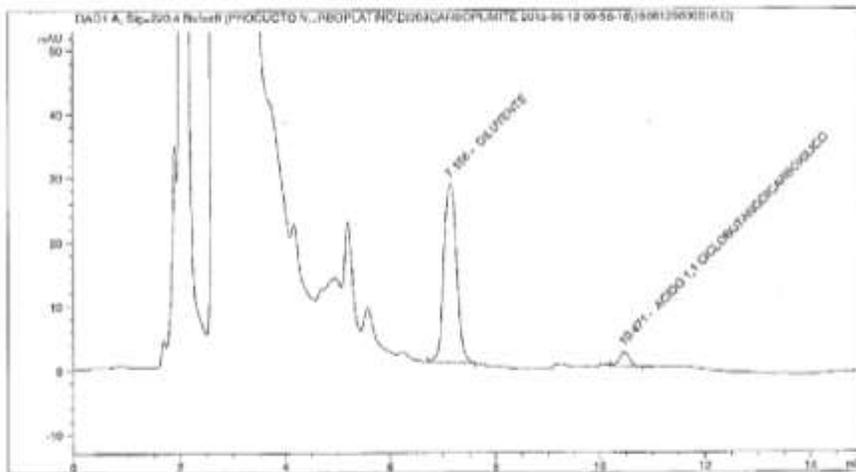
10. ANEXOS



Data File C:\CHEM32\...\CARBOPLATINO\DI308CARBOPLIMITE 2015-06-12 09-56-16\1506120000016.D
 Sample Name: 1059935 M-1

```

=====
Acq. Operator   : R QUISPE           Seq. Line : 16
Acq. Instrument : HP LC 1260 DAD - 4 IDE-893   Location  : Vial 9
Injection Date  : 6/12/2015 2:28:22 PM      Inj       : 1
                                           Inj Volume: 100.000 µl
Acq. Method    : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTO NUEVO\CARBOPLATINO\DI308CARBOPLIMITE 2015-06-12
09-56-16\DI308CARBOPLIMITE.M
Last changed   : 6/12/2015 1:15:28 PM by R QUISPE
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTO NUEVO\CARBOPLATINO\DI308CARBOPLIMITE 2015-06-12
09-56-16\DI308CARBOPLIMITE.M (Sequence Method)
Last changed   : 6/13/2015 11:35:05 AM by R QUISPE
(modified after loading)
Method Info    : LIMITE DE 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO EN CARBOPLATINO 150 mg PPSI FASE
MOVIL : REACTIVO A: AGUA; ACN 20:80:200 COLUMNA L1 N° 185 3600 mm x 4.0
mm x 5µ LONGITUD: 220 mm FLUJO : 1.2 ml/min VOL INY: 100 µL
  
```



Data File C:\CHEM32\...\CARBOPLATINO\DI308CARBOPLIMITE 2015-06-12 09-56-16\1506120000016.D
 Sample Name: 1059935 M-1

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Ant/Area	Amount [ng/ul]	Grp Name
7.158	89A	466.45694	4.97257e-3	2.31940	DELIVENTE
18.471	V8	30.54301	4.14164e-3	1.26498e-1	ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO

Totals : 2.44599

2 Warnings or Errors :

Warning : Calibration warnings (see calibration table listing)
 Warning : Calibrated compound(s) not found

*** End of Report ***

D. Guzmán
 2015-06-13

External Standard Report

```

Sorted By      : Signal
Calib. Data Modified : 6/13/2015 11:23:31 AM
Multiplier    : 1.0000
Dilution      : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
  
```

Signal 1: DAD1 A, Sig=220,4 Ref=off

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Ant/Area	Amount [ng/ul]	Grp Name
2.634	-	-	-	-	-
2.735	-	-	-	-	CARBOPLATINO

Anexo 10.2 : Cromatograma de la muestra M1 en el análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula B.

Data File C:\CHEM32\...UEVDS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\J85J110000017.D
 Sample Name: M1-1059925

Signal 1: DAD1 A, Sig=230.4 Ref=off

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Amt/Area	Amount [ng/Vial]	Grp	Name
12.884	RD	1.20882e4	7.54967e-5	152.10380		CARBOPLATINO
Totals:				152.10380		

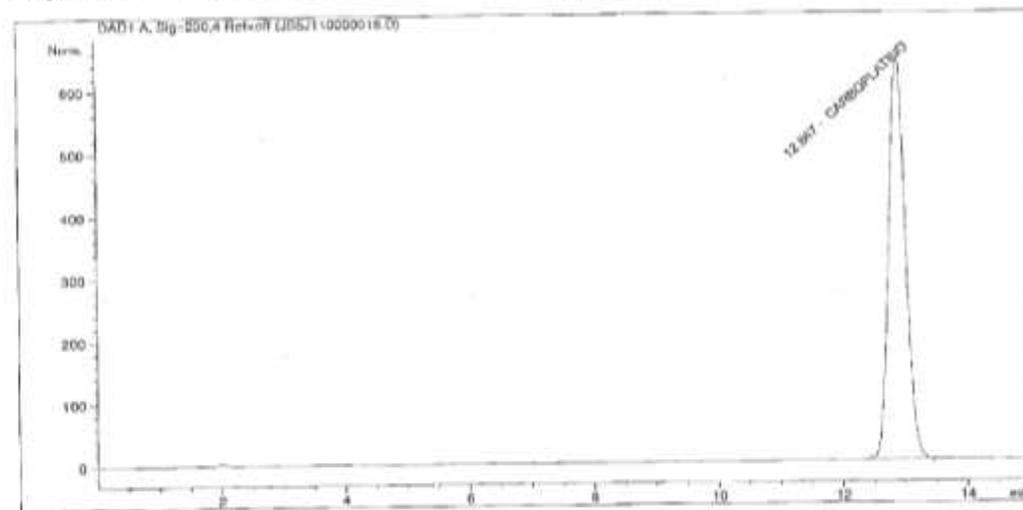
*** End of Report ***

Data File C:\CHEM32\...YOS\CARDOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\J85J110000018.D
 Sample Name: M1-1059925

Seq. Line : 18
 Location : Vial 7
 Inj : 1
 Inj Volume : 10.000 µl

Sequence File : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.S
 Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.M
 Last changed : 6/11/2015 11:31:04 AM by J SAMANIEGO
 Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBV 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBV.M (Sequence Method)
 Last changed : 6/13/2015 7:13:31 AM by D PULIDO
 Method Info : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN FASE MOVIL
 : ACESORIO:TRILÓ: AGUA (87:13)
 DETECTOR: UV 230 nm
 COLUMNA: LR 300 mm x 4.0 mm x 5µm (SORBAX RE IN:R12195)
 FLUJO: 2.0 mL/minuto.
 VOLUMEN DE INYECCIÓN:10µl.
 TIEMPO DE CORRIDA:12 minutos.

Sample Info : MUESTRAS CONTROL *15* *0.0010-9*
2015-06-13



External Standard Report

Sorted By : Signal
 Calib. Data Modified : Saturday, June 13, 2015 7:13:31 AM
 Multiplier : 166.6667
 Dilution : 1.0000
 Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Anexo 10.3 : Cromatograma de la muestra M1 en el análisis del dosaje de la Fórmula C.

```

=====
Acq. Operator   : R QUISPE                      Seq. Line : 14
Acq. Instrument : HPLC 1260 DAD - 4 IDE-E93      Location  : Vial 7
Injection Date  : 6/12/2015 1:54:37 PM          Inj       : 1
                                                    Inj Volume: 100.000 µl

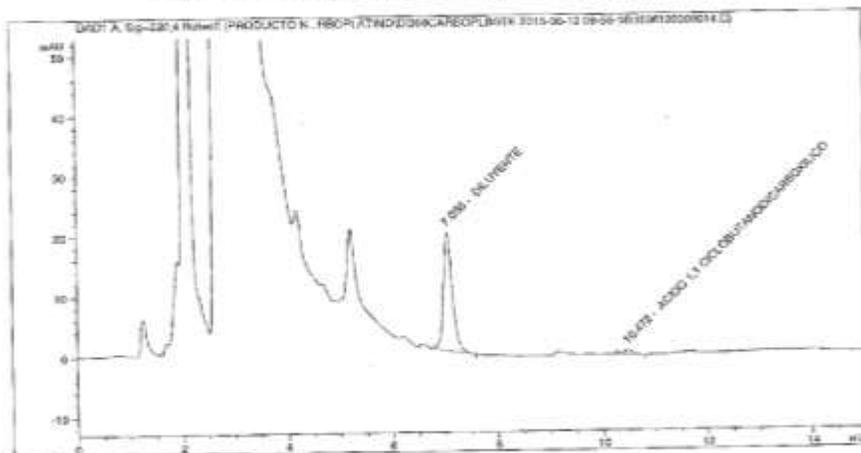
Acq. Method    : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTO NUEVO\CARBOPLATINO\DI388CARBOPLINITE 2015-06-12
09-56-16\DI388CARBOPLINITE.M
Last changed   : 6/12/2015 1:15:28 PM by R QUISPE
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTO NUEVO\CARBOPLATINO\DI388CARBOPLINITE 2015-06-12
09-56-16\DI388CARBOPLINITE.M (Sequence Method)
Last changed   : 6/13/2015 11:35:05 AM by R QUISPE
(modified after loading)
Method Info    : LIMITE DE 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO EN CARBOPLATINO 150 mg PPSI FASE
MOVIL : REACTIVO A: AGUA; ACN 20:800:100 EDULUMNA L1 N° 105 3000 mm x 4,0
mm x 5µ LONGITUD: 230 mm FLUIDO : 1.2 mL/min VOL INV: 100 µl
=====
  
```

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Ant/Area	Amount [ng/ul]	Grp Name
7.056	BD	226.77219	4.97257e-3	1.12764	DILUYENTE
10.472	BD	8.17380	4.14164e-1	3.38529e-2	ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO
Totals :				1.16148	

2 warnings or errors :

Warning : Calibration warnings (see calibration table listing)
 Warning : Calibrated compound(s) not found

*** End of Report ***



D. Quispe 105-06-13

External Standard Report

```

Sorted By      : Signal
Calib. Data Modified : 6/13/2015 11:23:31 AM
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ESTDs
  
```

Signal 1: DAD1 A, Sig=220,4 Ref=off

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Ant/Area	Amount [ng/ul]	Grp Name
2.634	-	-	-	-	CARBOPLATINO
2.735	-	-	-	-	

Anexo 10. 4 : Cromatograma de la muestra M1 en el análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula C.

Data File C:\CHEM32\...EUVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\JESJ110000013.D
 Sample Name: M1-1059915

Signal 1: DAD1 A, Sig=230,4 Ref=off

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Ant/Area	Amount [ng/Vial]	Grp. Name
12.921	BB	1.18356e4	7.54967e-5	148.92460	CARBOPLATINO
Totals :				148.92460	

*** End of Report ***

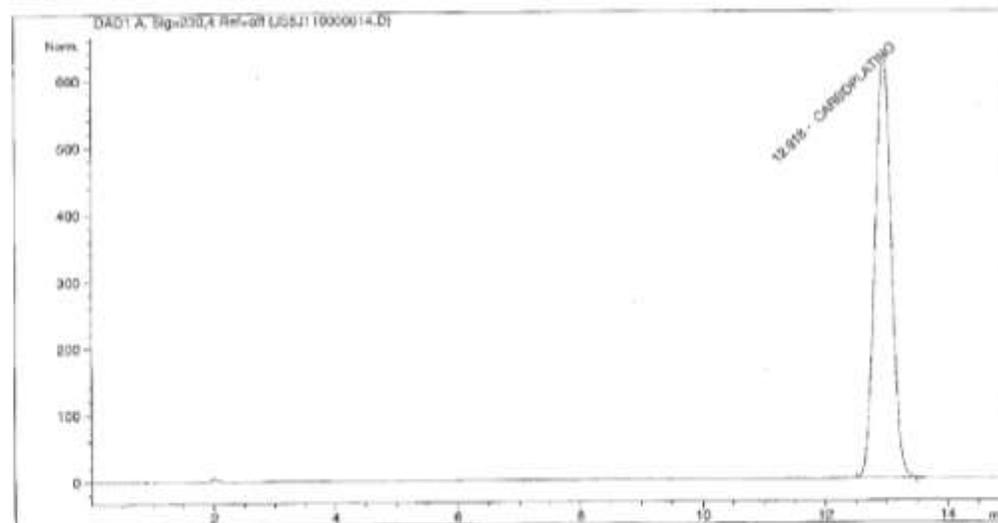
Data File C:\CHEM32\...EUVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\JESJ110000014.D
 Sample Name: M1-1059915

Acq. Operator : J SAMANIEGO Seq. Line : 14
 Acq. Instrument : HPLC 1260 DAD-FLD IDE - E56 Location : Vial 5
 Injection Date : 6/11/2015 1:28:22 PM Inj : 1
 Inj Volume : 10.000 µl

Sequence File : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBY.S
 Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBY.M
 Last changed : 6/11/2015 11:31:04 AM by J SAMANIEGO
 Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARBY 2015-06-11 10-05-03\DI308CACARBY.M (Sequence Method)
 Last changed : 6/13/2015 7:12:25 AM by D PULIDO
 Method Info : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN FASE MOVIL
 : ACETONITRILLO: AGUA (87:13)
 DETECTOR: DV 230 nm
 COLUMNA: LB 300 nm x 4.0 mm x 5µm (SORDAX BU LB12105)
 FLUJO: 2.0 mL/minuto.
 VOLUMEN DE INYECCIÓN: 10µl
 TIEMPO DE CORRIDA: 15 minutos.

Sample Info : MUESTRAS CONTROL

D. Quiroz
2015-06-13



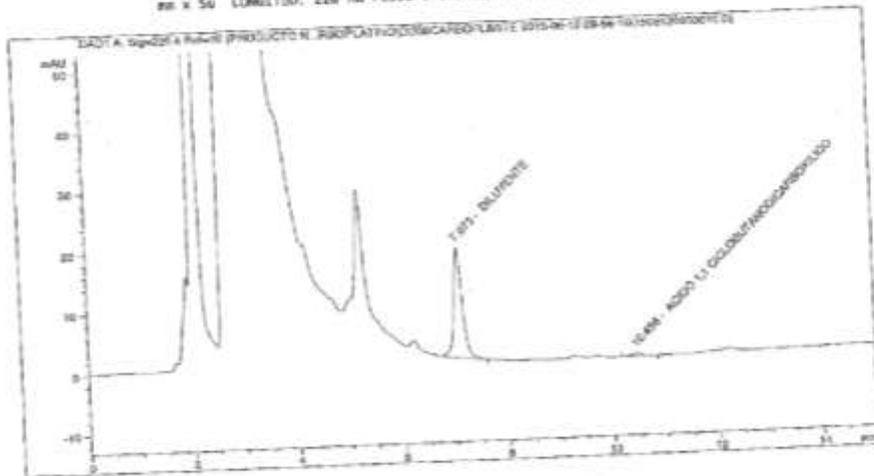
External Standard Report

Sorted By : Signal
 Calib. Data Modified : Saturday, June 13, 2015 7:12:25 AM
 Multiplier : 166.6667
 Dilution : 1.0000
 Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Anexo 10.5 : Cromatograma de la muestra M1 en el análisis del dosaje de la Fórmula D.

Data File C:\CHEM32\1\...CARBOPLATINO\DI308CARBOPLINITE 2015-06-12 09-56-16\1506120000010.D
 Sample Name: 1059905 N-1

Acq. Operator : R QUISEP Seq. Line : 10
 Acq. Instrument : HPLC 1260 DAD - 4 10E-E93 Location : Vial 3
 Injection Date : 6/12/2015 12:47:07 PM Inj : 1
 Inj Volume : 100.000 µl
 Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTO NUEVO\CARBOPLATINO\DI308CARBOPLINITE 2015-06-12
 09-56-16\DI308CARBOPLINITE.N
 Last changed : 6/12/2015 9:56:16 AM by R QUISEP
 Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTO NUEVO\CARBOPLATINO\DI308CARBOPLINITE 2015-06-12
 09-56-16\DI308CARBOPLINITE.N (Sequence Method)
 Last changed : 6/13/2015 11:35:05 AM by R QUISEP
 (modified after loading)
 Method Info : LIMITE DE 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO EN CARBOPLATINO 150 MG PPSI FASE
 MOVII : REACTIVO A: AGUA: ACN 20:800:100 COLUMNNA 15 N° 105 3000 mm x 4,8
 mm x 5µ LONGITUD: 220 mm FLUJO: 1.2 ml/min VOL. INY: 100 µl



External Standard Report

Sorted By : Signal
 Calib. Date Modified : 6/13/2015 11:35:31 AM
 Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000
 Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs.

Signal 1: DAD1 A, Sig=220,4 Ref=off

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Ant/Area	Amount [ng/µl]	Grp	Name
2.634						CARBOPLATINO
2.735						

HPLC 1260 DAD - 4 10E-E93 6/13/2015 11:36:13 AM R QUISEP

Page 1 of 2

Data File C:\CHEM32\1\...CARBOPLATINO\DI308CARBOPLINITE 2015-06-12 09-56-16\1506120000010.D
 Sample Name: 1059905 N-1

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Ant/Area	Amount [ng/µl]	Grp	Name
7.073	DBA	207.29756	4.97257e-2	1.02581		DILUYENTE
10.456	EB	6.98196	4.14164e-3	2.89258e-2		ACIDO 1,1 CICLOBUTANODICARBOXILICO
Totals :				1.05873		

2 Warnings or Errors :

Warning : Calibration warnings (see calibration table listing)
 Warning : Calibrated compound(s) not found

*** End of Report ***

D. Quiet S 2015-06-14

Anexo 10.8 : Cromatograma de la muestra M1 en el análisis del límite de ácido 1,1 ciclobutanodicarboxílico de la Fórmula E.

External Standard Report

Sorted By : Signal
 Calib. Data Modified : Friday, July 10, 2015 8:19:20 AM
 Multiplier : 166.6667
 Dilution : 1.0000
 Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig-230.4 Ref-off

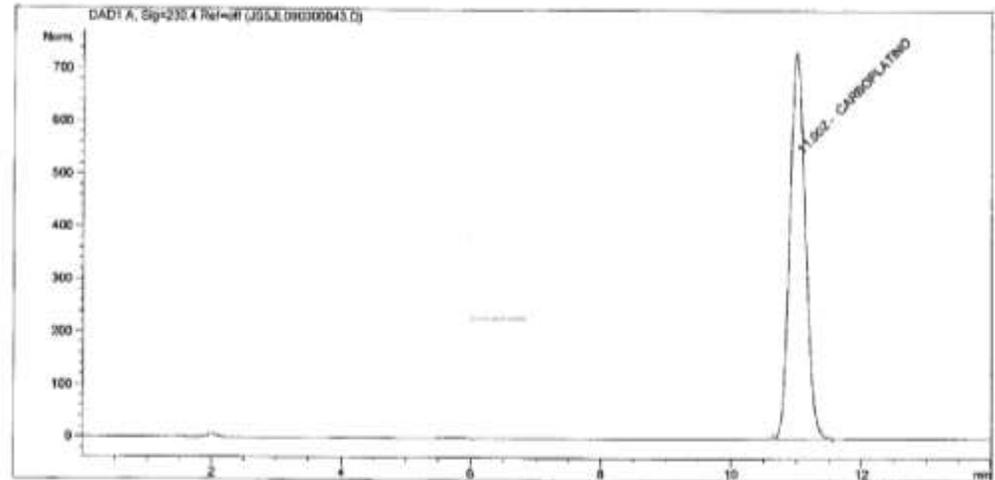
RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Ant/Area	Amount [ng/Vial]	Grp	Name
11.014	BB	1.22057e4	7.53523e-5	153.28839		CARBOPLATINO
Totals :				153.28839		

*** End of Report ***

Acq. Operator : J SAMANIEGO Seq. Line : 43
 Acq. Instrument : HPLC 1260 DAD-ELD IDE - R56 Location : Vial 19
 Injection Date : 2015-07-09 10:11:39 PM Inj : 1
 Inj Volume : 10.000 µl

Sequence File : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARRV.S
 Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARRV.M
 Last changed : 2015-07-09 12:42:14 PM by J SAMANIEGO
 Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\PRODUCTOS NUEVOS\CARBOPLATINO\DI308CACARRV 2015-07-09 12-00-32\DI308CACARRV.M (Sequence Method)
 Last changed : 2015-07-10 8:19:20 AM by J SAMANIEGO
 Method info : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN FASE MOVIL:
 ACETONITRILLO: AGUA (87:13) DETECTOR:
 UV 230 nm FLUJO:
 COLUMNA: LR 300 nm x 4.0 mm x 5µm (CORRAX NE LN:SI2195)
 2.0 ml/minuto.
 VOLUMEN DE INYECCIÓN:10µl
 TIEMPO DE CORRIDA:15 minutos.

Sample Info : CARBOPLATINO 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



Anexo 10.9 : Cromatograma de la muestra M1 en el análisis del dosaje de la Fórmula F.

