

Desarrollo tecnológico de succinilcolina infantil 100 mg, inyectable en solución

Technological development of 100 mg infant succinylcholine, injectable in a solution

MSc. Nancy Burguet Lago, MSc. Griset Toledo Carrabeo, Lic. Sandra Martínez Pérez, MSc. María Isabel Reyes Tur, Lic. Ada E. Inguanzo Arteaga

Unidad Empresarial de Base Laboratorios LIORAD. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: desarrollar una nueva formulación inyectable en solución acuosa de succinilcolina, para uso pediátrico.

Métodos: se utiliza la materia prima cloruro de succinilcolina con demostrada calidad para el diseño de la formulación. Fueron ensayadas tres variantes de formulación, durante seis meses, a una temperatura de 25 ± 2 °C y una humedad relativa de 60 ± 5 %, se analiza la influencia de los componentes y el envase sobre el contenido del fármaco.

Resultados: la formulación envasada en bulbos 6R, sin agentes preservantes, se selecciona como la mejor variante. Los tres lotes a escala de laboratorio cumplieron con los parámetros de calidad establecidos y se realizó el escalado piloto.

Conclusiones: se comprobó la factibilidad del desarrollo del inyectable en solución de succinilcolina infantil 100mg.

Palabras clave: succinilcolina, formulación inyectable, parámetros de calidad.

ABSTRACT

Objective: to develop a new injectable formulation in aqueous solution of succinylcholine for pediatric uses.

Methods: the raw material for the formulation was succinylcholine chloride with proven quality for this design. Three variants of formulation were tested for six

months at a temperature of 25 ± 2 °C and relative humidity of $60\pm 5\%$. The influence of the components and of the packing on the contents of the drug was analyzed.

Results: the formulation packed in flasks 6R with no preserving agent was chosen as the best. Three batches at lab scale met the set quality parameters and also a pilot scale-up was performed.

Conclusions: the feasibility of the development of an injectable product in 100mg infant succinylcholine solution.

Keywords: succinylcholine, injectable formulation, quality parameters.

INTRODUCCIÓN

Los bloqueadores neuromusculares (BNM) son sustancias, inicialmente naturales, hoy sintéticos, capaces de producir parálisis muscular, actúan en la unión neuromuscular, donde bloquean la transmisión del impulso nervioso y por tanto, la contracción muscular, por interferencia con la acción postsináptica de la acetilcolina.¹⁻³

Los bloqueadores despolarizantes constituyen un grupo reducido de fármacos cuyo uso en medicina es cada vez menos frecuente. El principal representante del grupo es el suxametonio, llamado también succinilcolina.⁴⁻⁶ Al introducirse en la clínica se estudiaron las características de su bloqueo y se evidencia que actúa de forma similar a la molécula de la acetilcolina, en la placa neuromuscular y produce la despolarización.⁷⁻¹¹

La succinilcolina es un BNM cuyos productos de marca líderes son Anectine® y Mioflex®. En Cuba, la Unidad Empresarial de Base (UEB) Laboratorios LIORAD posee una Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas No. 005-03-1M Inyectables (líquidos y liofilizados) para la producción de la succinilcolina 1g empleada en pacientes adultos. La succinilcolina para uso pediátrico se producía en la Empresa de Producción de Biológicos (EPB) "Carlos J. Finlay" en forma de polvo liofilizado para solución inyectable. (Expediente de solicitud de inscripción de registro de medicamentos, 2010). En la actualidad la UEB Laboratorios LIORAD debe asumir ambas producciones para cubrir el Cuadro Básico de Medicamentos Nacional.

Es de señalar que la succinilcolina producida por la EPB está registrada con un plazo de validez de 15 meses y un tiempo de liofilización de 40 horas en bulbos de 20R. Por tal motivo, y con el objetivo de sustituir la formulación que se comercializa actualmente, el departamento de Investigación, Desarrollo e innovación (I+D+i) de la UEB Laboratorios LIORAD decidió desarrollar una nueva formulación del inyectable en solución acuosa de succinilcolina 100 mg para uso infantil.

MÉTODOS

El desarrollo de este producto se realizó cumpliendo con las Buenas Prácticas de fabricación.¹² A partir del estudio de tres formulaciones, se realizó un diseño con vistas a seleccionar la mejor, donde se emplearon en las formulaciones 1 y 2 los agentes preservantes metilparabeno y propilparabeno. En la formulación 3 no se emplearon preservos. Los ensayos al Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) se verificaron según las especificaciones y límites de aceptación del certificado de análisis emitido por el fabricante *Microorgo-Chem*, proveniente de España.

Una vez seleccionada la mejor variante se elaboraron tres lotes a escala de laboratorio y al finalizar el estudio realizado a los mismos, se procedió a realizar el escalado de tres lotes pilotos de 25 L cada uno, estos se realizaron en el área de producción en la línea de bulbo. Durante el procedimiento tecnológico se siguieron todas las medidas para un proceso aséptico y se empleó nitrógeno en todas las etapas del proceso.

El análisis del control de la calidad del producto terminado se realizó según los criterios de aceptación de la Farmacopea de los Estados Unidos *USP* (35).¹³ Para la cuantificación de la succinilcolina cloruro se realizó la evaluación del desempeño del método por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) mediante los parámetros de exactitud, precisión y especificidad.

El estudio de estabilidad se realizó según lo descrito en la regulación vigente.¹⁴ Para el método acelerado se utilizaron los 3 lotes pilotos envasados en bulbos 6R almacenados a temperatura de $(25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C})$ y una humedad relativa de $(60 \pm 5 \text{ } \%)$ durante seis meses para evaluar el contenido de IFA (por valoración) y de vida de estante por igual periodo de tiempo almacenados a una temperatura de $2\text{--}8 \text{ }^\circ\text{C}$, se emplearon los métodos analíticos utilizados para el control de la calidad, que fueron valorados recién elaborados y transcurrido un periodo de tiempo. Paralelamente, se determinó el pH y se revisaron las características organolépticas durante el tiempo de estudio.

El escalado industrial del producto se planificó en la línea de producción de bulbos de la UEB Laboratorios LIORAD, instalación adecuada que cumple con las más rigurosas exigencias de las Buenas Prácticas de Producción.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan los resultados del diseño de formulación, no existen cambios significativos en la concentración del IFA, ni en los valores de pH respecto al valor declarado inicialmente en los tres casos, por lo que se consideraron estables en el tiempo estudiado según Regulación 23 del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED),¹⁴ lo que permite considerar que en el procedimiento tecnológico y la formulación utilizada no se observaron dificultades para su desarrollo.

La tabla 2 refleja los controles de calidad que se realizaron a los tres lotes de la variante 3 recién elaborados a escala de laboratorio. Estos mostraron que la apariencia de los tres lotes se correspondió con una solución transparente libre de partículas visibles y los valores de pH se encentraron en el rango establecido (3,0–4,5). A través del método de CLAR se demostró que el tiempo de retención del

pico principal, en el cromatograma de la muestra para la valoración y el de la preparación estándar se corresponden.

Tabla 1. Resultados de los ensayos realizados en el diseño de formulación evaluados a una temperatura de 25 ± 2 °C y una humedad relativa de 60 ± 5 % durante 120 días

Formulación	Tiempo (días)							
	0	3	7	15	30	60	90	120
	Valoración Límite (90.0-110%)							
1	100,8	101,5	100,5	101,3	99,5	99,8	98,7	96,7
2	99,3	99,4	100,3	98,7	100,5	98,0	97,4	97,4
3	101,2	100,2	101,8	101,9	101,6	100,9	99,3	99,9
	pH Límite (3,0-4,5)							
1	4,3	4,3	4,1	4,1	4,0	3,8	3,8	3,5
2	4,1	4,1	4,0	3,8	3,5	3,5	3,3	3,2
3	4,2	4,2	4,1	4,1	4,0	4,0	3,8	3,8

Tabla 2. Representa el control de calidad de los 3 lotes a escala de laboratorio recién elaborados con la variante 3

Ensayo	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Límite
Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	Solución transparente
Identificación CLAR	Cumple	Cumple	Cumple	CLAR: tiempo de retención =8 min
pH	4,0	3,7	3,6	3,0-4,5
Valoración	99,2 %	94,5 %	96,4 %	90,0-110 %
Esterilidad	Cumple	Cumple	Cumple	Estéril
Endotoxinas bacterianas	0,2 E/mg	0,2 UE/mg	0,2 UE/mg	No más de 2,0 UE/mg
Conteo de partículas en inyectable	952 3	1 050 6	7 13 1	6 000 partículas ≥ 10 μ m por envase 600 partículas ≥ 25 μ m por envase
Partículas materiales	Cumple	Cumple	Cumple	La solución está esencialmente libre de partículas o material extraño observado por inspección visual.

Los resultados del estudio de estabilidad acelerada realizado a los tres lotes pilotos a una temperatura de 25 ± 2 °C y una humedad relativa de 60 ± 5 % por un periodo de seis meses, mostraron que durante todo el tiempo de estudio las características organolépticas no mostraron variaciones al revelar una solución transparente, que es lo especificado por calidad para este inyectable. Los valores de pH y valoración se encuentran muy próximos a los límites inferiores establecidos para ambos ensayos: límites pH (3,0-4,5) y valoración (90,0-110,0 %). En el Lote SP14001 se reportaron valores de pH inicial de 4,1 y final 3,2 y 99,2 % de valoración al tiempo cero y 94,2 % a los 6 meses. Asimismo el Lote SP14002 mostró valores de pH inicial 4,1 y 3,2 al finalizar el estudio con valores 99,8 % al principio y 94,3 % una vez culminado el estudio. Para el Lote SP14003 el comportamiento no fue distinto al tiempo cero pH (4,1) y 101,5 % de valoración y 3,3 de pH y 94,3 % de principio activo.

Además el ensayo de identificación por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) evidenció en los tres lotes que el tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de valoración se corresponde con el del cromatograma de la preparación estándar y por cromatografía en capa delgada (CCD) que la mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de muestra se correspondió en tamaño, color y Rf a la mancha obtenida con la preparación estándar. El ensayo de determinación de partículas materiales, en todos los casos se pudo apreciar que la solución estaba esencialmente libre de partículas o material extraño observado por inspección visual. El volumen otro de los controles realizados, permitió comprobar en todos los casos un volumen de 5,5 mL cumpliendo con la especificación fijada (no menos de 5,3 mL).

Paralelamente los resultados de ensayos de esterilidad, determinación de endotoxinas bacterianas y conteo de partícula en inyectables (subvisibles), cumplieron con los límites reportados en la farmacopea: estériles, con no más de 2,0 UE/mg de endotoxinas bacterianas y valores de partículas por bulbo por debajo de 6 000 para partículas de 10µm y de 600 para las de 25µm.

El estudio realizado de vida estante a los lotes pilotos colocados a una temperatura de 2–8 °C por un periodo de seis meses, durante todo el tiempo mostró por inspección visual, una apariencia de líquido transparente e incoloro esencialmente libre de partículas o material extraño. El ensayo de volumen realizado a los lotes recién elaborado mostró valores de 5,5 mL cumpliendo con el límite (no menos de 5,3 mL). Los ensayos de identificación y conteo de partículas en inyectables cumplieron con lo descrito en farmacopea USP 35.¹³ En las tablas 3 y 4 se reportan los resultados de estudio de estabilidad físico-química y microbiológica.

Tabla 3. Muestra el estudio de estabilidad físico-química de los Lotes piloto por un periodo de seis meses colocados a una temperatura de 2–8 °C

Lotes	Tiempo (meses)		
	0	3	6
	Valoración Límite (90,0–110 %)		
SP14001	99,2 %	100,1 %	99,0 %
SP14002	99,8 %	100,7 %	98,3 %
SP14003	101,5 %	100,3 %	98,8 %
	pH Límite (3,0–4,5)		
SP14001	4,1	3,5	3,2
SP14002	4,1	3,5	3,3
SP14003	4,1	3,5	3,3

Tabla 4. Muestra el estudio de estabilidad microbiológica de los Lotes piloto por un periodo de seis meses colocados a una temperatura de 2–8 °C

Lotes	Tiempo (meses)		
	0	3	6
Esterilidad (estéril)			
SP14001	Conforme	Conforme	Conforme
SP14002	Conforme	Conforme	Conforme
SP14003	Conforme	Conforme	Conforme
Endotoxinas bacterianas (No más de 2,0 UE/mg)			
SP14001	0,5 UE/mg	-----	0,2UE/mg
SP14002	0,2 UE/mg	-----	0,2UE/mg
SP14003	0,2 UE/mg	-----	0,2 UE/mg

DISCUSIÓN

Al realizar un análisis de los resultados que se aprecian en la tabla 1 es válido señalar que se podría seleccionar cualquiera de las tres formulaciones ensayadas, sin embargo se tuvo en cuenta el disponer para uso pediátrico de un producto final sin preservos por las reacciones adversas que se reportan para la succinilcolina.

Los resultados del control de calidad de los tres lotes recién elaborados a escala de laboratorio aparecen en la tabla 2, evidencian que el contenido del IFA cumplió con el límite establecido y todos y cada uno de los ensayos realizados cumplen con lo especificado. Por lo que se puede afirmar que el proceso tecnológico realizado para la elaboración del inyectable de succinilcolina permite obtener un producto terminado que cumple las especificaciones de calidad establecidos, recién elaborado.

Al analizar los resultados del estudio de estabilidad acelerada realizado a los tres lotes pilotos durante seis meses, se puede plantear que se mantienen inalterables las características organolépticas del producto. Los resultados de pH, esterilidad, endotoxinas bacterianas, partículas materiales y en inyectables, cumplen con los límites establecidos. Además al evaluar los resultados de valoración del principio activo mediante el método validado que resulto ser exacto, preciso y específico se observa una disminución de 5,0 %, 5,5 % y 7,2 % para los lotes SP14001, SP14002, SP14003, respectivamente (Tabla 3). Estos resultados son esperados, lo que corrobora que el fármaco succinilcolina en solución disminuye su potencia en el tiempo si no es almacenado en refrigeración (2–8 °C) lo que coincide con lo planteado por otros autores.⁹⁻¹¹

Los resultados del estudio de estabilidad a tiempo real o vida de estante para permitir establecer el periodo de validez y las condiciones adecuadas de almacenamiento del producto en el envase propuesto para su comercialización, muestra que durante los seis meses cumplieron con los ensayos realizados. Se puede plantear que el producto fue escalado con buenos resultados y se propone 12 meses como tiempo de vida útil, almacenado a una temperatura de 2–8°C.

Es factible continuar el estudio de vida estante por un mayor periodo de tiempo (Tabla 4).

Se comprobó la factibilidad del desarrollo tecnológico del inyectable en solución de succinilcolina infantil 100 mg para el consumo nacional mediante una formulación que cumple satisfactoriamente con los parámetros de calidad establecidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cáceres E. Bloqueantes neuromusculares. 2009. [citado 13 Nov 2013]. Disponible en: http://www.slideshare.net/nena_caceres947/bloqueantes-neuromusculares-6793115
2. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 11^{na} Ed. [CD-ROM]; p. 85-90.
3. Blanco S, Andresen M. Temas de medicina interna. Relajantes musculares. 2001. [citado 13 Nov 2013]. Disponible en: http://escuela.med.puc.cl/publ/TemasMedicinaInterna/relajantes_musculares.html
4. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 3^a Ed. Barcelona: Masson SA. 1998; p. 280.
5. Ariza M. Unión neuromuscular y relajantes musculares. 2003. [citado 23 Ene 2014]. Disponible: <http://www.librosdeanestesia.com/guiafarmacos/Succinilcolina.htm>
6. De León K. Bloqueadores neuromusculares. 2013. [citado 13 Nov 2013]. Disponible en: [http://www.slideshare.net/teen_crm/bloqueadores-neuromusculares-984907526\(235-273\)](http://www.slideshare.net/teen_crm/bloqueadores-neuromusculares-984907526(235-273))
7. Higgins LF. Succinilcolina (suxametonio) y pseudocolinesterasa. 2013. [citado 13 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.anestesia.com.mx/art26.html>
8. Pérez P, Moreno A, Gempeler FE. Guía para la secuencia de inducción e intubación rápida en el servicio de emergencias. Bogotá: Univ. Med.; 2013. p. 175-198.
9. Pinto R. Bloqueantes neuromusculares. Abril de 2007. [citado 13 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.slideshare.net/SimonB01/farmacos-bloqueantes-neuromusculares>
10. Poveda R, Dueñas C, Ortiz G. Secuencia rápida de intubación en cuidados intensivos. Revista Colombiana de Anestesiología. 2013; 41(1): 24-33. [citado 23 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.revcolanest.com.co/es/secuencia-rapida-intubacion-cuidados-intensivos/articulo/90186075/>
11. Granados SO. Bloqueadores neuromusculares en cirugía ambulatoria. 2013. [citado 13 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.slideshare.net/SGSegovia/bloqueadores-neuromusculares-en-cirugia-ambulatoria>
12. Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos. CECMED. Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles. Regulación 16-2012. Anexo No. 04-2012. La Habana, Cuba: 2012.

13. The United States Pharmacopoeia Convention. United States Pharmacopoeia - National Formulary 35. [CD-ROM]; 2012.

14. Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos. CECMED. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. Regulación 23-2000. La Habana, Cuba: 2000.

Recibido: 26 de noviembre de 2014.

Aprobado: 25 de enero de 2015.

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