

Enfoque basado en riesgo desde la etapa de desarrollo del producto succinilcolina infantil 100 mg

Risk-based approach from the development phase of 100mg infant succinylcholine product

MSc. Nancy Burguet Lago, Lic. José A. Trimiño Romero, Tec. Leonardo Alfonso Cortez, MSc. Danelys Cardoza Lobaina, Ing. Juan A. Muñoz Herrera

Unidad Empresarial de Base (UEB) Laboratorios LIORAD. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: en la actualidad las guías emitidas por la Agencia de Medicamentos y Alimentos, de los EU considera que los procesos fallan porque las fuentes no son debidamente identificadas, eliminadas o controladas y plantean un nuevo enfoque de Buenas Prácticas de Producción basado en riesgos.

Objetivo: aplicar un enfoque basado en riesgos en el aseguramiento de la calidad desde la etapa de desarrollo del producto succinilcolina 100 mg.

Métodos: se realizó una breve descripción del proceso mediante un diagrama de bloque, se empleó el Árbol de Fallas como herramienta para identificar las posibles fuentes de falla; la valoración de riesgos partiendo de la identificación de las posibles fuentes de fallos se ejecutó a través de un método matricial. Se identificó un orden de prioridad en la toma de acciones correctivas para eliminar o mitigar el riesgo de ocurrencia.

Resultados: el diagrama de bloque permitió tener un conocimiento sobre el proceso, lo que contribuyó de forma decisiva a un mejor ejercicio de la gestión de riesgos. El Árbol de Fallas resultó útil al revelar de forma gráfica las diferentes combinaciones de fallos e interrelaciones entre causa y efecto que pudieran dar lugar al evento tope indeseado. El método empleado para la valoración de riesgos permitió determinar las prioridades, siendo el tiempo extensivo de llenado (fuera de 2-8 °C) el componente crítico a considerar con especial atención; si se tiene en cuenta que la estabilidad de este producto se puede afectar a temperaturas superiores a estas, por lo que disponer de un plan de acciones correctivas acorde a los riesgos identificados permitirá la eliminación o mitigación de las mismas.

Conclusiones: la herramienta de gestión de riesgos permitió identificar desde la

etapa de desarrollo del producto succinilcolina 100 mg, las principales fuentes de fallas relacionadas con este proceso.

Palabras clave: succinilcolina, fuentes de falla, diagrama de bloque, valoración de riesgo, acciones correctivas.

ABSTRACT

Introduction: the guidelines presently issued by the Food and Drug Agency of the United States considers that processes fail because the sources are not duly identified, eliminated or controlled and submit a new approach of Good Manufacture Practice based on risks.

Objective: to apply a risk-based approach to the quality assurance from the development phase of the 100 mg succinylcoline product.

Methods: the process was briefly described through a block diagram with Failure Tree as a tool for identification of possible sources of failures; the risk assessment based on the detection of the possible sources of failures was made with the matrix method. An order of priority was given in the implementation of corrective actions to eliminate or mitigate the risk of occurrence.

Results: the block diagram allowed knowing the process, which contributed in a decisive way to a better application of risk management. The Failure Tree proved to be useful when showing in a graphical way the different failure combinations and interrelations between cause and effect that might give rise to the unwanted top event. The method for the risk assessment made it possible to determine priorities, being the long time of filling (not within 2 to 80C) the critical component to be specially considered if one takes into account that stability of the product may be affected by higher temperatures, therefore, a plan of corrective actions according to the identified risks will allow their elimination or mitigation.

Conclusions: the risk management tool allowed identifying the main process-related sources of failures from the very development phase of the 100 mg succinylcoline product.

Keywords: succinylcoline, sources of failure, block diagram, risk assessment, corrective actions.

INTRODUCCIÓN

La succinilcolina es un bloqueador neuromuscular despolarizante y es el único en uso clínico. Su utilidad en la sala de terapia intensiva es importante para el manejo de pacientes críticos que necesitan la ventilación mecánica cuando la sedación y la analgesia son insuficientes. La dosis se determina para cada paciente en forma individual y de acuerdo con la duración y el tiempo de intervención que se vaya a realizar.¹⁻³

En 1950-1951 se realizaron extensos estudios de este compuesto en animales y, al mismo tiempo en varios países, la introducción de la succinilcolina (SC) se llevó a cabo en los inicios de la década de los 50 para su uso clínico.^{4,5} Aun permanece en

el mercado mundial, a pesar de los efectos secundarios que puede presentar, debido al rápido comienzo de su acción, la pronta recuperación del paciente y su bajo precio. Se indica como coadyuvante de la anestesia para facilitar la intubación endotraqueal y la ventilación asistida en endoscopias (laringoscopias, broncoscopias, citoscopias), en otros procedimientos como en exámenes obstétricos. En los pacientes que presentan convulsiones inducidas farmacológica o eléctricamente se indica para reducir la intensidad de las contracciones musculares de las mismas. En pacientes pediátricos se recomienda restringir su uso sólo a situaciones de emergencia extrema (laringoespasma).^{6,7}

La UEB Laboratorios LIORAD es titular del registro médico sanitario del producto SC donde cada bulbo contiene 1 g de cloruro de succinilcolina (como cloruro de succinilcolina dihidratado). Es de uso exclusivo de hospitales y se indica para adultos. El departamento de Investigación y Desarrollo de este laboratorio trabaja en un proyecto para el desarrollo de succinilcolina 100 mg en presentación de bulbos 6R para uso pediátrico (Intubación endotraqueal en niños). El desarrollo de este medicamento se efectuará cumpliendo con los principios actuales de Buenas Prácticas de Producción (BPP) para obtener un producto de calidad, eficaz y biodisponible.⁸⁻¹⁰

El análisis de riesgos es una herramienta propia de la gestión de la calidad ampliamente reconocida y se aplica con éxito en diversas ramas de la industria desde hace tiempo. En la industria farmacéutica es una necesidad para mantenerse a la par del desarrollo tecnológico y cumplir consecuentemente con el término de Buenas Prácticas. En la actualidad las guías de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)¹¹ y otras regulaciones actuales plantean un nuevo enfoque de Buenas Prácticas de Producción basada en riesgos.¹²⁻¹⁴ Surge así el objetivo del presente trabajo que es aplicar un enfoque basado en riesgos en el aseguramiento de la calidad desde la etapa de desarrollo del producto succinilcolina 100 mg.

MÉTODOS

El proyecto para el desarrollo de este medicamento contempla varias etapas fundamentales dentro las que se pueden mencionar: el desarrollo de lotes de producto a escala de laboratorio que tiene como principal objeto la selección de la formulación adecuada, y como salida los atributos críticos de calidad. La elaboración de tres lotes del producto, con el objeto de realizar un escalado y su principal salida es el espacio de diseño.¹⁵ La transferencia de tecnología (tecnológica y analítica) con el objeto de la gestión de riesgos de facilidades productivas existente y equipos disponibles respectivamente, teniendo como salida, los componentes críticos, estrategia de control y de validación.^{16,17} Por ultimo la puesta en marcha y validación del proceso productivo.

En estos momentos concluyó la primera etapa (selección de la formulación adecuada). Le sigue definir el espacio de diseño para el desarrollo del nuevo medicamento, etapa muy importante en la que centramos el análisis de riesgo.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

Se elaboraran tres lotes escalados al área de producción. En el área de formulación se procederá a preparar según la fórmula maestra, esta será filtrada en el área contigua, después de la filtración se procederá a llenar y retapar los bulbos. Estas muestras se trasladaran al departamento de Investigación y Desarrollo para

realizarle el estudio de estabilidad y los ensayos de control de calidad. En este proceso se considera el área de esterilización de materiales y los sistemas auxiliares. Este proceso se esquematizó en un diagrama de bloque.

IDENTIFICACIÓN DE LAS POSIBLES FUENTES DE FALLO. (ÁRBOL DE FALLA)

Los pasos seguidos para la aplicación del método fueron establecer un evento tope indeseado, se establecieron de forma descendente todos los eventos causales (posibles eventos de falla que pueden ocurrir en este proceso) y por último se identificaron las causas raíces.¹⁸

VALORACIÓN DE RIESGO PARTIENDO DE LA IDENTIFICACIÓN DE LAS FUENTES DE FALLA. (MÉTODO MATRICIAL)

Al emplear el mismo se tuvo presente: 1. se trabajó de forma vertical, 2. no se compararon los mismos eventos de fallo, 3. se asignan valores fijados en una escala con valores de 0-2 según el nivel de riesgo, 4. se sumaron los valores asignados por columnas, 5. se analizaron los valores obtenidos, 6. se estableció un nivel riesgo.¹⁹

Se identificó además un orden de prioridad para la toma de acciones correctivas para eliminar o mitigar el riesgo de ocurrencia.

RESULTADOS

Se confeccionó un diagrama de bloque (figura 1) para conocer el proceso al cual se le va a realizar la gestión de riesgos.

El método empleado para la identificación de las posibles fuentes de fallo (Árbol de falla), se basó de manera general en establecer las interrelaciones causa-efecto en toda su complejidad (figura 2).

El método empleado para la valoración de riesgo (Método Matricial), es sencillo y estableció una comparación entre las causas raíces o fuentes de riesgo que se determinaron para el proceso, (Cuadro 1). El análisis de los resultados de la matriz permitió la identificación jerárquica de las posibles fuentes de fallos del proceso de escalado de tres lotes del producto. Aparece como número uno el extensivo tiempo de llenado fuera de 2-8 °C. Existen aspectos relacionados con la etapa de formulación como son: ausencia del aforo del volumen a preparar, insuficiente velocidad de agitación, capacidad inadecuada del reactor, ciclos de limpieza inadecuados y no validados e insuficiente capacitación del personal en la transferencia tecnológica. De igual manera aparecieron aspectos relacionados con la filtración (saturación del filtro e incorporación de betagluconos) y el llenado referido al mal ajuste del control de velocidad y el extenso tiempo de llenado fuera de 2-8 °C

Se tabularon las propuestas de acciones correctivas para la mitigación o eliminación de las causas identificadas, (Cuadro 2).

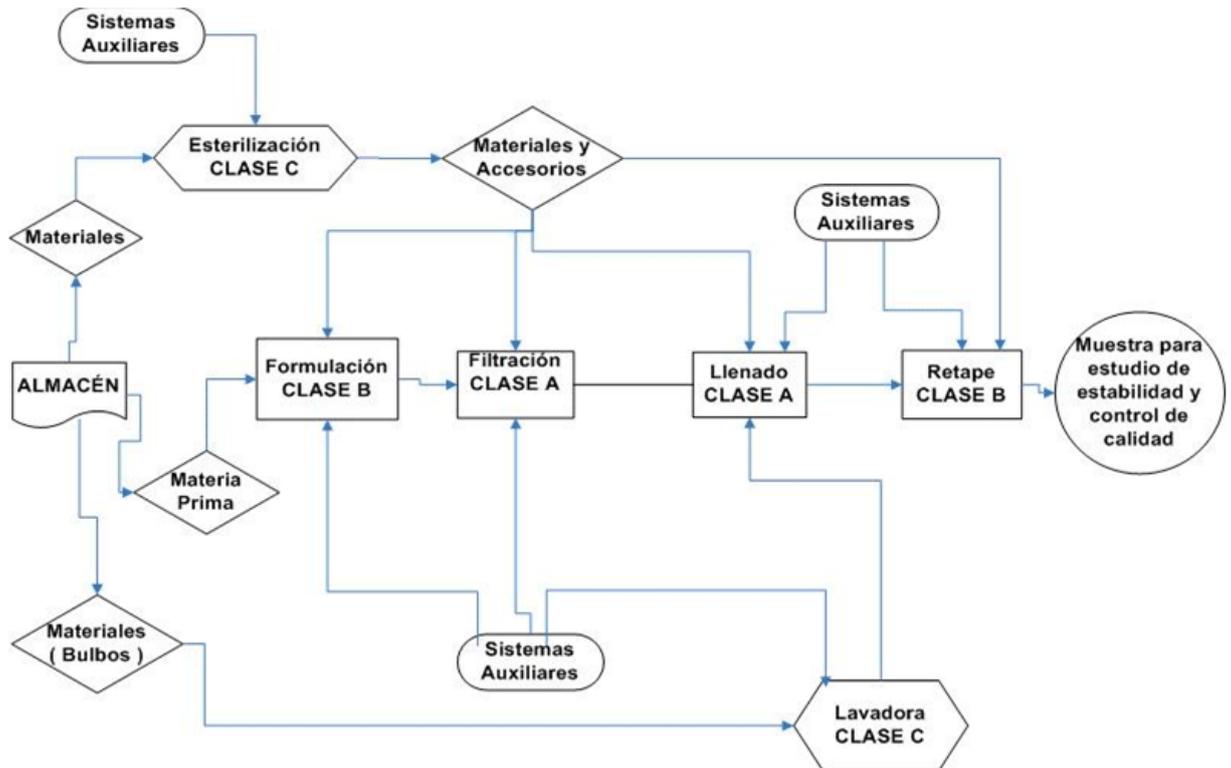


Fig.1. Diagrama de bloque de la descripción del proceso de escalado de tres lotes del producto.

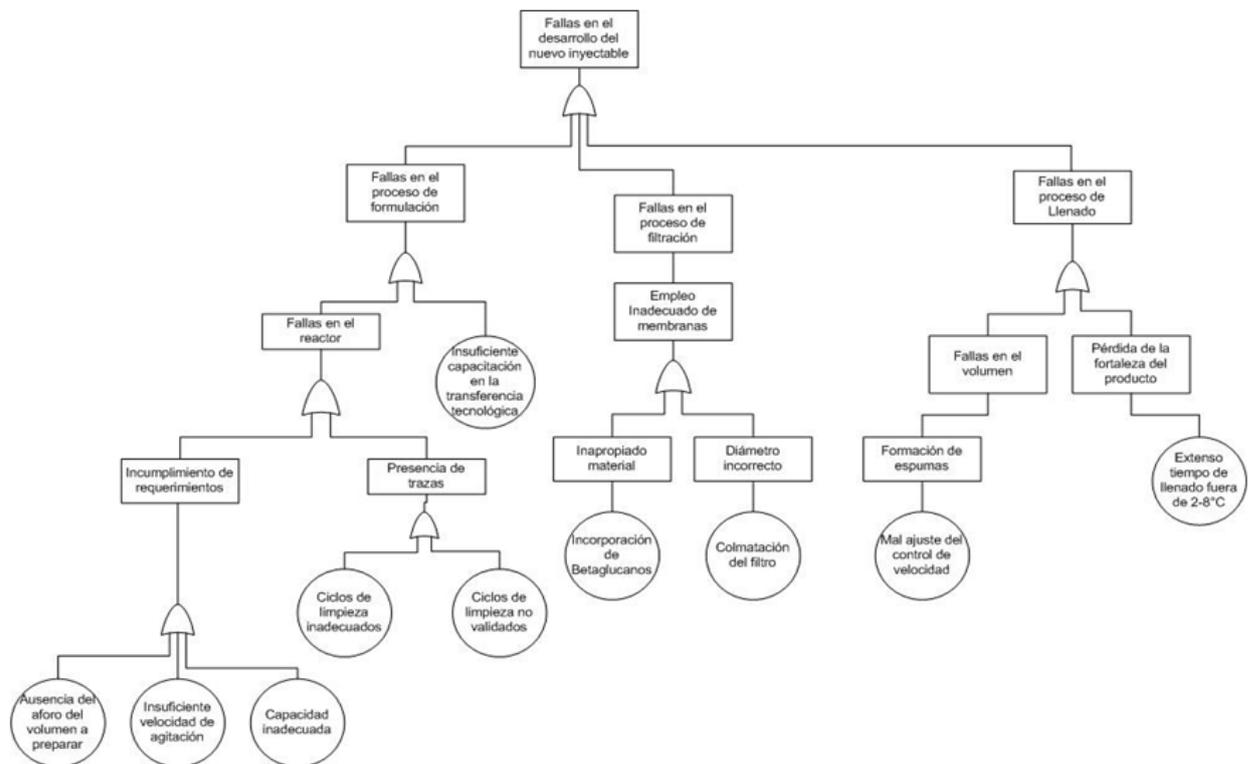


Fig. 2. Árbol de falla del proceso de escalado de tres lotes del producto en desarrollo succinilcolina 100 mg.

Cuadro 1. Muestra el análisis matricial

		A					B		C		
		Ausencia del aforo del volumen a preparar	Insuficiente velocidad de agitación	Capacidad inadecuada del reactor	Ciclos de limpieza inadecuados	Ciclos de limpieza no validados	Insuficiente capacitación en la transferencia tecnológica	Colmatación del filtro	Incorporación de betagluanos	Mal ajuste del control de velocidad	Extenso tiempo de llenado fuera de 2- 8 °C
A	Ausencia del aforo del volumen a preparar	0	1	1	1	1	0	0	1	2	
	Insuficiente velocidad de agitación	0	1	1	1	2	1	1	1	2	
	Capacidad inadecuada del reactor	1	1	1	1	0	1	1	1	2	
	Ciclos de limpieza inadecuados	2	2	1	0	2	1	1	2	2	
	Ciclos de limpieza no validados	2	2	2	1	2	2	2	2	2	
	Insuficiente capacitación en la transferencia tecnológica	2	2	2	1	1	0	1	1	2	
B	Colmatación del filtro	2	2	1	1	1	1	1	2	2	
	Incorporación de betagluanos	1	0	1	1	1	0	1	2	2	
C	Mal ajuste del control de velocidad	1	1	0	0	1	0	0	1	2	
	Extenso tiempo de llenado fuera de 2-8 °C	0	0	1	1	1	1	1	1	1	
		11	10	10	8	8	10	7	8	13	18

Leyenda: A- Formulación B- Filtración C- Llenado

Cuadro 2. Muestra las acciones correctivas tomadas para eliminar o mitigar las fuentes de falla detectadas

No	Fuentes de falla	Acciones correctivas
01	Extenso tiempo de llenado fuera de 2-8 °C	Determinar cuánto tiempo puede estar el producto a temperatura ambiental a partir de los estudios de estabilidad.
02	Mal ajuste del control de velocidad	Determinar la velocidad máxima de dispensación, que no permita la formación de espuma.
03	Ausencia del aforo del volumen a preparar	Preparación de un litraje de formulación tomando en cuenta el modo de aforo en existencia.
04	Capacidad inadecuada del reactor	Garantizar que el litraje a preparar del producto se ajuste a las capacidades de reactores en existencia.
05	Insuficiente velocidad de agitación	Establecer las RPM que garanticen la homogeneidad de la formulación.
06	Insuficiente capacitación en la transferencia tecnológica	Realizar como parte de la transferencia de tecnología la capacitación y entrenamiento al personal en los requerimientos de la nueva formulación.
07	Ciclos de limpieza inadecuados	Ajustar el tiempo de los ciclos de limpieza y una vez que se defina el mismo validar el mismo.
08	Ciclos de limpieza no validados	Validar el ciclo de limpieza del tanque, teniendo en cuenta los excipientes de la nueva formulación
09	Incorporación de betagluanos	Tener en cuenta el uso de membrana de acetato de sodio que no incorporan betagluanos
10	Colmatación del filtro	Lograr una formulación homogénea que evite los eventos de colmatación del filtro.

DISCUSIÓN

El Árbol de Fallas empleado resultó especialmente útil al ser un procedimiento cualitativo que reveló de forma gráfica las diferentes combinaciones de fallos e interrelaciones entre causa y efecto que pudieran dar lugar al evento tope indeseado (Fallas en el desarrollo de los lotes de succinilcolina 100 mg). Este método presenta ventajas en aquellas situaciones donde se necesita de una lógica deductiva, como es este caso que se analiza por vez primera.¹⁸

El método empleado para la valoración de riesgo (Método matricial) permite la determinación de prioridades.¹⁹ Los resultados obtenidos en cuanto al orden de prioridad son completamente lógicos, que aparezca el extensivo tiempo de llenado fuera de 2-8 °C en primer orden era de esperar, si se tiene en cuenta que este es un producto que su temperatura de conservación es de 2-8 °C y que la estabilidad del mismo se puede afectar a temperaturas superiores. Algunas de las fuentes de riesgos detectadas como son: ausencia del aforo del volumen a preparar, insuficiente velocidad de agitación, capacidad inadecuada del reactor, pueden minimizarse al establecer una buena planificación y organización de esta etapa, el resto de las mismas con el cumplimiento de las BPP. Otro aspecto a evaluar es la insuficiente capacitación del personal en la transferencia tecnológica, este es un tema fundamental en la industria farmacéutica, el que aparezca como posible riesgo es un aspecto al que se le debe dar importancia, aunque cabe señalar que el personal del área de formulación y de llenado está entrenado, es un personal estable, responsable por lo que y solo debe ser adiestrado en los detalles técnicos de la nueva formulación.

El disponer de un plan de acciones permitirá minimizar o eliminar los posibles riesgos, pero no se debe perder de vista que la integración de la Gestión de Riesgos al Sistema de Calidad debe realizarse sobre la base de la sistematicidad para lograr la debida consistencia en la actividad de aseguramiento, por tanto se debe evaluar la efectividad de las acciones correctivas tomadas transcurrido un periodo y evaluar la persistencia de los riesgos identificados o la aparición de nuevos.⁸

La herramienta de administración de riesgos permitió identificar en la etapa de elaboración de los lotes pilotos del producto en desarrollo succinilcolina 100 mg, las principales fuentes de falla relativa a la instalación y el equipamiento existente. La no definición del tiempo máximo de permanencia permitido del producto fuera del rango de temperatura (2-8 °C) en las etapas de llenado se evidenció como riesgo fundamental, por lo que se confeccionó un Plan de acciones correctivas acorde a los riesgos identificados que permitan la eliminación o mitigación de los mismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Delphin E, Jackson D, Rothstein P. Use of succinylcholine during elective pediatric anaesthesia should be re-evaluated. *AnesthAnalg*. 1987; 66: 1190.
2. Harcourt B. Farmacología de los relajantes musculares y sus antagonistas. En: Miller R. ed. *Anestesia*. Séptima ed. Barcelona: MosbyDoyma; 1998: 406-70.
3. Fernández P. Estudio de la utilización de relajantes musculares en servicios de anestesia en Uruguay. [Internet]. *Rev. Anest AnalgReanim*. 2000; 16 (1); [acceso 8 Ene 2014]. Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0255-81222000000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

4. PR Vademecum. Succinilcolina [en línea] GlaxoSmithKline México; [acceso 8 Ene 2014]. Disponible en: <http://mx.prvademecum.com/droga.php?droga=2554>
5. Wiklund RA, Rosenbaum SH. Anesthesiology. First part. New Eng J Med. 1997; 337(16):1132-41.
6. Higgins LF. Succinilcolina (suxametonio) y Pseudocolinesterasa [Internet]. Anestesiología Mexicana en Internet®. [acceso 8 Ene.2014]. Disponible en: <http://www.anestesia.com.mx/art26.html>
7. Soliveres J. Succinilcolina (suxametonio) [Internet]. Libro de Anestesia, 2008 [acceso 8 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.librosdeanestesia.com/guiafarmacos/Succinilcolina.htm>
8. Centro para el Control Estatal de la calidad de los medicamentos. Resolución No. 167/2012. Anexo No. 1. Regulaciones de Buenas Prácticas. Regulación No. 16-2012. Directrices sobre Buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos. Ámbito regulador. Órgano oficial regulatorio. La Habana: CECMED.
9. PDA Technical Report No. 44. Quality Risk Management for Aseptic Processes; 2008.
10. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q8 Pharmaceutical Development: ICH Harmonised Tripartite Guideline; 2004, Tokio, Japón.
11. Food and Drug Administration. Guidance Medication Guides. Distribution Requirements and Inclusion in Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). [Internet]. Drug Safety; 2011. [acceso 8 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
12. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q9 Quality Risk Management: ICH Harmonised Tripartite Guideline. Geneva: ICH; 2005.
13. PDA Technical Report No. 54. Implementation of Quality Risk Management for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations. Bethesda: PDA; 2012.
14. ISO/IEC Guide 73:2002. Risk Management - Vocabulary - Guidelines for use in Standards. Geneva: ISO; 2002.
15. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q10 - Sistemas de Calidad Farmacéutica. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Geneva: ICH; 2009.
16. World Health Organization. Technical Report Series. Forty-fifth report. [Internet]. Who expert committee On specifications for Pharmaceutical preparations. Geneva: WHO; 2011. [acceso 8 Ene 2013]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_961_eng.pdf

17. The United States Pharmacopeia. 35 th Ed. USP 35-NF30. Información General / (1224). Transferencia de procedimientos analíticos. Rockville: Mack Printing; 2012: p. 965-967.

18. Australian Standard. AS IEC 61025 - Fault Tree Analysis (FTA).[acceso 8 Ene 2014]. Disponible en:
http://www.google.com.cu/url?q=http://infostore.saiglobal.com/store/PreviewDoc.aspx%3FsaleItemID%3D1414389&sa=U&ei=JG_NUuveM6PL2wX1y4HwBw&ved=0CEcQFjAG&usg=AFQjCNFQ97o25aw4kMQjfi7XEMStRT61iw

19. Donnell K. The development of a Quality Risk Management solution designed to facilitate compliance with the risk-based qualification, validation and change control GMP requirement of the EU. Dublin: Dublin Institute of Technology; 2007 Disponible en: <http://arrow.dit.ie/cgi/viewcontent.cgi?article>

Recibido: 18 de enero de 2014.

Aprobado: 18 de noviembre de 2014.

Nancy Burguet Lago .UEB Laboratorios LIORAD. Ave 27A No 26402 e/ 264 y 268, San Agustín, Municipio La Lisa, La Habana, Cuba. Teléfono: 271-76-22.
Correo electrónico: nburguet@liorad.aica.cu