

Desarrollo tecnológico de una formulación de diclofenaco de sodio 0,1 % para administración oftálmica

Technological development of a 0.1 % sodium diclophenac formulation for ophthalmological use

MSc. Ania González Cortezón, I MSc. Caridad Margarita García Peña, I Lic. Diana Pereda Rodríguez, II MSc. Addis Bellma Menéndez, I MSc. Alicia Lagarto Parra, I Téc. Yanet Montes de Oca Portol

I Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana, Cuba.

II Centro Estatal para el Control de los Medicamentos. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el diclofenaco de sodio es un derivado del ácido fenilacético que pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos con propiedades antirreumáticas, antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas pronunciadas. Al nivel ocular se indica para el tratamiento de conjuntivitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales, y en el de inflamación de la córnea y la conjuntiva por traumatismos. Además, es empleado en la inflamación subsecuente a la cirugía de cataratas y para inhibir la miosis intraoperativa y el edema macular cistoide posoperativo.

Objetivo: diseñar una formulación de diclofenaco de sodio 0,1 % colirio, que cumpla con los índices de control de calidad para esta forma farmacéutica y que proporcione el efecto terapéutico deseado.

Métodos: se realizaron cinco ensayos tecnológicos en los que se ajustó el pH y la isotonicidad de la formulación según las exigencias de un preparado oftálmico. La isotonicidad se ajustó con ácido bórico y el pH de máxima estabilidad se logró empleando la trometamina.

Resultados: el desarrollo tecnológico de la formulación resultó satisfactorio, y se obtuvo un producto que cumplió con todas las especificaciones descritas en la técnica desarrollada por el fabricante para el control de la calidad del producto. La preparación mantuvo sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas inalterables por un período de 12 meses, almacenada a una temperatura controlada por debajo de 25 °C.

Conclusiones: la formulación de un medicamento obtenida en forma de colirio, que contiene diclofenaco de sodio como principio activo, empleado en diferentes afecciones al nivel ocular, cumple con todas las especificaciones de calidad para este tipo de forma farmacéutica, lo cual puede aumentar el arsenal terapéutico de Cuba.

Palabras clave: diseño de formulación, estabilidad, colirio, diclofenaco de sodio.

ABSTRACT

Introduction: Sodium diclophenac derives from the phenylacetic acid belonging to the non-steroid anti-inflammatories that have notable anti-rheumatic, anti-inflammatory, analgesic and antipyretic properties. It is prescribed to treat conjunctivitis, keratoconjunctivitis, corneal ulcers, corneal and conjunctival inflammation due to traumas. Additionally, it is used in reducing inflammation after the cataract surgery and in inhibiting the intraoperative myosis and the postoperative cystoid macular edema.

Objective: to design a formulation of 0.1 % sodium diclophenac eye drops that meets the quality control parameters for this pharmaceutical form and that provides the desired therapeutic effect.

Methods: five technological assays were conducted to adjust for the pH and the isotonicity of the formulation as required for an ophthalmologic preparation. Isotonicity was adjusted with boric acid, and Trometamin served to obtain highly stable pH.

Results: the technological development of the formulation was satisfactory. There was obtained a product that met all the specifications described in the manufacturer's technique for the quality control. The physical, chemical and microbiological properties of the preparation remained unchanged for 12 months under storage conditions below 25 °C.

Conclusions: the eye drop formulation, with sodium diclophenac as active principle, meets all the quality specifications for this pharmaceutical form to treat various eye diseases. This might broadens the therapeutic options in Cuba.

Key words: formulation design, stability, eye drops, sodium diclophenac.

INTRODUCCIÓN

Los colirios constituyen la principal forma farmacéutica destinada a la vía de administración oftálmica. El desarrollo, en la actualidad, de nuevas formas de dosificación, permite disponer por esta vía de una amplia gama de preparados.¹

El diclofenaco de sodio es un derivado del ácido fenilacético que pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos con propiedades antirreumáticas, antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas pronunciadas. A nivel ocular se indica para el tratamiento de conjuntivitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales y en el de inflamación de la córnea y la conjuntiva debidas a traumatismos. Además, es

empleado en la inflamación subsecuente a la cirugía de cataratas y para inhibir la miosis intraoperativa y el edema macular cistoide posoperativo.^{2,3}

La inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas y otros prostanoides es fundamental en su mecanismo de acción, mediante la inhibición competitiva y reversible de la enzima ciclooxigenasa, lo que produce una disminución de la formación de los precursores de las prostaglandinas y los tromboxanos del ácido araquidónico.

Como analgésico puede bloquear la generación del impulso del dolor por la vía de una acción periférica que puede involucrar la reducción de la actividad de las prostaglandinas, y posiblemente la inhibición de la síntesis o la acción de otras sustancias que sintetizan receptores por simulación química o mecánica.

Como antiinflamatorio no esteroideo, el mecanismo exacto no ha sido determinado, por lo que puede actuar periféricamente en los tejidos inflamados, probablemente por reducción de la actividad de las prostaglandinas en esos tejidos y posiblemente por inhibición de la síntesis y la acción de otros mediadores locales de la respuesta inflamatoria. La inhibición de la liberación y la acción de enzimas liposomales, y las acciones de otros procesos celulares e inmunológicos en tejido mesenquimatoso y conectivo puede estar involucrado.^{4,5}

Con vistas a eliminar la sustitución de importaciones de este producto, se propuso diseñar una solución para uso oftálmico de diclofenaco de sodio, similar a la que se comercializa a nivel mundial, a una concentración de 0,1 % del principio activo, que cumpliera con todos los requerimientos de esta forma farmacéutica y que proporcionara el efecto terapéutico deseado.

MÉTODOS

Desarrollo tecnológico

La materia prima activa, así como los excipientes utilizados, se analizaron por las técnicas oficiales correspondientes, (USP 30), para comprobar la concordancia con los requisitos exigidos para cada uno de ellos.⁶

En el desarrollo tecnológico de la formulación, se empleó diclofenaco de sodio como materia prima, correspondiente al lote DS/0801/018, procedente de China, valorada previamente en los laboratorios del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), según las especificaciones de calidad informadas en la USP 30.

Todos los reactivos empleados fueron de calidad para análisis y los equipos y cristalería de laboratorio se encontraban debidamente certificados.

Para el envase se utilizaron frascos de polietileno de baja densidad con master bash, de 5mL de capacidad, fabricados in situ por la llenadora Bottel Pack, con tapa de polietileno de alta densidad y sello de inviolabilidad, que igualmente fueron analizados para comprobar que cumplieran con los requisitos establecidos para su uso farmacéutico.

Se realizaron cinco ensayos tecnológicos en los que se ajustó el pH y la isotonicidad de la formulación según las exigencias de un preparado oftálmico. La isotonicidad se ajustó con ácido bórico y el pH de máxima estabilidad se logró empleando la trometamina.

Una vez definidas la composición y tecnologías más idóneas, se procedió a evaluar el medio de filtración utilizado, compatible con los diferentes componentes de la formulación. Se colocaron membranas de nitrato de celulosa, acetato de celulosa y celulosa regenerada, de 47 mm de diámetro, en placas Petri y se cubrieron con la solución, manteniéndolas en contacto durante 24 h. Transcurrido este tiempo se realizó un análisis microscópico y macroscópico de las membranas.

A la formulación propuesta, se le evaluó la influencia de la incidencia de la luz una vez envasado el producto. Con este fin se tomaron muestras que fueron sometidas a la acción directa de la luz solar y el resto se colocaron en sus envases secundarios debidamente protegidos. Las muestras fueron analizadas recién elaboradas y decursado 1 año.

Una vez propuesta la formulación, con los diferentes parámetros de trabajo establecidos, se procedió a la elaboración de tres lotes a escala piloto de 10 000 mL de volumen total cada uno, identificados con los números 7001, 7002 y 7003, para realizar los estudios de estabilidad del producto final, y definir sus condiciones de almacenamiento.

Desarrollo y validación de la técnica de análisis para el control de la calidad y estudio de estabilidad del producto terminado

Se desarrolló una técnica de análisis por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) para la cuantificación del principio activo en el producto terminado. Se definieron las especificaciones de calidad del medicamento, que consistieron en la determinación de las características organolépticas, determinación de pH, volumen de solución por unidad, contenido de principio activo, esterilidad y contenido de cloruro de benzalconio. La validación fue realizada de acuerdo con la categoría I (USP 30) de Medicamentos y la Regulación 41-2007 del Centro Estatal para el Control de los Medicamentos (CECMED), evaluándose los parámetros según esta categoría de ensayos. El control de la calidad del producto terminado se realizó por CLAR, empleando para el análisis dicha técnica.

Estudio de estabilidad

Se realizó el análisis físico-químico a las muestras de los tres lotes por el método de vida de estante y acelerado.

El estudio de estabilidad acelerada se realizó según los requerimientos de los estudios de estabilidad establecidos por el CECMED. Los análisis fueron efectuados a 40 °C y 75 % de humedad relativa, analizándose al inicio y a los 1, 2, 3 y 6 meses de fabricado el producto.

El estudio de estabilidad por vida de estante se realizó según las regulaciones de los estudios de estabilidad establecidos por el CECMED. Se llevó a cabo almacenando la muestra a temperatura entre 15 y 25 °C y la frecuencia de análisis fue realizada al inicio, 2, 3, 6 y 12 meses de fabricado el producto.

Se realizaron, además, el estudio microbiológico y de efectividad de preservativos antimicrobianos, recién elaborado el medicamento y a los 6 y 12 meses de comenzado el estudio, a los tres lotes de prueba.⁷

Determinación de la irritabilidad oftálmica

Este método se basa en la determinación del potencial irritante ocular de la formulación de diclofenaco colirio.

Para el estudio se emplearon conejos de laboratorio machos, albinos, de raza Nueva Zelanda, de masa corporal comprendida entre 1,8 y 2,0 kg, procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), los cuales fueron mantenidos durante el ensayo en sala de temperatura controlada de $22,0 \pm 2,0$ °C y ciclo luz-oscuridad 12/12 h. La alimentación consistió en dieta estándar para conejos CMO 1400, proveniente del CENPALAB y agua acidulada a libre demanda.

El ensayo se llevó a cabo según la norma No. 405 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD).⁸

Registro sanitario del producto

Con toda la información recopilada, se confeccionó y entregó el Expediente Sanitario del producto a la Entidad Reguladora (CECMED).

Introducción industrial

La formulación y tecnología propuestas, fueron introducidas en los Laboratorios Farmacéuticos "Julio Trigo", utilizando para ello una tecnología de elaboración que se adaptó sin inversiones adicionales a las condiciones existentes en la industria cubana.

RESULTADOS

Se comprobó que todas las sustancias, así como el material de envase utilizado en el estudio realizado, cumplieron con los requerimientos correspondientes para considerarlos aptos para uso farmacéutico.

Los resultados del estudio de compatibilidad de la membrana, se presentan en la tabla 1.

En el estudio de la influencia de la luz del producto en su envase final, se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 2.

Se comprobó que con el contenido de preservativo utilizado en la formulación, este era capaz de preservar la formulación de contaminación microbiológica.

Tabla 1. Resultados en el estudio de los diferentes medios de filtración (0,2 µm de porosidad)

Soluciones	Parámetros evaluados			
	Responde	pH	Valoración (%)	Cumple
Solución sin filtrar	Responde	7,03	100,01	Cumple
Nitrato de celulosa	Responde	7,02	100,60	Cumple
Celulosa regenerada	Responde	7,03	100,02	Cumple
Acetato de celulosa	Responde	7,00	99,85	Cumple

Límites:

Características organolépticas: solución incolora o ligeramente amarilla, transparente, sin partículas en suspensión.

pH: 6,5-7,5. Valoración: 90,0-110,0 %.

Análisis de la membrana: membrana que no se afecta por ninguno de los componentes de la formulación. Se aprecia intacta tanto en el análisis macroscópico como microscópico.

Tabla 2. Resultados del estudio de influencia de la luz en el producto final

Factores ambientales	Recién elaboradas			Decursado 1 año		
	Características organolépticas	pH	Valoración (%)	Características organolépticas	pH	Valoración (%)
Muestras protegidas de la luz	Cumple	7,02	96,8	Cumple	7,01	96.4
Muestras sin proteger	Cumple	7,03	101,5	No cumple	7,65	-

Límites:

Características organolépticas: solución incolora, transparente, sin partículas en suspensión.

pH: 6,5-7,5. Valoración: 90,0-110,0 %.

La validación de la técnica de análisis para la determinación del principio activo mostró que esta es específica, precisa y que cumple con los criterios de linealidad y exactitud, por lo que pudo ser utilizada para el estudio de estabilidad del medicamento.

Muestras de los tres lotes elaborados con la formulación seleccionada en el estudio de preformulación, fueron sometidas a los ensayos descritos en la técnica de análisis desarrollada en la UCTB Tecnologías Complejas del CIDEM, incluyendo el ensayo de esterilidad. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Los estudios de estabilidad del producto se presentan en las tablas 4 y 5, lo que demuestran según los resultados, que la formulación propuesta mantiene todos los parámetros evaluados dentro de los límites establecidos y sin variación significativa entre los mismos durante el tiempo de estudio, por lo que se puede predecir 12 meses como fecha de vencimiento del producto. Similar comportamiento se encontró en el ensayo de esterilidad y contenido de cloruro de benzalconio.

Tabla 3. Resultados iniciales de los lotes en estudio

Índices	Lotes			Límites
	7001	7002	7003	
Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	Solución incolora o ligeramente amarilla, transparente, sin partículas en suspensión
Identificación	Cumple	Cumple	Cumple	El tiempo de retención de la muestra coincide con el tiempo de retención de la sustancia de referencia en $\pm 5,0$ %
Volumen por frasco	5,1 mL	5,2 mL	5,1 mL	No menor de 5,0 mL
pH	7,03	7,02	7,02	Entre 6,5-7,5
Valoración (%)	101,5	96,3	97,0	Entre 90,0-110,0 %
Contenido de preservo	97,8 %	99,2 %	96,7 %	90,0-110,0 %
Productos de degradación	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables	No debe observarse picos adicionales al del diclofenaco de sodio
Esterilidad	Cumple	Cumple	Cumple	Ausencia de crecimiento microbiano

Tabla 4. Resultados de los lotes en estudio de la estabilidad acelerada ($40,0 \pm 2,0$ °C)

Lotes	Ensayos	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
7001	Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	pH	7,02	7,17	6,92	6,65	6,86
	Valoración	95,5 %	93,9 %	92,8 %	92,0 %	90,7 %
	Productos de degradación	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables
7002	Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	pH	7,02	7,16	6,93	6,62	6,81
	Valoración	97,8 %	96,7 %	95,4 %	93,9 %	92,9 %
	Productos de degradación	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables
7003	Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	pH	7,01	7,17	6,94	6,61	6,91
	Valoración	98,2 %	97,1 %	96,0 %	94,5 %	93,5 %
	Productos de degradación	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables

Tabla 5. Resultados del estudio de estabilidad por vida de estante de los lotes en estudio (15-25 °C)

Lotes	Ensayos	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
7001	Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	pH	7,02	6,88	7,21	7,12	7,02
	Valoración	95,5 %	94,7 %	93,9 %	93,2 %	92,7 %
	Productos de degradación	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables
	Contenido de preservo	97,8 %	-	-	-	97,6 %
	Esterilidad	Cumple	-	-	-	Cumple
7002	Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	pH	7,02	6,78	7,14	7,08	7,24
	Valoración	97,8 %	97,0 %	95,3 %	94,7 %	94,1 %
	Productos de degradación	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables
	Contenido de preservo	99,2 %	-	-	-	98,4 %
	Esterilidad	Cumple	-	-	-	Cumple
7003	Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	pH	7,01	6,78	7,11	7,09	7,27
	Valoración	98,2 %	97,4 %	95,4 %	94,8 %	94,4 %
	Productos de degradación	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables	Inapreciables
	Contenido de preservo	96,7 %	-	-	-	96,9 %
	Esterilidad	Cumple	-	-	-	Cumple

Como resultado del estudio de irritabilidad oftálmica, se pudo comprobar que el colirio desarrollado, resulta no irritante sobre las estructuras oculares del conejo, de acuerdo a la evaluación realizada a los 3 lotes del producto.

Una vez concluidas todas las etapas, se confeccionó y entregó el expediente de registro del producto al CECMED, y se obtuvo el registro Sanitario de este, con número de inscripción M-08-135-S01.

La formulación y tecnología propuestas fueron introducidas a nivel industrial en la Empresa Laboratorio Farmacéutico "Julio Trigo", con resultados satisfactorios, lo que demuestra su factibilidad a esta escala.

DISCUSIÓN

En el estudio realizado para determinar la compatibilidad de los diferentes medios de filtración con la solución, se encontró que es factible el uso de cualquiera de los tipos de membranas ensayadas, lo que coincide con el catálogo del fabricante (Sartorius). Como puede observarse, el medio de filtración utilizado, no influye en los resultados al analizar el producto final, los cuales se comportaron todos de igual

manera que la muestra sin filtrar tomada como patrón. Además, en el análisis macroscópico y microscópico realizado a los medios filtrantes, no se observaron alteraciones en las estructuras de estos.

En la evaluación de la influencia de la luz, se pudo comprobar que esta tenía una marcada influencia en la calidad del producto en el tiempo, como se observa en los resultados expuestos, lo que evidencia la necesidad del uso del master bash para proteger la solución de la luz y evitar reacciones del tipo fotolíticas que degraden el producto.

Se comprobó que la preparación mantiene sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas inalterables por un período de 12 meses, almacenada a una temperatura entre 15 y 25 °C. Los resultados se sustentan en los análisis realizados, en los que se emplearon técnicas debidamente validadas y verificadas, que proporcionan una alta credibilidad a las conclusiones del presente trabajo.

Al analizar los resultados del estudio de estabilidad acelerada, se comprobó que en las condiciones establecidas para realizar el estudio de estabilidad acelerada se mantiene la estabilidad del producto, ya que el tratamiento no alteró su calidad, y se mantienen las características organolépticas, pH y valoración dentro de los límites establecidos en las especificaciones de calidad.

De los resultados del estudio de estabilidad por vida de estante, se puede concluir que el producto mantiene los parámetros que determinan su calidad en los 12 meses de estudio. Se puede observar que el preparado farmacéutico para cada uno de los lotes objeto de estudio, cumple con la prueba de esterilidad al inicio y decursado el tiempo, así como con la efectividad de preservio, lo cual se encuentra en total concordancia con la determinación del contenido de preservio (cloruro de benzalconio) en la formulación.

Como resultado del estudio de irritabilidad oftálmica, se pudo observar que el índice de irritación ocular obtenido para el producto en ensayo, se corresponde con una clasificación de no irritante. El producto produjo cambios muy leves en cornea que desaparecieron antes de las 48 h, lo cual avala el empleo de la formulación sobre las estructuras oculares.⁹

La formulación de un medicamento obtenida en forma de colirio, que contiene diclofenaco de sodio como principio activo, empleado en diferentes afecciones al nivel ocular, cumple con todas las especificaciones de calidad para este tipo de forma farmacéutica, lo cual puede aumentar el arsenal terapéutico de Cuba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trillo F. Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Luzan SA; 2000. p. 329-47; 675-717.
2. British Pharmacopoeia. London: Printed in the United Kinston by The Stationary Office; 2004. [Versión Electrónica].
3. Reynolds JEF. Martindale. The Complete Drug Reference. 36 ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p. 44-7.
4. The Merck Index. 13 ed. New Jersey: Merck; 2001. p. 486.

5. Rosenstein E. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 47 ed. México, DF: Ed. PLM, SA de CV; 2001.
6. The United States Pharmacopeial, USP 32. 30 ed. Rockville: Mack Printing; 2009. [Versión electrónica].
7. Regulación 41/07. Validación de métodos de analíticos. Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED). La Habana, 2007. Disponible en: http://www.cecmmed.sld.cu/Pages/Reg_EvalEL.htm
8. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Guideline for testing of chemical. Acute eye irritation/corrosion. No 405. Adopted 2002. Paris: OECD; 2002.
9. Rowe RC, Sheskly PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p. 68, 335-6.

Recibido: 5 de abril de 2012.

Aprobado: 2 de junio de 2012.

Ania González Cortezón. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave. 26 No. 1605 entre Boyeros y Puentes Grandes. CP 10600. Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Correo electrónico: ania.cortezon@infomed.sld.cu