

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos

DISEÑO DE LA FORMULACIÓN DE GLUCAGÓN INYECTABLE

Martha Gómez Carril,¹ Gastón García Simón,¹ Celia Llerena Ramcés,² Yoel Rodríguez Álvarez³ y Julio César Izquierdo²

RESUMEN

Se realizó el diseño de una formulación de glucagón inyectable con el objetivo de sustituir la importación de un producto comercial similar. Se logró un producto física, química y biológicamente estable que cumple con los requisitos de la BP 93 almacenado durante 3 años a temperatura de refrigeración.

Descriptores DeCS: GLUCAGON; QUIMICA FARMACEUTICA; ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

El glucagón es una hormona polipeptídica con 29 restos de aminoácidos, que tiene la propiedad de incrementar la concentración de glucosa en sangre como resultado de la ruptura del glucógeno sanguíneo, aunque no está aclarada su función fisiológica. Se obtiene de las glándulas del páncreas del ganado porcino y bovino en condiciones diseñadas para evitar contaminación microbiana.¹⁻³

Se presenta como un polvo cristalino, blanco o incoloro, prácticamente insoluble en agua y soluble en soluciones diluidas de álcalis y ácidos. El glucagón para inyección es una mezcla de clorhidrato y lactosa en forma de una matriz blanca, estéril y liofilizada.⁴⁻⁷

Se usa fundamentalmente para detener comas hipoglicémicas como los producidos por sobredosis de insulina y por reacciones

específicas de hipoglicemia, también se indica para radiografías y endoscopias del tracto gastrointestinal.^{5,8}

El objetivo fundamental del presente trabajo consistió en el diseño de una formulación de glucagón inyectable liofilizado, tomando como referencia un producto comercial utilizado en nuestro país. El diseño incluyó los estudios de preformulación, la estabilidad de la formulación, la comprobación de su efecto farmacológico y el desarrollo del procedimiento tecnológico para su producción industrial.

MÉTODOS

Para obtener un producto liofilizado con las características adecuadas se realizó un estudio preformulación teniendo en

¹ Investigador (a) Auxiliar.

² Especialista en Control de la Calidad.

³ Especialista en Tecnología Farmacéutica.

cuenta la concentración de los materiales de relleno, el pH de la preparación y los parámetros de liofilización como la temperatura de congelación del producto, el tiempo de congelación y el tratamiento térmico de las muestras durante el ciclo de liofilización. Todas las materias primas utilizadas, el material de envase y las condiciones de los locales de trabajo cumplieron con las especificaciones de calidad farmacéutica. El estudio realizado nos permitió seleccionar 2 formulaciones que mostraron características organolépticas similares y que contenían 49 y 107 mg de lactosa como excipiente, respectivamente.

Ambos ensayos se analizaron por la monografía de la BP 93,² encontrándose resultados satisfactorios en todos los casos, por lo que se continuó el estudio de estabilidad con aquella formulación que contenía sólo 49 mg de lactosa por bulbo, ya que resulta más económica.

La estabilidad de la formulación se comprobó en 3 ensayos de idéntica composición y con el mismo procedimiento tecnológico por el método de vida de estante en muestras almacenadas en refrigeración durante un período de 38 meses.

El método de análisis empleado es el que aparece reportado en la BP 93^{9,10} que mide la potencia biológica del medicamento utilizando conejos como animal de experimentación, por lo que constituye un método específico y selectivo.

También se estudió en el tiempo el comportamiento del pH y de las características organolépticas; además se estudió la estabilidad de las soluciones reconstituidas durante 24 h almacenando éstas a temperatura ambiente y en refrigeración.

Se realizó un estudio de escalado, haciendo producciones en número ascendente hasta lograr la capacidad completa del equipo de liofilización propuesto para la generalización; se evaluaron algunos aspectos del procedimiento tecnológico y el comportamiento del producto.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los resultados iniciales en los ensayos realizados, los cuales cumplen con los parámetros establecidos por la BP 93.

En la tabla 2 se detallan las potencias biológicas de los 3 lotes estudiados en los

TABLA 1. Resultados obtenidos en los 3 ensayos realizados

Ensayo	284	329	330	Límites
Descripción	Responde	Responde	Responde	Matriz liofilizada blanca o casi blanca
Identificación	Responde	Responde	Responde	Forma precipitado copioso de óxido de cobre cuando se calienta con solución de tartrato de cobre y potasio
Absorción de la luz	0,673	0,614	0,685	De 0,634 a 0,833
Agua	2,2	2,5	0,4	No más de 7,5 %
pH	3,7	3,3	3,1	De 2,5 a 4,0
Pirógenos	Responde	Responde	Responde	
Esterilidad	Responde	Responde	Responde	
Valoración biológica	95,4	95,0	101,4	De 80 a 125 % de la cantidad declarada

diferentes tiempos; los valores se encuentran dentro de los límites establecidos al igual que los límites de confianza.

El comportamiento físico-químico del producto se resume en la tabla 3. Los resultados reportados en las tablas 2 y 3, nos permiten inferir que el producto presenta buena estabilidad.

Los resultados obtenidos en el producto reconstituido se muestran en la tabla 4. Los 3 ensayos estudiados mantienen sus características organolépticas y el pH dentro de los límites establecidos en el período estudiado. Como en el método de valoración se administra la solución reconstituida a los animales durante 2 d consecutivos y no se

TABLA 2. Estabilidad de la potencia biológica de los ensayos estudiados

Ensayo	Tiempo (meses)	Valores de potencia		Límites de potencia	
		Absoluta (%)	Relativa (%)	Absoluta (%)	Relativa (%)
284	0	0,95	95,0	0,78-1,15	78,9-115,1
	6	1,00	100,0	0,79-1,27	79,1-127,1
	12	0,99	99,0	0,64-1,55	64,6-155,8
329	0	0,93	93,0	0,64-1,34	64,7-134,3
	6	1,03	103,0	0,90-1,17	90,6-117,9
	12	0,95	95,0	0,83-1,08	83,1-108,4
	38	0,80	84,7	0,70-1,0	74,9-95,9
330	0	1,01	101,4	0,87-1,17	87,4-117,7
	6	0,80	80,0	0,67-0,93	67,9-93,4
	12	0,80	80,0	0,65-0,95	65,6-95,4
	38	1,20	118,6	0,90-1,50	91,1-154,5

TABLA 3. Comportamiento físico-químico del producto en el tiempo

Ensayo	284		329		330	
	Inicial	12 meses	Inicial	38 meses	Inicial	38 meses
pH	3,7	3,6	3,3	3,3	3,1	3,2
Aspecto organoléptico	Matriz liofilizada, blanca, e inodora					
Reconstitución	Fácil, brindando una solución transparente y libre de partículas	Fácil, brindando una solución transparente y libre de partículas	Fácil, brindando una solución transparente y libre de partículas	Fácil, brindando una solución transparente y libre de partículas	Fácil, brindando una solución transparente y libre de partículas	Fácil, brindando una solución transparente y libre de partículas

TABLA 4. Comportamiento de la solución reconstituida

Ensayo	Inicial		2-8°C		A las 24 horas Temperatura	
	Características organolépticas	pH	Características organolépticas	pH	Características organolépticas	pH
					30°C	
324	Solución transparente incolora y libre de partículas	3,7	Solución transparente incolora y libre de partículas	3,7	Solución transparente incolora y libre de partículas	3,6
329	Solución transparente incolora y libre de partículas	3,3	Solución transparente incolora y libre de partículas	3,4	Solución transparente incolora y libre de partículas	3,5
330	Solución transparente incolora y libre de partículas	3,1	Solución transparente incolora y libre de partículas	3,3	Solución transparente incolora y libre de partículas	3,4

encontraron alteraciones en los niveles de glucosa esperados, se considera que el medicamento mantiene la potencia 24 h después de reconstituido.

El estudio de escalado nos permitió definir los parámetros tecnológicos en función de la calidad del producto en el equipo utilizado. La temperatura de correlación definida fue de -40 °C durante 2 h y sin tratamiento térmico en la etapa de secado primario.

DISCUSIÓN

En el estudio realizado se diseñó una formulación que cumple con los parámetros

físicos, químicos y biológicos requeridos, como son, la apariencia, la reconstitución, el pH y la potencia biológica.

Las condiciones de liofilización en cuanto a los parámetros que rigen el ciclo para las 3 etapas del proceso (congelación, secado primario y secado secundario), fueron definidas teniendo en cuenta el aspecto final del producto y su estabilidad física y biológica.

Se logró establecer un procedimiento tecnológico que permitió alcanzar niveles óptimos en la productividad sin afectar las propiedades del producto, logrando que éste sea escalable a niveles de producción industrial.

SUMMARY

The design of a formulation of injectable glucagon was made aimed at substituting the import of a similar commercial product. A physical, chemical and biologically stable product was obtained that fulfills the requirements of BP 93 stored during 3 years at refrigeration temperature.

Subject headings: GLUCAGON; CHEMISTRY, PHARMACEUTICAL; DRUG STABILITY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The United States Pharmacopoeia. The National Formulary. 22 ed. Rockville: The United State Pharmacopoeial Convention, Inc;1990:607-8.
2. Delgado JN. Amino acids, proteins, enzymes and hormones with proteinlike structure. En Wilson CD, Gisvold D, Doerge RF. Text book of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. Philadelphia:J.B. Lippincott;1977:843.
3. Goodman AG, Goodman LS, Roll TW. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1989:1431.
4. The Merck Index. 11 ed. Rahway, New Jersey: Merck and Co., Inc;1989:297.
5. Remington's Pharmaceutical Sciences. 18 ed. Philadelphia:Collage of Pharmacy and Science;1990: 486-972.
6. Osol A, Pratt R, Altschule MD. The United States Dispensatory and Physicians' Pharmacology. 27ed. Philadelphia:Lippincott JB;1975:558.
7. American Hospital Formulary Service. Drug Information 86. American Society of Hospital Pharmacists, Inc. USA:Staff;1986:1594.
8. Glucagón Novo. Información Técnica 1982(plegable).
9. British Pharmacopoeia. Vol II. Appendix XLV. London: Lonn Her Majestic's Stationary Office;1993:A 130.
10. British Pharmacopoeia. Vol II. Appendix XIV. London: Lonn Her Majestic's Stationary Office;1988:A 163.

Recibido: 30 de abril de 1999. Recibido: 28 de mayo de 1999.

Lic. *Martha Gómez Carril*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. 19 de mayo No. 13 esquina a Amézaga, municipio Plaza de La Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.