

Desarrollo tecnológico de dexametasona 0,1 %, colirio

Technologic development of 0.1 % eyedrops dexamethasone

Anna Karelia Collado Coello^I; Iván Gastón Morales Lacarrerre^{II}; Martha Gómez Carril^{III}; Dunia Cazanave Guarnaluce^{IV}; Addis Bellma Menéndez^V; Odalys Achón Tula^{VI}

^IMáster en Tecnología y Control de Medicamentos. Investigadora Agregada. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. La Habana, Cuba.

^{II}Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Agregado. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. La Habana, Cuba.

^{III}Máster en Tecnología y Control de Medicamentos. Investigadora Auxiliar. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. La Habana, Cuba.

^{IV}Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigadora Aspirante. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. La Habana, Cuba.

^VMáster en Farmacología. Investigadora Agregada. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. La Habana, Cuba.

^{VI}Técnico A en Producción, Organización y Control de Medicamentos. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se presenta el desarrollo tecnológico de una formulación de dexametasona 0,1 % colirio, en el cual se realizó un estudio de preestabilidad empleando diferentes variantes tecnológicas, donde fue seleccionada la de mayor estabilidad físico-química. A partir de la variante seleccionada se elaboraron los lotes pilotos; la estabilidad de estos fue estudiada durante 24 meses en condiciones aceleradas de almacenamiento y por vida de estante en condiciones ambientales. Los resultados obtenidos al término del estudio demostraron las ventajas de la protección al envase de la luz para la obtención de una formulación de colirio de dexametasona estable desde el punto de vista físico, químico y microbiológico, envasado en frasco plástico opaco de polietileno de baja densidad con tapa perforante de polipropileno de alta densidad. Se demostró la factibilidad tecnológica de esta formulación a escala industrial, y se obtuvo un colirio con buenas propiedades tecnológicas que cumpliera con todas las especificaciones que se exigen para el producto a nivel internacional.

Palabras clave: Dexametasona, estabilidad, potencial ocular.

ABSTRACT

Technological development of a eye drops 0,1 % dexamethasone formula is presented on which a pre-stability study was conducted using different technological variants including that with the greater physical-chemical stability. From the above mentioned variant three pilot batches and their stability was studied over 24 months under accelerated storage conditions and by shelf life under environmental conditions. The results obtained at the end of the study showed the advantages of container protection from the light to achieve stability of the eye- drops dexamethasone from the point of view physical, chemical and microbiologic, bottling in low density polyethylene opaque plastic flask with a high density polypropylene top. Technological feasibility of this formula at industrial scale was showed obtaining an eye drops with good technological properties fulfilling with all the specifications required for the product at international level.

Key words: Dexamethasone, stability, ocular potential.

INTRODUCCIÓN

La dexametasona sodio fosfato, es considerada el corticoide de elección para tratar el edema cerebral ya que es el que mejor penetra en el sistema nervioso central. Como glucocorticoide, la dexametasona es unas 20 veces más potente que la hidrocortisona y 5 a 7 veces más potente que la prednisona. Además es uno de los corticoides de acción más prolongada. Se presenta en el mercado en diversas formas farmacéuticas (cremas, aerosoles por inhalación, ungüentos oftálmicos, inyectables y colirios).

En oftalmología, la dexametasona es utilizada en el tratamiento tópico de infecciones del polo anterior del ojo con componente inflamatorio causadas por gérmenes sensibles a la gentamicina.¹⁻³ Además, en afecciones de conjuntivitis y blefaroconjuntivitis infecciosas y alérgicas, queratitis (superficial, profunda, flictenular, esclerosante y del acné rosáceo) así como en la escleritis y episcleritis.⁴

Tomando en consideración las dificultades que Cuba presenta para la adquisición de este producto en el mercado internacional, por ser un producto de gran demanda y alto precio, así como la necesidad de contar con él para el tratamiento de los enfermos que se amparan con el Programa de la Operación Milagros, el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM) se dio a la tarea de desarrollar una formulación de dexametasona 0,1 % colirio, que cumpliera con las Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

MÉTODOS

Análisis del ingrediente farmacéutico activo

A la dexametasona sodio fosfato empleada para las investigaciones, se le realizaron los ensayos analíticos utilizando la técnica desarrollada y validada en el CIDEM, y se evaluaron los parámetros que se mencionan a continuación: descripción, solubilidad, identificación, valoración y pH.

Desarrollo de la formulación

Se realizó primariamente, la determinación teórica de la isotonicidad, utilizando el método de los miliosmoles L⁻¹ (mosmoles)⁵ y la selección del envase primario adecuado, con el objeto de proporcionarle la mayor estabilidad al principio activo en el tiempo. Posteriormente se prepararon 5 variantes tecnológicas, variando convenientemente las cantidades de excipientes y manteniendo la del principio activo, para lo que se tuvo en cuenta la composición de la formulación líder Tobra oftal de España, con el objetivo de seleccionar la de mejor estabilidad en 3 meses de observancia y seguimiento. Con la variante de mejores resultados, se elaboró un ensayo adicional, para comprobar el comportamiento del procedimiento de elaboración concebido y el valor de pH previamente determinado en concordancia con lo que estipula la USP 30 y el sistema *buffer* seleccionado. A este ensayo se le realizaron pruebas de irritabilidad oftálmica, análisis químico y se observaron sus características organolépticas en un periodo de 3 meses, antes de proceder a la elaboración de los 3 lotes para comenzar el estudio de estabilidad.

Con la formulación seleccionada se elaboraron los lotes de estabilidad, y se realizó un estudio de estabilidad acelerada por 18 meses donde se estudiaron parámetros como: incidencia de la luz, pH y la estabilidad en vida de estante durante 24 meses. Adicionalmente, se hizo un estudio de frasco en uso para tener una idea de la efectividad del preservativo antimicrobiano y del comportamiento del producto frente a las condiciones del ambiente externo una vez abierto.

Escalado piloto

Los lotes a escala piloto fueron elaborados con la formulación que presentó mejor estabilidad fisico-química, empleando el equipamiento con una capacidad de alrededor del 10 % de la existente a nivel industrial.

Se identificaron los puntos críticos del proceso, se fijaron los parámetros tecnológicos en cada una de las etapas y se establecieron los controles del proceso en función de las características del producto y de lo establecido para este tipo de forma farmacéutica.

Control de la calidad del producto terminado

Se evaluaron los parámetros establecidos, por el fabricante, en las especificaciones de calidad del producto terminado, entre los que se pueden citar: características organolépticas, identificación, pH, valoración, contenido de preservo, producto de degradación, esterilidad, con el objetivo de determinar si el producto cumplía con las especificaciones de calidad establecidas y emplearlo en los estudios de estabilidad.

El método analítico empleado por cromatografía líquida de alta resolución, en la identificación y en la valoración del principio activo en el producto terminado, aplicable al control de la calidad y al estudio de estabilidad, fue desarrollado y validado en el CIDEM, porque no existen reportes para la cuantificación de dexametasona en el producto terminado, el que resultó ser lineal, específico, preciso

y exacto en el rango de concentraciones estudiados, según la categoría I de medicamentos, establecida por el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED).⁶

Estudio de estabilidad

El presente estudio se realizó por el método de estabilidad acelerada y de vida de estante. Se emplearon muestras de 3 lotes industriales, identificados como: 01, 02 y 03, envasados en frascos goteros plásticos de polietileno de baja densidad por 5 mL, opacos por tener master batch para la protección de la luz (conformados, dosificados y sellados en la máquina Bottelpack, con tapas perforantes de polipropileno de alta densidad, prefabricadas).

En el estudio de estabilidad acelerada, se almacenaron las muestras de los lotes estudiados a temperatura de 40 ± 2 °C y se analizaron, al mes, a los 3, 6, 9, 12 y 18 meses; se evaluaron en el estudio, el comportamiento de las características organolépticas, el pH, la valoración del principio activo y los productos de degradación.

En el estudio de estabilidad por vida de estante, los lotes estudiados se almacenaron a temperatura ambiente (30 ± 2 °C), protegidos de la luz, y se valoraron al inicio, a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses; se evaluaron en el estudio el comportamiento de las características organolépticas, el pH, la valoración del principio activo, el contenido de preservo, los productos de degradación y la esterilidad. Se realizaron las pruebas de efectividad del preservo empleado en la formulación, al inicio y al final de estudio, con el objetivo de demostrar su fortaleza ante los microorganismos.

Teniendo en cuenta que el producto terminado se presenta en envases multidosis, se realizó el estudio de estabilidad de frasco en uso, se estudió un lote por 7 días almacenado a temperatura ambiente (30 °C).⁷

RESULTADOS

Análisis de la materia prima

La dexametasona sodio fosfato cumplió con las especificaciones establecidas en la Farmacopea Americana (USP, 30); se analizaron las sustancias auxiliares con que se preparó la formulación, las cuales cumplieron con los límites de calidad farmacéutica requerida.

Desarrollo de la formulación

De las 5 formulaciones ensayadas con el objetivo de escoger la variante más estable, en el periodo de análisis de las características físico-químicas y tecnológicas, resultó ser la de mejores resultados, la variante 5, tal y como se muestra en el cuadro.

Cuadro. Composición cualitativa de las variantes tecnológicas ensayadas

Materias primas	I	II	III	IV	V
Dexametasona sodio fosfato equivalente a 1 mg de dexametasona fosfato/mL	x	x	x	x	x
Tri sódico citrato·2H ₂ O	x	-	x	-	x
Sodio fosfato monobásico·2H ₂ O	x	-	-	-	x
Sodio fosfato dibásico anhidro	x	x	x	x	x
Benzalconio cloruro	-	-	-	x	x
Disódico edetato·2H ₂	x	x	x	x	x
Polisorbato 80	x	x	x	x	x
Sódio metabisulfito	x	x	x	-	x
Agua para inyección csp	x	x	x	x	x

Con la composición de la variante seleccionada se realizó un ensayo tecnológico, del cual resultó que el ensayo de irritabilidad oftálmica tenía un índice irritabilidad de 3,33, clasificado como no irritante, según la OECD y la Norma 450. El resultado del análisis químico fue de 99,35 % con un pH de 6,9. Se observaron las características organolépticas de la preparación por un periodo de 2 meses, las cuales permanecieron invariables en el tiempo, por lo que se propuso la formulación para elaborar, en el Laboratorio Farmacéutico "Julio Trigo", siguiendo el método de fabricación propuesto en la [figura](#). Se elaboraron los 3 lotes de 10 L cada uno para continuar el diseño de formulación con los estudios de estabilidad.

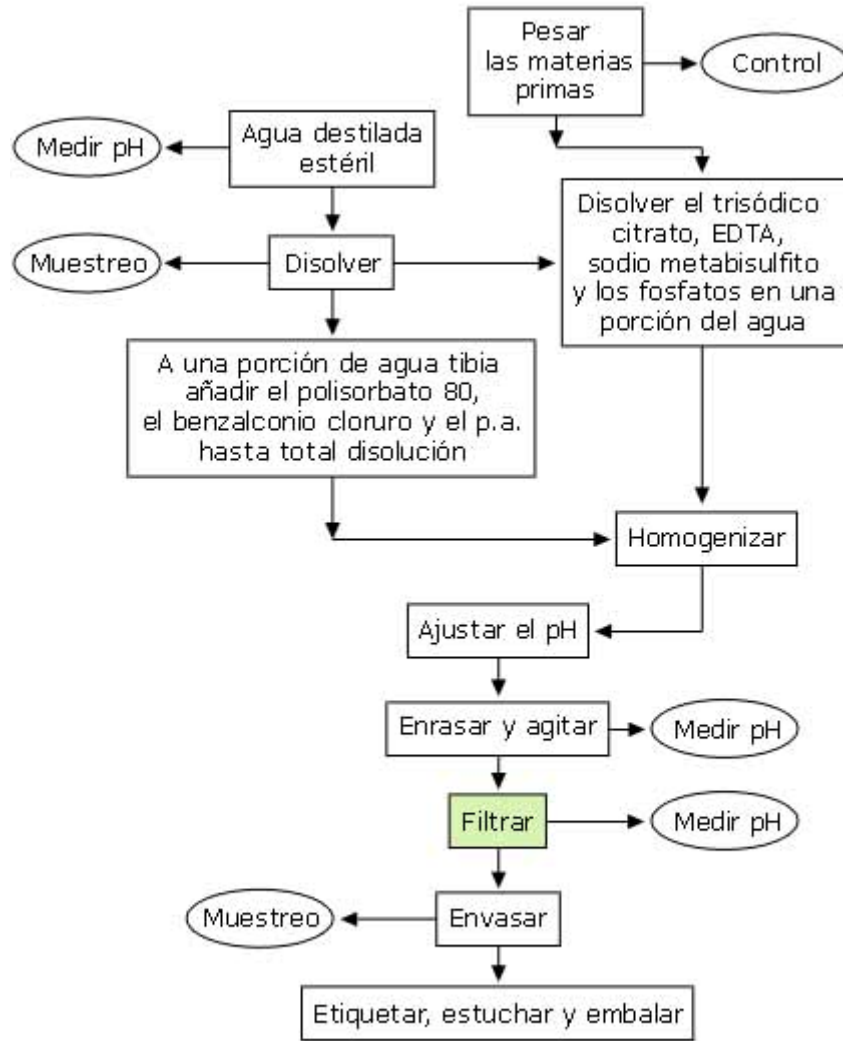


Fig. 1. Flujo del proceso de producción.

Escalado piloto

El colirio envasado en frasco plástico con master Batch, de baja densidad elaborado en el escalado piloto, presentó adecuadas propiedades físico-químicas y tecnológicas. El control de la calidad del producto terminado, en el caso de los 3 lotes elaborados mostró que se encontraban dentro de los límites establecidos.

Estudio de estabilidad

Los resultados del estudio de estabilidad acelerada a 40 °C, correspondientes a los lotes 01, 02 y 03 ([tabla 1](#)), demostraron que el producto terminado no presentó variaciones en condiciones drásticas de almacenamiento.

Tabla 1. Resultados del estudio de estabilidad acelerada ($40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$)

Ensayos	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Descripción	Responde	Responde	Responde	Responde
pH	6,8	6,9	6,8	6,8
Valoración	101,2 %	100,9 %	101,3 %	99,1 %
Producto de degradación	nd	nd	nd	nd
Descripción	Responde	Responde	Responde	Responde
pH	6,8	6,8	6,8	6,8
Valoración	108,1 %	108,8 %	107,6 %	107,1 %
Producto de degradación	nd	nd	nd	nd
Descripción	Responde	Responde	Responde	Responde
pH	6,8	6,8	6,8	6,9
Valoración	109,1 %	108,9 %	108,1 %	108,5 %
Producto de degradación	nd	nd	nd	nd

Nd: no detectable.

En los resultados del estudio de vida de estante, al inicio, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses ([tabla 2](#)), se observó que el producto terminado cumple con las especificaciones de calidad durante el estudio. Se realizaron además las pruebas de efectividad de preservo, al inicio y al final de estudio, y se demostró que el preservo empleado fue el idóneo.

Tabla 2. Resultados del estudio de estabilidad por vida de estante de los lotes en estudio ($30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$)

Parámetros evaluados	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Lote 2701							
Descripción	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde
pH	6,8	6,9	6,8	6,8	6,9	7,1	7,08
Valoración (%)	101,2 %	100,9 %	101,3 %	99,1 %	101,1 %	100,3 %	98,5 %
C. microb.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido de preservo	91,2 %	-	-	-	90,0 %	-	90,1 %
Productos de degradación	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lote 2702							
Descripción	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde
pH	6,8	6,8	6,8	6,8	6,9	7,2	7,17
Valoración (%)	108,1 %	108,8 %	107,6 %	107,1 %	107,9 %	105,2 %	104,3 %
C. microb.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Contenido de preservo	92,6 %	-	-	-	90,2 %	-	90,1 %
Productos de degradación	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lote 2703							
Descripción	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde
pH	6,8	6,8	6,8	6,9	6,9	7,2	7,19
Valoración (%)	109,1 %	108,9 %	108,1 %	108,5 %	108,3 %	107,3 %	106,5 %
C. microb.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido de preservo	91,4 %	-	-	-	90,7 %	-	91,3 %
Productos de degradación	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

Nd: no detectable

Los resultados del estudio de frasco en uso ([tabla 3](#)), demostraron que el producto se mantiene estable durante su uso.

Tabla 3. Resultados del estudio de estabilidad de frasco en uso

Parámetros	Inicial	3 días	7 días
Características organolépticas	Responde	Responde	Responde
pH	6,8	6,8	6,8
Valoración	109,1 %	108,8 %	106,0 %
Esterilidad	Responde	-	Responde
Producto de degradación	Inapreciable	Inapreciable	Inapreciable

La esterilidad se realizó por el método general de filtración por membrana reportado en la USP 30, 2007.

DISCUSIÓN

Análisis de la materia prima

Los resultados de los ensayos que se realizaron a la materia prima de dexametasona sodio fosfato, demuestran que se encuentra aprobada para su uso en la formulación porque todos los resultados de los ensayos realizados se encuentran dentro de los límites establecidos.

Todas las sustancias auxiliares empleadas en la formulación fueron analizadas cumpliendo con la calidad requerida para su uso en formulaciones farmacéuticas.

Desarrollo de la formulación

Tanto las características organolépticas de la preparación propuesta, así como el pH de estas se comportaron de acuerdo con lo esperado, no presentaron variaciones significativas y estuvieron en concordancia con los requerimientos que plantea la USP, 30. La irritabilidad oftálmica y el análisis químico del ensayo mostraron resultados satisfactorios, no irritantes para las estructuras oculares de los ratones sometidos al tratamiento.

Se corroboró además la efectiva protección del envase propuesto contra la incidencia de la luz, ya que como se presenta en el estudio de estabilidad, se mantuvieron inalterables las valoraciones de todos los lotes en el periodo estudiado.

Control de la calidad del producto terminado

Los 3 lotes del producto terminado evaluados cumplen con la calidad requerida porque todos los resultados obtenidos se encuentran dentro de los límites establecidos en las especificaciones de calidad del colirio de dexametasona 0,1 %; se demostró que los lotes analizados podían emplearse para realizar los estudios de estabilidad correspondientes.

Estudio de estabilidad

Los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad acelerado, se encuentran dentro de los límites establecidos. No se observan cambios significativos en las características organolépticas, ni en el pH, ni en la valoración de las muestras estudiadas; se demostró que las condiciones drásticas no afectaron la estabilidad química ni física del producto terminado. Es importante señalar que resulta efectiva la protección del envase propuesto contra la incidencia de la luz, ya que los 3 lotes estudiados mantuvieron casi inalterables la valoración del principio activo ([tabla 2](#)) y según se observó, durante la validación del método analítico, la incidencia directa de la luz solar, en un periodo de 6 h, degrada al fármaco, y el método para su cuantificación es capaz de detectarlo, encontrándose que en las condiciones establecidas (temperatura controlada 40 °C y 7 % de humedad relativa) se mantiene la estabilidad del producto, ya que el tratamiento no alteró su calidad final, y se mantienen las características organolépticas, pH y valoración dentro de los límites establecidos en las especificaciones de calidad.

Los resultados del estudio de estabilidad por vida de estante, demuestran que en el producto terminado los parámetros evaluados de las características organolépticas, el pH y la valoración se encuentran dentro de los límites de las especificaciones de calidad. Los resultados correspondientes al conteo microbiológico están dentro de los límites establecidos, en ausencia de microorganismos patógenos, a diferentes intervalos de tiempo, durante el período analizado; lo que corresponde con los resultados observados para el contenido de preservo (cloruro de benzalconio), que mantiene su cuantía en el tiempo. El estudio de efectividad de preservo realizado al inicio y al finalizar el estudio demostró que el preservo empleado en la formulación es efectivo y evita la contaminación microbiana de esta, al igual que impide la proliferación microbiana y es capaz de preservar la formulación desarrollada.

Los resultados obtenidos en el estudio de frasco en uso, se encuentran dentro de los límites establecidos para el producto terminado; se demuestra que el medicamento se

mantiene estable durante su uso por los pacientes que lo necesitan en su tratamiento, almacenándose a temperatura ambiente.

Por lo que se puede concluir que dicha formulación mantuvo los índices de calidad estudiados estables y dentro de los límites establecidos, y por ello es que se propone una fecha de vencimiento de 24 meses, envasada en frascos plásticos de polietileno de baja densidad elaborados *in situ* por la maquina Bottel Pack de 5,0 mL de volumen teórico, con master Bach y almacenada a temperatura ambiente (30 ± 2 °C), protegida de la luz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pharmacopeia Japanesse. 15 ed. Tokyo: Ministry of Health and Welfare; 2006.
2. Real Farmacopea Española. [CD-ROM]. Vol. I y II. 3ra ed. Madrid: Imprenta Nacional del Boletín Nacional del Estado-Área de Edición Electrónica; 2005.
3. British Pharmacopoeia. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical substances. Phosphate Dexamethasone. London: Council of Europe; 2007.
4. Voigt R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Zaragoza: Editorial Acribia; 1979.
5. Regulación No. 16-2000. Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. La Habana: Centro Estatal para el Control de Medicamentos; 2000.
6. Regulación No. 23-2000. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. La Habana: Centro Estatal para el Control de Medicamentos; 2000.
7. García G, Palacios M, Gazapo R, Pérez L. Elaboración de una metodología para la evaluación de la irritabilidad oftálmica y validación con diferentes métodos. Rev Cubana Farm. 1988; 32(1):22:5.

Recibido: 30 de noviembre de 2010.

Aprobado: 9 de enero de 2011.

MSc. *Anna Karelia Collado Coello*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave. 26 No. 1 605 entre Boyeros y Puentes Grandes. CP 10 600. Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba.