

DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE DANTROLENO SÓDICO SOLUCIÓN  
INYECTABLE PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTERMIA MALIGNA



BRIYITH VANESSA CÁRDENAS GONZALEZ

JENNIFER LICETH HERNANDEZ CAÑON

Códigos: 1030644944 Btá

1026288272 Btá

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES

FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

BOGOTÁ D.C

2019



DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE DANTROLENO SÓDICO SOLUCIÓN  
INYECTABLE PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTERMIA MALIGNA



BRIYITH VANESSA CÁRDENAS GONZALEZ

JENNIFER LICETH HERNANDEZ CAÑON

Códigos: 1030644944 Btá

1026288272 Btá

PROYECTO DE GRADO

Presentado como requisito para optar al título de QUÍMICA FARMACÉUTICA

Director de tesis

Salvador Neira

Químico farmacéutico

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES

FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

BOGOTÁ D.C

2019

## AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento va dirigido a todas las personas que fueron participes en este proceso directa o indirectamente, ya que cada uno realizo su aporte significativo para que este proyecto se llevara a cabo.

Inicialmente agradecemos a dios por que ha forjado nuestros caminos, por concedernos la salud, la fortaleza y darnos la voluntad en los momentos más difíciles, igualmente agradecemos a nuestros padres que fueron nuestros mayores promotores durante este proceso con su apoyo incondicional y motivación para cada día continuar.

También agradecemos al laboratorio ADS PHARMA S.A.S. por permitirnos desarrollar el presente trabajo en sus instalaciones, por su total apoyo y confianza.

Nuestro agradecimiento también va dirigido a nuestro director, Salvador Neira, no solo por sus directrices y aportes para que este proyecto se realizara, sino también por la calidad humana de la que hemos sido objeto.

Y para finalizar agradecemos a la Universidad de Ciencias Ambientales y Aplicadas UDCA por habernos aceptado y abierto las puertas para poder formarnos como Químicas Farmacéuticas.

## RESUMEN

El Dantroleno Sódico es un antídoto farmacológico utilizado en el tratamiento para la Hipertermia maligna, según la SCARE se ha alertado sobre el riesgo que representa la falta de disponibilidad en Colombia para las personas sometidas a cirugía, por lo cual pasó a ser considerado por el INVIMA como un medicamento vital no disponible. Es catalogado de difícil acceso ya que se comercializa únicamente en viales cada uno con 20mg de Dantroleno liofilizado y actualmente la industria farmacéutica nacional no cuenta con el avance tecnológico necesario para realizar la producción de medicamentos liofilizados, por lo tanto el objetivo de este estudio es diseñar y elaborar una formulación de Dantroleno sódico en solución inyectable para el tratamiento de la hipertermia maligna, incluyendo la validación de la técnica analítica junto con el estudio de estabilidad acelerada. Durante todo el proceso de desarrollo se empleó una metodología enfocada en herramientas QbD; en la cual se plantearon siete etapas; inicialmente se realizó una revisión bibliográfica tanto del producto como del principio activo, excipientes y del material de envase a utilizar; con ello se plantearon los atributos críticos de calidad a tener en cuenta, se propusieron tres posibles formulaciones a evaluar, para posteriormente realizar los ensayos de pre-estabilidad, con los resultados obtenidos se eligió una formulación final, la cual fue sometida a estudios de estabilidad acelerada, confirmando que la formulación propuesta es estable y a partir del análisis de los estudios estadísticos realizados la predicción del tiempo de vida útil del medicamento desarrollado es de 24 meses.

**Palabras clave:** Dantroleno sódico, medicamento vital no disponible, liofilizado, solución inyectable, formulación, hipertermia maligna, QbD, estabilidad acelerada.

## ABSTRACT

Dantrolene Sodium is a pharmacological antidote used in the treatment for malignant hyperthermia, according to SCARE has been alerted about the risk posed by the lack of availability in Colombia for sometimes surgical people, which is why it was recognized by INVIMA as a vital medicine not available. It is cataloged of difficult access and that is marketed specifically in vials each with 20mg of lyophilized Dantrolene and currently the national pharmaceutical industry does not have the technological advance necessary to carry out the production of lyophilized drugs, therefore the objective of this study It is specific and develop a formulation of Dantrolene sodium in solution for injection for the treatment of malignant hyperthermia, including the validation of the analytical technique together with the study of accelerated stability. A methodology focused on QbD tools was used throughout the development process; in which seven stages were raised; specifically, a bibliographic review of both the product and the active substance, excipients and the packaging material to be used was performed; with this, the critical quality attributes to be taken into account were raised, three possible formulations were proposed for evaluation, to subsequently carry out the pre-stability tests, with the results obtained a final formulation was chosen, which was once to studies of Accelerated stability, confirming that the proposed formulation is stable since the analysis of the statistical studies carried out the prediction of the useful life of the drug developed is 24 months.

Keywords: Dantrolene sodium, vital medicine not available, lyophilisate, solution for injection, formulation, malignant hyperthermia, QbD, accelerated stability.

## TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN .....	17
2. OBJETIVOS .....	20
2.1. Objetivo General .....	20
2.2. Objetivos específicos.....	20
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	21
4. JUSTIFICACIÓN .....	23
5. MARCO TEÓRICO.....	27
5.1. Soluciones inyectables: .....	27
5.1.1. Definiciones y clasificación.....	27
5.1.2. Avances en dispositivos de inyección parenteral.....	29
5.2. Relajantes musculares esqueléticos.....	34
5.2.1. Bloqueadores neuromusculares .....	35
5.2.2. Espasmolíticos .....	35
5.3. Hipertermia maligna.....	42
5.3.1. Concepto .....	42
5.3.2. Etiología.....	42
5.3.3. Epidemiología.....	43

5.3.4.	Fisiopatología.....	43
5.3.5.	Signos y síntomas .....	44
5.3.6.	Diagnóstico clínico .....	45
5.3.7.	Tratamiento .....	45
5.4.	Enfermedades Huérfanas.....	48
5.4.1.	¿ Qué es una enfermedad huérfana? .....	48
5.4.2.	¿ Qué es una enfermedad rara? .....	48
5.4.3.	¿Qué es una enfermedad ultra huérfana? .....	48
5.4.4.	¿ Qué es una enfermedad olvidada?.....	49
5.4.5.	¿Cuál es la causa de una enfermedad huérfana?.....	49
5.4.6.	¿ Cuántas enfermedades huérfanas existen? .....	49
5.4.7.	¿ Qué pasa si tengo una enfermedad huérfana que no está incluida en el listado de enfermedades huérfanas reconocidas en Colombia?.....	50
5.4.8.	¿ Cuántas personas tienen una enfermedad huérfana?.....	50
5.4.9.	¿ Cuáles son algunos de los problemas que experimentan las personas con enfermedades huérfanas? .....	50
5.5.	Metodología de calidad basada en el diseño (QbD) para el desarrollo de productos	51
6.	METODOLOGÍA .....	53

6.1.	Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP).....	54
6.2.	Atributos críticos de calidad (CQAs).....	55
6.3.	Desarrollo de la formulación y procesos: (Construcción del diseño) .....	55
6.4.	Identificación del espacio de diseño y formulación óptima.....	55
6.4.1.	Condiciones de pre-estabilidad:.....	56
6.4.2.	Periodos de muestreo .....	56
6.4.3.	Análisis a efectuar y especificaciones.....	56
6.4.4.	Ensayos por cada tiempo .....	57
6.5.	Articulación de proceso (escalonamiento) .....	57
6.6.	Estrategias de control .....	58
6.6.1.	Validación de la metodología analítica de valoración de análisis de materia prima y producto terminado .....	58
6.6.2.	Metodología analítica de producto terminado .....	69
6.7.	Gestión de ciclo de vida del producto y mejora continua .....	69
7.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	70
7.1.	Resultados .....	70
7.1.1.	Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP).....	70
7.1.2.	Atributos críticos de calidad (CQAs).....	74



7.1.3.	Desarrollo de la formulación y procesos: (construcción del diseño).....	85
7.1.4.	Identificación del espacio de diseño y formulación óptima.....	92
7.1.5.	Articulación del proceso (Escalonamiento).....	107
7.1.6.	Estrategias de control.....	110
7.1.7.	Gestión de ciclo de vida del producto y mejora continua.....	111
7.2.	Discusión de resultados.....	116
7.2.1.	Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP).....	116
7.2.2.	Atributos críticos de calidad (CQAs).....	117
7.2.3.	Desarrollo de la formulación y procesos: (Construcción del diseño).....	117
7.2.4.	Identificación del espacio de diseño y formulación óptima.....	119
7.2.5.	Articulación del proceso (escalonamiento).....	121
7.2.6.	Estrategias de control.....	122
7.2.7.	Gestión de ciclo de vida del producto y mejora continua.....	122
8.	CONCLUSIONES.....	124
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	125

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Condiciones de almacenamiento para ensayos de pre-estabilidad .....	56
Tabla 2 Periodos de muestreos a realizar en ensayos de pre-estabilidad.....	56
Tabla 3. Ensayos a realizar para cada periodo de muestreo en ensayos de pre-estabilidad ....	57
Tabla 4. Vigilancia tecnológica de laboratorios reconocidos mundialmente comercializadores de Dantroleno Sódico Liofilizado.....	73
Tabla 5. Ficha técnica de Dantroleno Sódico .....	74
Tabla 6. Ficha técnica de Sulfobutileter Beta-Ciclodextrina Sódica .....	75
Tabla 7. Ficha técnica de Polisorbato 80 .....	76
Tabla 8. Ficha técnica de Hidróxido de sodio.....	77
Tabla 9. Ficha técnica de Sorbitol 70% .....	78
Tabla 10. Ficha técnica de Manitol.....	79
Tabla 11. Ficha técnica Agua para inyección .....	80
Tabla 12. Determinación de los tipos de vidrio. ....	84
Tabla 13. Determinación de la resistencia hidrolítica de la superficie interna .....	84
Tabla 14. Límites de prueba para la prueba de granos de vidrio .....	84
Tabla 15. Valores límite para la prueba de superficie de vidrio .....	84

Tabla 16. Formulaciones propuestas para desarrollo de Dantroleno Sódico 20mg/60mL Solución inyectable.....	85
Tabla 17. Formula cualicuantitativa para ensayos a escala laboratorio de la formulación 1...	86
Tabla 18. Cálculo de osmolaridad para la formulación 1 .....	86
Tabla 19. Formula cualicuantitativa para ensayos a escala laboratorio de la formulación 2...	88
Tabla 20. Cálculo de osmolaridad para la formulación 2 .....	88
Tabla 21. Formula cualicuantitativa para ensayos a escala laboratorio de la formulación 3...	90
Tabla 22. Cálculo de osmolaridad para la formulación 3 .....	90
Tabla 23. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 30°C ....	92
Tabla 24. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 30°C.....	92
Tabla 25. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 ML con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 30°C .....	93
Tabla 26. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 40°C ....	94
Tabla 27. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 40°C.....	94
Tabla 28. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 40°C.....	95

Tabla 29. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 25°C ....	95
Tabla 30. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 25°C.....	96
Tabla 31. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 25°C.....	97
Tabla 32. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 2-8 °C ..	97
Tabla 33. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 2-8 °C.....	98
Tabla 34. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 2-8 °C.....	98
Tabla 35. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en bolsa de polipropileno, con sobre bolsa de aluminio a condiciones de almacenamiento de 30 °C .....	99
Tabla 36. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 30 °C.....	100
Tabla 37. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 30 °C.....	100
Tabla 38. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 40 °C .....	101

Tabla 39. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 40 °C.....	102
Tabla 40. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 40 °C.....	102
Tabla 41. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 25 °C .....	103
Tabla 42. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 25 °C.....	103
Tabla 43. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 25 °C.....	104
Tabla 44. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 2 – 8 °C .....	105
Tabla 45. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 2 – 8 °C.....	105
Tabla 46. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 2 – 8 °C.....	106
Tabla 47. Especificaciones de controles en proceso de fabricación para Dantroleno Sódico 20mg/60mL Solución inyectable .....	107
Tabla 48. Especificaciones de producto terminado para Dantroleno Sódico 20mg/60mL Solución inyectable.....	110
Tabla 49. Resultados de estudio de estabilidad acelerada para el lote piloto LP01DN19.....	113

Tabla 50. Resultados de estudio de estabilidad acelerada para el lote piloto LP02DN19.....114

Tabla 51. Resultados de estudio de estabilidad acelerada para el lote piloto LP03DN19.....115

## LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Metodología de Calidad basada en el Diseño (QbD) utilizada durante el desarrollo de Dantroleno Sódico 20mg/60mL Solución inyectable. ....	54
Ilustración 2. Diagrama de elaboración de ensayo a escala laboratorio para la Formulación 1 .....	87
Ilustración 3. Diagrama de elaboración de ensayo a escala laboratorio para la Formulación 2 .....	89
Ilustración 4. Diagrama de elaboración de ensayo a escala laboratorio para la Formulación 3 .....	91
Ilustración 5. Matriz de riesgo para medicamentos parenterales obtenida de PHARMACEUTICAL QUALITY BY DESIGN (Sarwar, Mahfoozur, & Suryakanta, 2019 .....	109

## LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 Protocolo de fabricación de Dantroleno sódico 20mg/60mL Solución Inyectable.

ANEXO 2 Protocolo de Validación de Dantroleno sódico 20mg/60mL Solución Inyectable.

ANEXO 3 Resultados y estudio estadístico de Validación de Dantroleno sódico 20mg/60mL Solución Inyectable.

ANEXO 4 Informe de Validación de Dantroleno sódico 20mg/60mL Solución Inyectable.

ANEXO 5 Metodología analítica de producto terminado Validación de Dantroleno sódico 20mg/60mL Solución Inyectable.

ANEXO 6 Protocolo de estabilidad acelerada de Dantroleno sódico 20mg/60mL Solución Inyectable.

ANEXO 7 Resultados y estudio estadístico de estabilidad acelerada de Dantroleno sódico 20mg/60mL Solución Inyectable.

ANEXO 8 Certificados analíticos de material de envase.

ANEXO 9 Especificaciones y certificados analíticos de materia prima.



## 1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos huérfanos son sustancias destinados al diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades raras. Aunque cada enfermedad rara afecta por definición a un pequeño número de personas, en total "más de 300 millones de personas viven hoy en día" con una patología de este tipo, es decir, el 4% de la población mundial, según la primera estimación sobre el fenómeno. "Por lo tanto, las enfermedades "raras" no son tan raras si se toman colectivamente y se justificaría la aplicación de políticas de salud pública eficaces a nivel mundial y nacional", dijeron en un comunicado los investigadores del Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica (Inserm) de Francia. (Sanchez, 2019)

Aunque se ha llevado a cabo un encuentro con los más destacados expertos, quienes han hablado sobre el diagnóstico temprano de pacientes con trastornos hereditarios o enfermedades raras y socializando los más recientes avances, tratamientos y asesoramiento genético. Estas enfermedades afectan, en promedio, a uno de cada 2.000 habitantes y se calcula que en el mundo hay casi 7.000 enfermedades identificadas, pero sólo se han desarrollado tratamientos para unas 50. (FM, 2019).

La baja frecuencia con la que se presentan estas enfermedades supone una mínima rentabilidad socioeconómica para la investigación. El coste de desarrollo de un medicamento en estos momentos se sitúa entre los 250 y los 500 millones de dólares, y el período medio de desarrollo de un medicamento se estima entre 10 y 14 años. Cuando por fin el medicamento ve la luz en el mercado farmacéutico, el laboratorio fabricante aspira legítimamente a recuperar la inversión y a obtener beneficios; tiene que vender suficiente y durante un largo período de tiempo. Objetivo difícil de alcanzar, dada la baja frecuencia de las enfermedades raras. Así, los medicamentos huérfanos son aquéllos que, aun existiendo y teniendo una posible aplicación terapéutica, no son producidos a causa de su baja rentabilidad. (Portalfarma, 2017).

La hipertermia maligna es una patología genética considerada como la única enfermedad asociada al uso de anestesia general, según cifras conocidas por la Sociedad Colombiana de Anestesiología su incidencia esta entre 1 en 5.000 a 1 en 100.000 cirugías con anestesia, se relaciona exclusivamente al uso de gases anestésicos y relajantes musculares despolarizantes y se manifiesta con aumento en la temperatura corporal. (Velasquez, 2019).

Por consiguiente, a pesar de ser una enfermedad rara y de muy baja incidencia, cuando se presenta un episodio de hipertermia maligna el único tratamiento que actúa como antídoto es el Dantroleno, medicamento que debe ser aplicado por el anestesiólogo en la mayor brevedad posible. No obstante, en Colombia, luego de la gestión ante el Ministerio de Salud por parte de la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE), este medicamento pasó a ser considerado por el INVIMA como un vital no disponible debido a que no se encuentra en las cantidades requeridas en todas las clínicas y hospitales del país. (Velasquez, 2019)

Este medicamento es de difícil acceso por varios motivos, el primero de ellos es que el Dantroleno Sódico se comercializa únicamente en viales cada uno con 20mg de Dantroleno liofilizado, (Giraldo & Arrendo, 2018), y la industria farmacéutica nacional no cuenta con el avance tecnológico necesario para realizar la producción de medicamentos liofilizados, debido a que es un proceso que requiere un alto costo de instalaciones, equipos y personal, además de tener un elevado gasto energético (Bermio, 1999).

El segundo motivo parte de la razón principal, la industria farmacéutica nacional se encuentra muy limitada en el uso de este tipo de tecnologías para la fabricación de medicamentos, por lo tanto Colombia no dispone de ningún registro sanitario (INVIMA, 2019), lo que conlleva a que no se encuentre en las cantidades requeridas en todas las clínicas y hospitales del país, por ende

el ente regulador INVIMA lo ingresa a el listado de medicamentos en desabastecimiento y así mismo al listado de medicamentos vitales no disponibles el día 29 de Julio de 2019 con el siguiente motivo “Debido a la ausencia de entidades interesadas en comercializar el medicamento Dantroleno en el país, en Colombia no se dispone de registro sanitario para este producto farmacéutico” (INVIMA, 2019).

Por lo tanto, en el presente trabajo se describe el desarrollo de una formulación de Dantroleno sódico en solución inyectable (20 mg/ 60mL), brindando nuevas oportunidades al mercado para elaborar un producto en una forma farmacéutica tradicional, facilitando su fabricación en la industria colombiana, garantizando el abastecimiento en el país.

Tomando como referencia las nuevas tendencias implementadas para asegurar la eficacia de los medicamentos en la industria farmacéutica, se empleó durante el proceso de desarrollo una metodología enfocada en herramientas de calidad basada en diseño (QbD), con el fin de garantizar en cada etapa, criterios que faciliten el proceso y cumplimiento de los parámetros establecidos para formas farmacéuticas en solución.

Durante la ejecución de la metodología de calidad basada en diseño (QbD), se plantearon siete etapas, (Sarwar, Mahfoozur, & Suryakanta, 2019) en las cuales se realizó una revisión bibliográfica tanto del producto como del principio activo y excipientes, como del material del envase a utilizar; con ello se plantearon los atributos críticos de calidad a tener en cuenta y a se propusieron tres posibles formulaciones a evaluar, posteriormente se realizaron los ensayos de pre-estabilidad y se eligió una formulación final, la cual fue sometida a estudios de estabilidad acelerada.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1.Objetivo General

Diseñar y elaborar la formulación de Dantroleno sódico en solución inyectable para el tratamiento de la hipertermia maligna, incluyendo validación de la técnica analítica y el estudio de estabilidad acelerada.

### 2.2.Objetivos específicos

- Realizar una revisión bibliográfica de las características que presenta la molécula de Dantroleno Sódico con la cual se desea desarrollar la formulación y del producto terminado que se comercializa.
- Desarrollar la etapa pre formulación para Dantroleno sódico en solución inyectable basada en la revisión bibliográfica.
- Diseñar y estandarizar el proceso de fabricación para el Dantroleno sódico en solución inyectable
- Desarrollar y validar la metodología analítica para materia prima y producto terminado de Dantroleno sódico en solución inyectable.
- Someter la formulación desarrollada a ensayos de estabilidad acelerada que permita soportar la información pertinente y aplicable ante el ente regulador para la solicitud del registro sanitario.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertermia maligna es un trastorno genético autosómico dominante que se caracteriza por el aumento de la temperatura en respuesta a determinados agentes anestésicos inhalatorios o relajantes musculares, a causa de un aumento atípico de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico (Araya & Rocabado, 2003). Es un síndrome farmacogenético de baja incidencia; la mortalidad sin utilizar el fármaco específico, era del 95%, y sólo se podía hacer tratamiento sintomático, la introducción del Dantroleno, sumado a un mejor conocimiento de la enfermedad, ha permitido su diagnóstico precoz y un tratamiento específico, con lo que la mortalidad se ha reducido a un 3%.(Araya & Rocabado, 2003).

El Dantroleno sódico es el único Antídoto farmacológico para la Hipertermia maligna, siendo el único relajante muscular que actúa a distancia de la unión mioneural (Araya & Rocabado, 2003), Es un derivado hidantoínico muy liposoluble, con una vida media de 12 horas. Actúa disminuyendo la intensidad de la contracción muscular al interferir en la liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico, reduciendo su cantidad y velocidad (Araya & Rocabado, 2003).

Según la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE) se ha alertado sobre el riesgo que representa la falta de disponibilidad en Colombia del medicamento Dantroleno, para las personas sometidas a cirugía, por lo cual pasó a ser considerado por el INVIMA como un vital no disponible. (ISAGS-UNASUR, 2017) (El diario de la salud, 2019)

Este medicamento es de difícil acceso por varios motivos, el primero de ellos es que el Dantroleno Sódico se comercializa únicamente en viales cada uno con 20mg de Dantroleno liofilizado, el cual debe reconstituirse en 60 ml de agua destilada, obteniendo una concentración final de 0,33 mg/ml y un pH 9,5 (Giraldo & Arrendo, 2018), y la industria farmacéutica nacional no cuenta con el avance tecnológico necesario para realizar la producción de medicamentos liofilizados, debido a que es un proceso que requiere un alto costo de

instalaciones, equipos y personal, además de tener un elevado gasto energético (Bermio, 1999).

El segundo motivo parte de la razón principal, la industria farmacéutica nacional la industria farmacéutica nacional se encuentra muy limitada en el uso de este tipo de tecnologías para la fabricación de medicamentos, por lo tanto Colombia no dispone de ningún registro sanitario (INVIMA, 2019), lo que conlleva a que no se encuentre en las cantidades requeridas en todas las clínicas y hospitales del país, por ende el ente regulador INVIMA lo ingresa a el listado de medicamentos en desabastecimiento y así mismo al listado de medicamentos vitales no disponibles el día 29 de Julio de 2019 con el siguiente motivo “Debido a la ausencia de entidades interesadas en comercializar el medicamento Dantroleno en el país, en Colombia no se dispone de registro sanitario para este producto farmacéutico” (INVIMA, 2019).

Por lo tanto, se pretende desarrollar una formulación de Dantroleno sódico en solución inyectable (20 mg/ 60mL), brindando nuevas oportunidades al mercado para elaborar un producto en una forma farmacéutica tradicional, facilitando su fabricación en la industria colombiana, garantizando el abastecimiento en el país.

Teniendo en cuenta lo anterior nace la pregunta ¿Es factible desarrollar una formulación de Dantroleno sódico en solución inyectable estable?

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La hipertermia maligna es un desorden hipermetabólico en el que participa el sistema musculoesquelético. Generalmente se presenta en pacientes genéticamente susceptibles tras la exposición a un agente anestésico desencadenante, dando como resultado; taquicardia, hipertermia, hipercapnia, acidosis, rigidez musculoesquelética, hiperpotasemia, falla renal y arritmias. Desde 1979, la droga Dantroleno sódico inyectable está disponible para el tratamiento de la Hipertermia maligna y ha contribuido enormemente en el dramático descenso que han tenido las muertes asociadas a estos episodios. (García, Zylbersztajn, & Rousseau, 2012)

Según cifras aportadas por la SCARE la incidencia de la hipertermia maligna está entre una en 5.000 a una en 100.000 cirugías con anestesia. (ISAGS-UNASUR, 2017) (El diario de la salud, 2019)

Y en un estudio realizado en Bogotá se estimó una incidencia de 1:65.000, mientras que en España el Instituto de Salud Carlos III estima una incidencia de 1/14.000 casos en actos anestésicos pediátricos y 1/40.000 en adultos. A pesar de su baja frecuencia, es debido a su alta letalidad que es necesario el desarrollo de competencias en el manejo de la crisis, ya que el reconocimiento oportuno y el manejo apropiado reducen la mortalidad a menos del 10%. (Giraldo & Arrendo, 2018)

El Dantroleno Sódico es un medicamento específico para tratar las crisis de hipertermia maligna, es un relajante muscular que actúa disminuyendo la liberación de calcio desde sus sitios de almacenamiento en el retículo sarcoplásmico al acoplarse al canal de calcio de la célula muscular que es el que causa la liberación del calcio dentro de la célula. Luego de que se inicia la HM, los niveles de calcio intracelular aumentan debido a liberación anormal desde el retículo sarcoplásmico; el Dantroleno restaura el balance entre la liberación y la captación. (García,

Zylbersztajn, & Rousseau, 2012)

El Ministerio De Salud Y Protección Social reconoce a la Hipertermia Maligna como una Enfermedad Huérfana, Las enfermedades huérfanas son aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 2.000 personas (RESOLUCIÓN 430 , 2013), bajo la premisa que el Dantroleno sódico es el único Antídoto farmacológico para la Hipertermia maligna (Araya & Rocabado, 2003), es catalogado como un medicamento huérfano, y desarrollar un medicamento dirigido a tratar una enfermedad rara no permite, en general, recuperar el capital invertido durante el proceso de investigación,(ORPHA.NET, 2019), aunque actualmente existen 2 nombres comerciales, DANTRIUM y RYANODEX (Dantroleno Sódico polvo liofilizado para reconstituir) (ORPHA.NET, 2019).

El Dantroleno debería encontrarse en todos los hospitales en que se practique anestesia General (García, Zylbersztajn, & Rousseau, 2012), pero la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE) destaca que, en Colombia, luego de la gestión ante el Ministerio de Salud por parte de esta sociedad, este medicamento pasó a ser considerado por el INVIMA como un vital no disponible debido a que no se encuentra en las cantidades requeridas en todas las clínicas y hospitales del país. (ISAGS-UNASUR, 2017), La SCARE ha alertado sobre el riesgo que representa la falta de disponibilidad en Colombia del medicamento Dantroleno, catalogado como vital, para las personas sometidas a cirugía. (El diario de la salud, 2019)

Para garantizar la prestación de servicios de salud de forma integral se requiere establecer mecanismos que permitan la oferta suficiente y el acceso a medicamentos vitales de difícil consecución, la investigación, desarrollo, producción y comercialización de estos medicamentos se dificulta por una baja frecuencia de uso y poca rentabilidad en el tiempo de vida comercial del producto para el fabricante o comercializador. (García, Zylbersztajn, &



Rousseau, 2012)

Colombia no dispone de ningún registro sanitario para Dantroleno sódico (INVIMA, 2019), El DECRETO 481 de 2004 con el ánimo de incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, el INVIMA autorizará su fabricación y comercialización mediante resolución motivada. Esta autorización se fundamentará en la correspondencia entre el tipo de producto y el área de fabricación contemplada en la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos, controles de calidad del producto terminado conforme a las farmacopeas oficiales vigentes, descripción del proceso de fabricación y estudios de estabilidad cuando corresponda (DECRETO 481, 2004)

Actualmente la liofilización en Colombia se emplea en la industria de alimentos, empresas como FONTUS, SERO Colombia entre otras, son empresas agroindustriales dedicada a la producción y comercialización de frutas y verduras deshidratadas y liofilizadas, aunque requirieron una alta inversión inicial US \$70.000 (Parzanese, 2019), a pesar de ello la industria farmacéutica nacional se encuentra muy limitada en el uso de este tipo de tecnologías para la fabricación de medicamentos liofilizados, debido a que la liofilización requiere un alto costo de instalaciones y equipos, además elevado gasto energético (Bermio, 1999)

Lo anterior lo que conlleva a que no se encuentre en las cantidades requeridas en todas las clínicas y hospitales del país, debido a ello el ente regulador INVIMA lo ingresa a el listado de medicamentos en desabastecimiento y así mismo al listado de medicamentos vitales no disponibles el día 29 de Julio de 2019 con el siguiente motivo “Debido a la ausencia de entidades interesadas en comercializar el medicamento Dantrolene en el país, en Colombia no se dispone de registro sanitario para este producto farmacéutico” (INVIMA, 2019).

Por lo cual se pretende desarrollar una formulación de Dantroleno sódico en solución inyectable, brindando nuevas oportunidades al mercado para elaborar un producto en una forma

farmacéutica tradicional, facilitando su fabricación en la industria colombiana, garantizando el abastecimiento en el país, así mismo, Se busca con el presente trabajo fortalecer los conocimientos teóricos impartidos en la carrera de química farmacéutica, Aplicándolos de manera directa para solucionar un problema en el desarrollo de un producto como el Dantroleno sódico inyectable

## 5. MARCO TEÓRICO

### 5.1. Soluciones inyectables:

La utilización de los productos inyectables comienza solo hasta mediados del siglo XIX. Hay tres hechos fundamentales que permitieron la generalización de esta vía de administración: el desarrollo de la aguja y la jeringa por Pradaz en 1853, la puesta a punto de las ampollas por Limousin y, los descubrimientos de Pasteur sobre la esterilización como medio para eliminar microorganismos. Los primeros ensayos fueron realizados por Wood en 1853; pero no es hasta 1874 cuando tiene lugar el reconocimiento oficial de los inyectables como forma para administrar medicamentos. (AGV SALUD, 2015)

#### 5.1.1. Definiciones y clasificación.

##### 5.1.1.1. Inyectables

Son productos fluidos formulados para ser administrados a través de piel o mucosas. Estos productos se deben preparar mediante procedimientos que garanticen el cumplimiento de los requisitos establecidos por la Farmacopea para esterilidad, pirogénos, partículas extrañas, etc. y contienen, si fuera necesario, inhibidores para el crecimiento de microorganismos. (USP 42, 2019)

##### 5.1.1.2. Denominación

###### 5.1.1.2.1. *Solución inyectable*

Preparaciones líquidas que son sistemas homogéneos.

###### 5.1.1.2.2. *Para inyección*

Sólidos que al agregarles vehículos apropiados forman soluciones que cumplen con todos los requisitos generales aplicables a las soluciones inyectables.

#### 5.1.1.2.3. *Emulsión inyectable*

Preparaciones líquidas que son emulsiones de fase externa acuosa u oleosa.

#### 5.1.1.2.4. *Suspensión inyectable*

Preparaciones líquidas de sólidos suspendidos en medios líquidos apropiados. No deben emplearse para la administración intravenosa o intratecal.

#### 5.1.1.2.5. *Para suspensión inyectable:*

Sólidos que mediante el agregado de vehículos apropiados resultan en preparaciones que cumplen con todos los requisitos generales aplicables a las Suspensiones inyectables.

#### 5.1.1.3. Inyectables de grandes y pequeños volúmenes

Los envases de las formulaciones inyectables deben llenarse con un volumen ligeramente en exceso del declarado en el rótulo (ver 210. Determinación del contenido extraíble del envase).

En la Farmacopea, una formulación inyectable de gran volumen corresponde a un inyectable monodosis destinado a la administración intravenosa, envasado en recipientes que contengan un volumen mayor o igual a 100 ml. La designación de formulación inyectable de pequeño volumen se refiere a un inyectable envasado en recipientes que contengan un volumen menor a 100 ml.

#### 5.1.1.4. Vehículos acuosos

Los vehículos para inyectables deben satisfacer los requisitos de <340>. Ensayo de pirogenos o de <330>. Ensayo de endotoxinas bacterianas, según se especifique. El Agua para Inyectables se emplea generalmente como vehículo, a menos que se especifique de

otro modo en la monografía correspondiente. El cloruro de sodio u otro agente isotonzante pueden agregarse en cantidades suficientes para obtener una solución isotónica.

#### 5.1.1.5. Sustancias auxiliares

Cuando sea necesario aumentar la estabilidad, pueden agregarse sustancias apropiadas a los preparados inyectables, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, siempre que sean inocuas en las cantidades administradas y no interfieran con la eficacia terapéutica o con los ensayos y valoraciones especificadas. No pueden agregarse sustancias colorantes sólo para dar color a la preparación final de una formulación inyectable (ver Sustancias auxiliares en Consideraciones generales).

Los inyectables de gran volumen no deben contener conservantes ni colorantes. Tampoco pueden contener estabilizantes a menos que se especifique lo contrario en la monografía correspondiente.

Debe tenerse especial cuidado en la selección y empleo de las sustancias auxiliares que se incorporan en preparados inyectables que se administren en volúmenes mayores de 5 ml y menores o iguales de 100 ml. A menos que se especifique de otro modo, deben considerarse las siguientes recomendaciones: 0,01 % para agentes que contengan mercurio y agentes tensoactivos catiónicos; 0,5 % para clorobutanol, cresol y fenol; 0,2 % para dióxido de azufre o una cantidad equivalente de sulfito, bisulfito, metabisulfito de potasio o de sodio.

### 5.1.2. Avances en dispositivos de inyección parenteral

#### 5.1.2.1. Beneficios de los sistemas de inyección

El crecimiento del mercado de inyectables en la última década ha llevado al desarrollo de numerosas tecnologías de dispositivos de inyección para la preparación y administración de productos. Las tecnologías de dispositivos de inyección facilitan la preparación de la

inyección, facilitan la administración, mejoran la precisión de la dosis y garantizan la seguridad, todo lo cual contribuye a una mejor aceptación y cumplimiento del usuario. (Nema & Ludwig, 1988)

#### 5.1.2.2. Factores que influyen en la selección de una tecnología de dispositivos

La selección de una tecnología de dispositivo de inyección depende de los atributos de la población de pacientes y el producto farmacológico. Los usuarios de tecnologías de dispositivos pueden ser pacientes o profesionales de la salud. Para la administración del paciente en el hogar, se debe considerar la experiencia del paciente con inyectables, agudeza mental, destreza física y condiciones de almacenamiento del producto. Para el profesional de la salud, la prevención de pinchazos accidentales y los procedimientos operativos de la clínica son las consideraciones principales. En cuanto a los atributos del producto farmacológico, los factores de formulación tales como conservantes, líquidos versus liofilizados y la viscosidad son críticos. Además, los factores de dosificación, como la vía de administración, la frecuencia de administración, el volumen entregable y la dosificación fija versus variable pueden tener un impacto en la selección del dispositivo. Aunque la selección de un dispositivo ha estado históricamente limitada por tales factores, muchos dispositivos actuales tienen nuevas capacidades que superan las limitaciones anteriores y se adaptan a una gama más amplia de atributos del producto. (Nema & Ludwig, 1988).

#### 5.1.2.3. Factores de selección basados en el cliente

##### 5.1.2.3.1. Ruta de administración

La ruta de administración del fármaco (intravenosa (IV), subcutánea (SC) o intramuscular (IM)) afecta la selección y el diseño del dispositivo de inyección. Los dispositivos utilizados para la administración IV deben ser universalmente compatibles con los

procedimientos y equipos clínicos, y la mayoría de estos dispositivos son herramientas que proporcionan mejoras menores en los procedimientos de administración IV existentes. Los dispositivos de inyección están diseñados principalmente para uso SC o IM por un paciente o proveedor de atención médica. Las consideraciones clave en el diseño de dispositivos para uso SC e IM incluyen la profundidad y el volumen de inyección.

Las agujas para estas vías de administración varían en longitud y calibre de aguja. Se debe diseñar un dispositivo de inyección para garantizar que el medicamento se inyecte en el espacio SC o IM apropiado. La administración incorrecta podría causar molestias y / o alterar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad del medicamento.

#### *5.1.2.3.2. Frecuencia de administración*

La frecuencia de la administración del medicamento afecta la selección del tipo de dispositivo (por ejemplo, un bolígrafo o una jeringa precargada con un auto inyector), así como la decisión de usar un diseño reutilizable o desechable. Los medicamentos pueden administrarse con frecuencia, como a diario o con mayor frecuencia, o con poca frecuencia, como una vez a la semana o con menos frecuencia. Para los productos administrados con frecuencia, los dispositivos que son portátiles y contienen múltiples dosis en un diseño compacto, como los bolígrafos multidosis, son menos perjudiciales para el estilo de vida del paciente y más rentables. Es probable que los productos administrados con poca frecuencia se suministren como un dispositivo de dosis única desechable. Un sistema simple, intuitivo y listo para usar es particularmente apropiado en este entorno, para que los pacientes no tengan que familiarizarse con las instrucciones cada vez que usan el dispositivo o realicen un procedimiento complejo con un producto que se usa solo ocasionalmente. El mejor ejemplo de esto.

El escenario es el uso de dispositivos antidoto de emergencia, que solo pueden usarse una vez en la vida de una persona para una emergencia médica. Un procedimiento de inyección fácil, rápido e intuitivo es esencial para prevenir la aparición de una afección médica grave.

La elección de un dispositivo reutilizable o desechable es un equilibrio entre conveniencia y costo. Aunque los dispositivos reutilizables requieren más manipulación por parte del usuario final, son más rentables. Si un medicamento se administra con frecuencia, el costo unitario de los dispositivos desechables puede ser prohibitivo debido a los desechos asociados con la eliminación frecuente.

#### 5.1.2.4. Factores de selección basados en la propiedad del producto

##### 5.1.2.4.1. *Líquido vs. Productos liofilizados*

Los productos inyectables se suministran como líquidos o polvos liofilizados. Se utiliza una formulación liofilizada cuando el producto farmacológico no es suficientemente estable durante su vida útil como líquido. Una desventaja de los productos liofilizados es que requieren reconstitución antes de la inyección, que es un paso adicional que debe realizarse en comparación con un producto líquido. Algunas tecnologías de dispositivos están diseñadas únicamente para aliviar los inconvenientes del paso de reconstitución, y luego el medicamento se inyecta con una aguja y jeringa convencionales. Cuando se usa un producto liofilizado como dispositivo de inyección, el diseño debe tener un mecanismo de reconstitución antes de la inyección. Si bien la reconstitución puede diseñarse para que sea más fácil, una formulación líquida siempre será una ventaja. Cuanto más inexperto sea el usuario, más desafiado física o mentalmente al usuario, o cuanto más frecuente sea la necesidad de reconstitución, mayor será el valor de una formulación líquida lista para usar. (Nema & Ludwig, 1988)



#### 5.1.2.5. Envase primario

El medicamento está contenido en un sistema de cierre de contenedores, o contenedor primario, para prevenir la contaminación microbiana, la pérdida de solventes o la exposición a gases o vapor de agua. El vidrio de borosilicato tipo I es el material de construcción más común debido a sus excelentes propiedades de barrera e inercia. Los dispositivos actuales están diseñados para usarse con tres tipos de recipientes primarios: viales, cartuchos y jeringas prellenadas.

##### 5.1.2.5.1. Viales

Los viales de vidrio son el contenedor primario más frecuente para medicamentos inyectables. Las resinas plásticas pueden ser materiales más frecuentes para este sistema de cierre de contenedores en el futuro. Los viales son recipientes cilíndricos con un tapón y sello, que se engarza en la parte superior del vial para mantener el cierre del recipiente (Fig. 1). Los viales pueden contener líquidos o polvos liofilizados. La mayoría de los dispositivos de inyección utilizados con viales son herramientas para facilitar la reconstitución (si el producto está liofilizado), transferir el producto entre viales y otros recipientes (por ejemplo, bolsas intravenosas, jeringas u otros viales) o facilitar la extracción del producto del recipiente.

##### 5.1.2.5.2. Cartuchos

Los cartuchos de vidrio se usan como un contenedor primario para las plumas de inyección (descritas en la sección "Plumas de inyección" con más detalle). Para formulaciones multiusos conservadas, los cartuchos de vidrio son el contenedor primario comúnmente utilizado. Al igual que con otros viales, las resinas plásticas pueden ser un material más frecuente para este sistema de contenedor primario en el futuro. Un cartucho tiene un

cilindro tubular que está sellado en cada extremo con un cierre de goma o elastomérico (Fig. 1). El medicamento se llena previamente en el recipiente y se retiene mediante un tapón al que se puede unir un conjunto de aguja en un extremo y un émbolo en el otro extremo. Los cartuchos de doble cámara se utilizan para productos farmacológicos liofilizados en los que el producto seco está contenido en una cámara y el diluyente en la otra. Un canal entre las cámaras permite mezclar y reconstituir el producto en el momento de su uso.

#### *5.1.2.5.3. Jeringas prellenadas*

Las jeringas prellenadas son jeringas suministradas al paciente o al proveedor de atención médica que ya contienen el medicamento. Estos sistemas ofrecen una alternativa más conveniente a los viales de medicamentos estándar: el usuario no necesita realizar los pasos para preparar y administrar el producto a partir de viales, tales como ajustes de presión de aire, aspiración del medicamento del vial, agujas colgantes y reconstitución y manipulación del diluyente si el producto está liofilizado. Las jeringas prellenadas reducen o eliminan estos pasos de preparación, mejoran la precisión de la dosificación y reducen el riesgo de contaminación debido a una menor transferencia del producto antes de la inyección. Las jeringas prellenadas se pueden usar como dispositivo de inyección o se pueden usar con un autoinyector (descrito en la sección "Autoinyectores") para automatizar la inyección. (Nema & Ludwig, 1988)

## 5.2. Relajantes musculares esqueléticos

Los relajantes musculares esqueléticos son fármacos que actúan sobre los centros nerviosos y deprimen la actividad del músculo esquelético, disminuyendo el tono y los movimientos involuntarios. Hay dos grupos de fármacos con acciones y finalidades diferentes:

### 5.2.1. Bloqueadores neuromusculares

Utilizados durante los procedimientos quirúrgicos. Interfieren en la transmisión en la placa neuromuscular y no son activos sobre el SNC; se utilizan junto a los anestésicos generales. En este grupo se incluyen: atracuronio, pancuronio, succinilcolina, etc.

### 5.2.2. Espasmolíticos

Reducen la espasticidad en diversas afecciones neurológicas. Se emplean para el espasmo muscular local agudo.

A diferencia de otros fármacos, los relajantes del músculo esquelético son un grupo heterogéneo y no están químicamente relacionados. Debido a esto, existen diferencias importantes en cuanto a eficacia o seguridad que necesitan ser consideradas a la hora de elegir una medicación para tratar a pacientes con espasticidad o con problemas osteomusculares.

Los fármacos más eficaces con que se cuenta para el control de la espasticidad incluyen el baclofeno, el diazepam y el Dantroleno.

La mayoría de los medicamentos que se describen a continuación tienen en común su capacidad para mejorar la función del músculo esquelético principalmente mediante sus acciones sobre el SNC. La mayoría de estos medicamentos (los utilizados para el tratamiento de la espasticidad y de los espasmos musculares agudos) deprimen con grado variable de selectividad ciertos sistemas neuronales que controlan el tono muscular. (Aragóna & Bermejoa, 2008)

### 5.2.2.1. Espasticidad y espasmos musculares

El término espasticidad se aplica, de forma global, a todas aquellas anomalías de la regulación del tono del músculo esquelético que resultan de lesiones en distintos ámbitos del SNC. Un elemento clínico que se encuentra casi siempre en estas alteraciones es la hiperexcitabilidad de los llamados reflejos de estiramiento tónicos. Estos reflejos ocurren cuando un músculo esquelético se estira. Hay entonces una contracción refleja brusca, que puede llegar a ser dolorosa y hace que el control muscular se deteriore. No debemos confundir la espasticidad con los espasmos musculares. Ambos términos representan diferentes tipos de tono muscular aumentado que resultan de trastornos diferentes. La espasticidad no es en sí una enfermedad, sino consecuencia de alteraciones como la esclerosis múltiple, enfermedades cerebrovasculares (hemorragias o embolias cerebrales), parálisis cerebral o lesiones traumáticas del cerebro o de la médula espinal. Por otra parte, los espasmos musculares significan un aumento involuntario de la tensión muscular, que resulta de alteraciones de tipo inflamatorio del músculo esquelético.

La espasticidad es uno de los componentes de daño neurológico llamados positivos, entre los que se incluyen exceso de actividad motora involuntaria (tono, reacciones tendinosas, espasmos flexores, reflejos en masa, distonía, respuesta reflejas anormales, etc.), y que se diferencian de los signos y síntomas negativos, como son debilidad, parálisis, tendencia a la fatiga y pérdida del control fino de los movimientos.

En la actualidad sólo existe tratamiento farmacológico para los signos y síntomas positivos, a pesar de que los negativos son tan incapacitantes para el paciente como los primeros. (Aragóna & Bermejoa, 2008)

#### 5.2.2.1.1. *Baclofeno*

El baclofeno es un ácido similar al ácido gammaaminobutírico (GABA). Este es uno de los principales inhibidores del sistema nervioso central. Los receptores para el baclofeno son designados como receptores GABAB. Cuando el baclofeno activa los receptores, la neurona se hiperpolariza, el flujo de calcio se disminuye y la conductancia del potasio aumenta; por consiguiente, hay disminución en la liberación de neurotransmisores excitatorios. El baclofeno reduce la excitabilidad de las terminales aferentes primarias, inhibe la actividad refleja mono y polisináptica y reduce la actividad de neurona motora gamma. Se emplea para reducir la frecuencia y severidad de los espasmos extensores y flexores y para disminuir la hipertonía muscular.

Se absorbe rápidamente por vía oral, con una vida media de 3-4 horas. Se elimina principalmente por el riñón y el 15% es metabolizado en hígado. En pacientes con compromiso de la función renal, las dosis deben ser reducidas. Se recomienda siempre antes de iniciar un tratamiento conocer los parámetros de la función hepática, con una evaluación periódica de estas pruebas durante el tratamiento.

Las dosis iniciales deben ser bajas y se incrementan lentamente agregando 5 mg cada 3 o 4 días. La dosis máxima recomendada es de 80 mg/día, dividida en 4 dosis. En algunos casos se requieren dosis altas hasta de 240 mg/día.

Su administración sistémica se acompaña frecuentemente de efectos adversos como somnolencia, mareo, debilidad, ataxia y estados de confusión (desorientación en el tiempo y en el espacio). La sobredosis puede producir crisis convulsivas, depresión respiratoria y coma. No se recomienda suspender bruscamente el tratamiento crónico.

En los últimos años se ha empleado la administración intratecal (mediante una aguja dirigida al canal espinal) de baclofeno con buenos resultados. El tratamiento implica el uso de una bomba de infusión continua programable, con la ventaja de poder alcanzar niveles del fármaco más alto en el SNC y disminuir los efectos colaterales. El criterio de elección de los pacientes más importante es la falta de respuesta positiva a cualquier fármaco antiespástico oral o la aparición de efectos adversos debidos al tratamiento oral. Actualmente, el tratamiento de la espasticidad con baclofeno vía intratecal es la forma más eficaz de reducir la espasticidad independientemente de la causa que la origina. (Aragón & Bermejo, 2008)

#### 5.2.2.1.2. *Diazepam*

El diazepam es una benzodiazepina útil en el tratamiento de la agitación y la ansiedad. Reduce el reflejo polisináptico produciendo relajación muscular y sedación, y tiene efecto antiespástico. El tratamiento se inicia con dosis de 5 mg una vez al día, que se van incrementando hasta 10 mg si es necesario. Se absorbe por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen al cabo de 1 hora. El diazepam se metaboliza a un compuesto activo, N-desmetildiazepam. La vida media es de 20-80 horas y se une en un 98-99% a proteínas plasmáticas. Los signos de intoxicación con diazepam son somnolencia progresiva hasta llegar al coma, aunque las benzodiazepinas tienen un rango alto de seguridad. Los síntomas de la retirada brusca con dosis elevadas (> 40 mg/día) incluyen: ansiedad, irritabilidad, temblor, fasciculaciones, náusea, hipersensibilidad a la luz, sonidos, presión, insomnio, convulsiones, psicosis y posiblemente la muerte. Los síntomas aparecen a los 2-4 días de haber suspendido el medicamento para las benzodiazepinas de acción prolongada. Para las de acción corta, los síntomas tienen lugar al cabo de 1-2 días de haber suspendido el medicamento.

Al igual que otras benzodiazepinas, el diazepam ejerce su acción facilitando la transmisión GABAérgica. En la médula espinal, estos efectos se manifiestan como una disminución de la actividad eléctrica espontánea o provocada, regulada por interneuronas inhibitorias —en su mayoría GABAérgicas o glicinérgicas— que participan en circuitos de retroalimentación y de inhibición recurrente. Una activación de estas neuronas o los efectos del neurotransmisor liberado se manifiesta como un aumento o potenciación de la inhibición presináptica.

Los efectos antiespásticos del diazepam son aparentes incluso en pacientes con sección medular completa, lo que indica que el fármaco ejerce directamente sus acciones en el tejido nervioso. Los efectos electrofisiológicos incluyen un aumento de la inhibición de reflejos tendinosos producida por estímulos vibratorios, que contrastan con los producidos por el baclofeno.

Las reacciones colaterales del diazepam incluyen sedación, ataxia, ralentización de las funciones psicomotoras, sequedad de la boca, cefalea, molestias gástricas, etc. Después de la administración crónica, el diazepam induce cierto grado de dependencia, con signos de abstinencia que pueden incluir insomnio y una exacerbación del cuadro espástico. El fármaco es eficaz en pacientes con esclerosis múltiple o alteraciones puramente espinales, en particular, las relacionadas con traumatismos.

Existen otras benzodiazepinas ensayadas con relativo éxito en casos de espasticidad, como el ketazolam y el midazolam. En general, no hay evidencia de que alguna benzodiazepina sea más efectiva que otra si se administra la dosificación adecuada; sin embargo, las diferencias farmacocinéticas entre los fármacos pueden ser consideraciones importantes en la elección de las prescripciones.

Los tratamientos de la espasticidad tienen el objetivo de preservar y optimizar el funcionalismo y la movilidad, aliviar los espasmos musculares dolorosos, prevenir complicaciones como las contracturas y facilitar los cuidados de enfermería y la rehabilitación (Aragóna & Bermejoa, 2008)

#### *5.2.2.1.3. Metocarbamol*

El metocarbamol es un carbamato análogo derivado de la mefenesina. Su efecto es prolongado, produciendo inhibición de los reflejos polisinápticos. Se comercializa en tabletas de 500 a 750 mg. La dosis usual en adultos es de 1 g, 4 veces al día. Se encuentra asociado a analgésicos como el paracetamol o ácido acetilsalicílico.

#### *5.2.2.1.4. Meprobamato*

El meprobamato se introdujo como un agente ansiolítico en 1955 y se prescribe principalmente para tratar la ansiedad, la tensión y los espasmos musculares asociados. La aparición y la duración de la acción son similares a las de los barbitúricos de acción intermedia; sin embargo, las dosis terapéuticas de meprobamato producen menos sedación y toxicidad que los barbitúricos. El uso excesivo puede provocar dependencia psicológica y física.

Entre los relajantes musculares de acción periférica destacan el Dantroleno y la toxina botulínica. (Aragóna & Bermejoa, 2008)

#### *5.2.2.1.5. Dantroleno*

El Dantroleno es un derivado de la hidantoína. A diferencia del baclofeno y el diazepam, sus acciones terapéuticas se deben a que actúa directamente sobre el músculo esquelético, bloqueando el canal de calcio del retículo sarcoplásmico y reduciendo así la concentración



de calcio y disminuyendo la interacción de la miosina con la actina. El Dantroleno tiene un efecto diferencial en los diferentes tipos de fibras musculares: las unidades rápidas (las que se contraen rápidamente por cortos períodos) son debilitadas significativamente en mayor medida que las fibras lentas (aquellas que tienden a contraerse tónicamente por largos períodos y son más resistentes a la fatiga), sin afectar la transmisión neuromuscular.

El Dantroleno es particularmente eficaz en pacientes con espasticidad de origen cerebral o espinal, a excepción de la esclerosis múltiple, en la que la espasticidad parece ser más resistente a este agente. El inicio del tratamiento de la espasticidad debe ser con 25 mg al día, incrementándose la dosis cada 4-7 días, con un máximo de 100 mgs 4 veces al día.

Este fármaco se absorbe parcialmente por vía oral (aproximadamente el 20% de la dosis), por ello la forma oral se presenta en forma de sal para mejorar la absorción (aproximadamente 70%), que tiene lugar principalmente en el intestino delgado. Después de una dosis de 100 mg, la concentración plasmática máxima de ácido libre tiene lugar al cabo de 3-6 horas, y el metabolito activo (5-hidroxi-dantroleno) aparece a las 4-8 horas. El Dantroleno tiene carácter lipófilo y puede atravesar la barrera placentaria. La eliminación del medicamento no metabolizado es por vía urinaria (15-25%), seguida por excreción urinaria del metabolito después de la administración oral. La vida media de eliminación es de 15,5 horas tras una dosis oral, y de 12,1 horas después de una administración intravenosa. No se ha descrito tolerancia después de su administración crónica.

Entre los efectos adversos, el más serio constituye la hepatotoxicidad. Se ha descrito hepatitis fatal en 0,1-0,2% de pacientes tratados con este fármaco durante más de dos meses. Por esta razón, es conveniente suspender el tratamiento con Dantroleno si después de 45 días no se ha observado mejoría, o ante alteraciones hepáticas, que pueden detectarse

mediante pruebas de laboratorio. El efecto colateral más frecuentemente es la debilidad, que puede ser más invalidante que la misma espasticidad en algunos pacientes.

El Dantroleno se ha utilizado solo o combinado con baclofeno. Su asociación con diazepam puede aumentar los característicos efectos sedantes de este último.

La espasticidad no es en sí una enfermedad, sino consecuencia de alteraciones como la esclerosis múltiple, enfermedades cerebrovasculares (hemorragias o embolias cerebrales), parálisis cerebral o lesiones traumáticas del cerebro o de la médula espinal. (Aragóna & Bermejoa, 2008)

### 5.3. Hipertermia maligna

#### 5.3.1. Concepto

La hipertermia maligna (HM), también conocida como hiperpirexia maligna, es un desorden potencial farmacogenético letal que afecta a individuos genéticamente predispuestos. (Carvalho, Barros, & Silva, 2012)

#### 5.3.2. Etiología

Se ha comprobado con efectividad que los individuos susceptibles a la HM tienen un desorden del músculo esquelético relacionado con una liberación descontrolada de  $Ca^{2+}$  del retículo sarcoplasmático. Dos genes se conocen relacionados con la susceptibilidad a la HM y por los menos cuatro más están en proceso de identificación positiva. Los individuos susceptibles a la HM responden de forma anormal cuando se exponen a los anestésicos inhalatorios (halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano), relajantes musculares despolarizantes (ej.: succinilcolina) o a una actividad física extrema en ambientes calientes. Durante la exposición a esos agentes desencadenantes, se da un aumento rápido y constante de la concentración mioplasmática de  $Ca^{2+}$  a causa de la

hiperactivación del RyR1, lo que provoca una profunda alteración en la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  y caracteriza un estado hipermetabólico. (Carvalho, Barros, & Silva, 2012)

### 5.3.3. Epidemiología

La HM se describió en todos los grupos étnicos. La susceptibilidad ocurre igualmente en ambos sexos, aunque las crisis sean más comunes en los hombres. La incidencia de la HM anestésica es de 1/50.000 pacientes adultos y 1/15.000 niños, aunque se hayan descrito casos en edades extremas. La prevalencia real es difícil de definir a causa del apareamiento de individuos con ausencia o reacciones leves y de la penetración variable del rasgo heredado 34,35. La penetración incompleta indica que aunque el individuo tenga la mutación genética para la susceptibilidad a la HM, eso no quiere decir que esa disfunción se expresará durante el primero agente o incluso después de la exposición a un agente desencadenante. (Carvalho, Barros, & Silva, 2012)

### 5.3.4. Fisiopatología

En condiciones normales, los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  en el mioplasma son controlados por el RyR1, por el DHPR y por el sistema  $\text{Ca}^{2+}$ -adenosina trifosfatasa ( $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa). En la crisis de HM existe una intensa alteración en la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$ , en que la hiperactivación del RyR1 provoca un aumento en la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmática, lo que trae como resultado la activación sustentada de la contracción muscular. A veces, el primer síntoma puede ser la presencia de un espasmo del músculo masetero. Esa señal se considera por muchos autores como una señal de sospecha del síndrome 5. Los procesos de contracción muscular y de reabsorción de ese exceso de  $\text{Ca}^{2+}$  consumen grandes cantidades de ATP y generan un exceso de calor (hipertermia), que es la marca de la enfermedad. (Carvalho, Barros, & Silva, 2012)

El agotamiento de las reservas de ATP rompe la membrana del músculo esquelético y produce una extravasación de los constituyentes celulares, que incluyen potasio, creatina, fosfatos y mioglobina. La pérdida del potasio a partir de las células del músculo trae una acidosis metabólica y arritmias cardíacas. La disminución de la concentración de ATP causa una rigidez muscular, una vez que la presencia de ATP se hace necesaria para permitir la relajación muscular, además de la asociación de filamentos de actina y miosina para que el músculo quede rígido e inextensible 18. Un aumento potencial en el consumo de oxígeno por medio de la glucólisis y del metabolismo aeróbico descontrolados conlleva a la hipoxia celular, acidosis láctica progresiva y al exceso de generación de dióxido de carbono 34. Por eso, el signo inicial más común de la hipertermia maligna aguda es un aumento inexplicable en los valores de la capnografía (EtCO<sub>2</sub>), método que evalúa el gradiente de CO<sub>2</sub> presente en la espiración, en la cual el exceso de CO<sub>2</sub> espirado no se reduce con facilidad con la ventilación aumentada en minutos. Esa elevación del EtCO<sub>2</sub> está asociada con la presencia de taquicardia (a causa de la estimulación simpática por la acidosis). Ese estado hipermetabólico genera calor y conlleva a la hipoxemia, acidosis metabólica, rabdomiólisis (destrucción de las células musculares) y a un rápido aumento de la temperatura corporal, que puede ser fatal si no se reconoce y se trata a tiempo. (Carvalho, Barros, & Silva, 2012)

#### 5.3.5. Signos y síntomas

El inicio de la hipertermia maligna aguda está anunciado por uno o más signos de hipermetabolismo sistémico durante o inmediatamente después de la administración de algún agente desencadenante. Los primeros síntomas son la taquicardia, hiperventilación, rigidez muscular localizada, cianosis, arritmias, sudoración profunda e hipertermia. La crisis de HM puede manifestarse tardíamente y de manera recurrente, incluso después de la interrupción de la administración del agente desencadenante en un 20% de los casos, y

puede ocurrir fiebre por encima de los 40°C, cianosis, mala perfusión cutánea, inestabilidad presórica y rigidez muscular generalizada. Las complicaciones adicionales y potencialmente fatales incluyen la coagulación intravascular diseminada, la insuficiencia cardíaca congestiva, la isquemia intestinal y el síndrome compartimental de los miembros asociado a un edema muscular profundo. (Carvalho, Barros, & Silva, 2012)

#### 5.3.6. Diagnóstico clínico

El diagnóstico de la HM se basa en las presentaciones clínicas y laboratorios. La HM puede manifestarse inmediatamente después de la exposición a los agentes desencadenantes o incluso algunas horas después de la interrupción de su administración. Sin esa exposición previa, normalmente no se puede identificar a un paciente susceptible, lo que hace con que el diagnóstico clínico sea bastante difícil. Las crisis se clasifican de acuerdo con su presentación clínica y los síntomas pueden variar de acuerdo con la intensidad de la crisis, de forma fulminante hasta los cuadros abortivos. Aunque sean inespecíficas, tales manifestaciones iniciales asociadas con la exposición a los agentes desencadenantes, en ausencia de otra causa aparente, serán suficientes para establecer un diagnóstico preliminar de HM y llevarnos inmediatamente al tratamiento. La HM podrá evolucionar rápidamente, lo que acarrea el surgimiento de más manifestaciones clínicas y laboratorios. Entre 12 y 24 horas a partir del inicio de la crisis, se observa el pico de los niveles plasmáticos de la enzima creatino cinasa (CPK). La confirmación de la susceptibilidad dependerá del resultado del test de contractura al halotano y a la cafeína (TCHC), indicado solamente después de tres meses (Carvalho, Barros, & Silva, 2012) posteriores a la crisis.

#### 5.3.7. Tratamiento

El protocolo de tratamiento de la hipertermia maligna, internacionalmente recomendado, se basa en la interrupción de la exposición a los agentes desencadenantes, administración de

medicamento específico (Dantroleno) y medidas de apoyo o destinadas a la prevención de complicaciones asociadas, tales como:

- Reemplazo del circuito de anestesia por otro no contaminado por agente anestésico;
- Hiperventilación del paciente con O<sub>2</sub> 100%;
- Enfriamiento externo y si fuere necesario, también interno;
- Corrección de la acidosis metabólica;
- Reducción de la hipercalemia;
- Corrección de las arritmias cardíacas;
- Mantenimiento de la diuresis.

#### 5.3.7.1. Dantroleno

El Dantroleno fue originalmente sintetizado por Snyder y col. en 1967. Fue revelado como poseedor de propiedades relajantes musculares después de la administración intravenosa en animales. Los estudios demostraron que esas propiedades relajantes son a causa de la depresión del acoplamiento excitación-contracción (E-C). Se usó en un comienzo como relajante muscular en el tratamiento a largo plazo de la espasticidad de la musculatura esquelética. Ese medicamento ha sido usado desde 1975, pero hoy su uso clínico se restringe a la hipertermia maligna. El Dantroleno bloquea los RyRs, y actúa directamente sobre las isoformas RyR1 y RyR3, reduce la activación del canal por la calmodulina y disminuye la sensibilidad del canal al Ca<sup>2+</sup>. El RyR2 no se bloquea por el Dantroleno, lo que explica el hecho de que el medicamento no tenga un efecto ionotrópico negativo sobre el corazón. La estructura molecular del Dantroleno, un derivado hidantoínico, es planar. Es altamente lipofílico y por lo tanto, poco soluble en agua. Eso creó problemas para su introducción en la práctica clínica hasta la década de 1980. El uso generalizado tuvo que esperar una adecuada preparación intravenosa. Hoy por hoy, el Dantroleno está disponible para uso

intravenoso en frascos que contienen 20 mg de Dantroleno sódico liofilizado adicionados a 3 g de manitol para mejorar la solubilidad en el agua. El contenido de los frascos debe ser disuelto en 60 mL de agua, lo que produce una concentración final de Dantroleno de 0,33 mg.mL<sup>-1</sup> en pH 9,5. La solución alcalina resultante es altamente irritante para las venas periféricas y debe ser inyectada en una vena de gran calibre o ser infundida rápidamente. La preparación y la administración rápidas del Dantroleno son imprescindibles. La terapia se inicia con la administración de 2,5 mg.kg<sup>-1</sup> y debe ser repetida en intervalos de cinco minutos hasta la normalización del estado hipermetabólico y el desaparecimiento de todos los síntomas de la HM. La infusión intravenosa continua de Dantroleno en 10 mg.kg<sup>-1</sup> debe administrarse por lo menos 24 horas después de la terapia inicial exitosa. La terapia de apoyo incluye el enfriamiento corporal, la administración de bicarbonato de sodio para tratar la acidosis, betabloqueantes o lidocaína en caso de persistencia de las arritmias cardíacas y furosemida e infusión de glucosa-insulina en el caso de hipercalcemia, hipercalcemia y mioglobinuria. Por lo tanto, el rápido diagnóstico produce un tratamiento exitoso en la mayoría de los pacientes (Krause, Gerbershagen, Weißhorn, & Wappler, 2003)

#### 5.3.7.2. Azumoleno

El azumoleno es 30 veces más soluble en agua que su análogo el Dantroleno. Eso se debe a la sustitución del grupo funcional para-nitrofenol del Dantroleno por el grupo parabromofenilo. Cuando se le compara con el Dantroleno, el azumoleno se presenta equipotente en el tratamiento y en la prevención de las manifestaciones clínicas de la crisis de la HM inducida por el halotano o la succinilcolina. En los estudios in vitro, se presentó equipotente para la relajación de la musculatura esquelética en cerdos, e in vivo fue más potente en inhibir las contracciones del músculo gastrocnemio. Ese medicamento puede ser útil para el tratamiento de la HM en el futuro. Sin embargo, por motivos económicos, todavía

no fue introducido en la práctica clínica. (Krause, Gerbershagen, Weißhorn, & Wappler, 2003)

#### 5.4. Enfermedades Huérfanas

##### 5.4.1. ¿Qué es una enfermedad huérfana?

En Colombia una enfermedad huérfana es aquella crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida y con una prevalencia (la medida de todos los individuos afectados por una enfermedad dentro de un periodo particular de tiempo) menor de 1 por cada 5.000 personas, comprenden, las enfermedades raras, las ultra huérfanas y olvidadas. (Ley 1392 de 2010/Ley 1438 de 2011).

##### 5.4.2. ¿Qué es una enfermedad rara?

Las denominadas enfermedades raras son aquellas que afectan a un número pequeño de personas en comparación con la población general y que, por su rareza, plantean cuestiones específicas. Una enfermedad puede ser rara en una región, pero habitual en otra. También existen muchas enfermedades comunes cuyas variantes son raras. (Orphanet). Las enfermedades raras son enfermedades potencialmente mortales, o debilitantes a largo plazo, de baja prevalencia y alto nivel de complejidad. La mayoría de ellas son enfermedades genéticas; otras son cánceres poco frecuentes, enfermedades autoinmunitarias, malformaciones congénitas, o enfermedades tóxicas e infecciosas, entre otras categorías. . (MinSalud, 2019)

##### 5.4.3. ¿Qué es una enfermedad ultra huérfana?

Describe condiciones extremadamente raras se sugiere una prevalencia de 0,1-9 por 100 mil.



#### 5.4.4. ¿Qué es una enfermedad olvidada?

Enfermedades olvidadas o desatendidas son un conjunto de enfermedades infecciosas, muchas de ellas parasitarias, que afectan principalmente a las poblaciones más pobres y con un limitado acceso a los servicios de salud; especialmente aquellos que viven en áreas rurales remotas y en barrios marginales. La prevención y el control de estas enfermedades relacionadas con la pobreza requiere un abordaje integrado, con acciones multisectoriales, iniciativas combinadas e intervenciones costo efectivas para reducir el impacto negativo sobre la salud y el bienestar social y económico de los pueblos. (MinSalud, 2019)

#### 5.4.5. ¿Cuál es la causa de una enfermedad huérfana?

La causa exacta de una enfermedad huérfana sigue siendo desconocida. Sin embargo para una porción significativa de la población el problema se puede originar en mutaciones (cambios) en un gen. Muchas de estas mutaciones genéticas pueden pasar de generación en generación, explicando porque algunas enfermedades huérfanas son familiares. Es importante saber que la genética es solo un factor. Factores ambientales como la dieta, fumar, o exposición a químicos también juegan un papel en las enfermedades huérfanas. Estos factores pueden causar enfermedades o interactuar con factores genéticos para aumentar la severidad de una enfermedad. . (MinSalud, 2019)

#### 5.4.6. ¿Cuántas enfermedades huérfanas existen?

En el mundo se han identificado entre 6,000 y 7,000 enfermedades huérfanas. En Colombia tenemos identificadas alrededor de 1.920 que se encuentran incluidas en la resolución 430 de 2013 (MinSalud, 2019).

5.4.7. ¿Qué pasa si tengo una enfermedad huérfana que no está incluida en el listado de enfermedades huérfanas reconocidas en Colombia?

El listado de enfermedades huérfanas es dinámico, ya que cualquiera de las patologías descritas en la literatura puede presentarse en la población colombiana, por lo tanto este listado será actualizado cada dos (2) años con base en los criterios que las definen, es decir que sea crónicamente debilitante, grave, amenace la vida y tenga una prevalencia igual o menor a 1 persona en cada cinco mil. . (MinSalud, 2019)

5.4.8. ¿Cuántas personas tienen una enfermedad huérfana?

De acuerdo a los datos reportados en el 2013 por las Entidades Promotoras de Salud (EPS), Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS), entidades pertenecientes al régimen de excepción de salud y Direcciones Departamentales, Distritales y Municipales de Salud con el acompañamiento de las Sociedad de Pacientes tenemos un reporte preliminar de 13.238 registros.

Esta información está siendo sometida a un proceso de auditoría y depuración. Posteriormente se creará el registro nacional de pacientes con enfermedades huérfanas para que todos los pacientes con diagnóstico confirmado sean incluidos. Este será alimentado por la información de las entidades de salud. (MinSalud, 2019)

5.4.9. ¿Cuáles son algunos de los problemas que experimentan las personas con enfermedades huérfanas?

Dificultad en obtener un diagnóstico exacto

- Opciones de tratamiento limitadas
- Poca o ninguna investigación disponible sobre su enfermedad
- Dificultad para encontrar médicos o centros de tratamiento con experiencia en tratar una

enfermedad específica

- En algunos casos tratamientos más costosos que los de una enfermedad común.
- Dificultad para solicitar servicios médicos, sociales, asistenciales o financieros dado la poca familiaridad sobre las enfermedades
- Sensación de aislamiento
- Falta de información

#### 5.5. Metodología de calidad basada en el diseño (QbD) para el desarrollo de productos

Implementar calidad basada en el diseño, en esencia significa definir adecuadamente los atributos críticos de calidad del producto, identificar los parámetros críticos de control del proceso, estandarizar el proceso productivo, estimar los espacios de diseño para los diferentes parámetros críticos del proceso y definir las estrategias de control (ICH Q9, 2007). Hoy por hoy se reconoce que estos elementos son claves para el éxito de la fabricación en el día a día de un producto farmacéutico. Es imperativo que las decisiones relacionadas con el diseño y el desarrollo del proceso, las bases de las estrategias para el control del proceso y la justificación de este control, sean documentadas en el protocolo de desarrollo de cada producto (ICH Q8, 2007).

Los grandes logros obtenidos por compañías de clase mundial con altos índices de calidad y productividad están basados, en parte, en su énfasis en la aplicación de técnicas del diseño robusto en las etapas iniciales de diseño de productos y procesos (Rocha, 2013). En términos prácticos, la interrelación de los conceptos de diseño de producto, calidad y productividad, constituyen la esencia de la Guía Q8, propuesta por la Conferencia Internacional de Armonización de requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano (ICH, por sus siglas en inglés). Así, el desarrollo farmacéutico es la oportunidad para aplicar el conocimiento ganado a través de la implementación de un enfoque científico y de la

administración del riesgo en calidad, en el diseño de los productos y de sus procesos de manufactura. Asimismo, se entiende el ciclo de vida de los productos como la fuente de nuevo conocimiento acerca de los productos farmacéuticos, el que debe ser utilizado como base del mejoramiento continuo en términos de producción. Así, los cambios en cualquiera de los aspectos inherentes a la fabricación industrial farmacéutica, deben ser vistos como una oportunidad adicional para ganar conocimiento acerca de los productos y procesos (ICH Q8, 2007) (Rocha, 2013)

## 6. METODOLOGÍA

Tomando como referencia las nuevas tendencias implementadas para asegurar la eficacia de los medicamentos en la industria farmacéutica, se empleó durante el proceso de desarrollo una metodología enfocada en herramientas de calidad basada en diseño (QbD), con el fin de garantizar en cada etapa, criterios que faciliten el proceso y cumplimiento de los parámetros establecidos para formas farmacéuticas en solución.

Durante la ejecución de la metodología de calidad basada en diseño (QbD), se plantearon siete etapas, en las cuales se realizó una revisión bibliográfica tanto del producto como del principio activo y excipientes, como del material del envase a utilizar; con ello se plantearon los atributos críticos de calidad a tener en cuenta y a se propusieron tres posibles formulaciones a evaluar, posteriormente se realizaron los ensayos de pre-estabilidad y se eligió una una formulación final, la cual fue sometida a estudios de estabilidad acelerada.

A continuación, se muestra un esquema de las siete etapas del desarrollo y una breve descripción del proceso llevado a cabo en cada una:



*Ilustración 1 Metodología de Calidad basada en el Diseño (QbD) utilizada durante el desarrollo de Dantroleno Sódico 20mg/60mL Solución inyectable.*

### 6.1. Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP)

Como base inicial del desarrollo se presenta el perfil objetivo del producto, con el fin de dar a conocer un resumen prospectivo de las características de calidad que deben obtenerse al final del desarrollo, así mismo se lleva a cabo una revisión bibliográfica de las formulaciones, procesos similares y patentes que se encuentran en circulación.

Esta fase de formulación es una base fundamental en el avance de las siguientes etapas, puesto que permite estructurar de forma correcta el enfoque al cual va dirigido el desarrollo, por lo tanto, es considerado una herramienta de planificación estratégica.

## 6.2. Atributos críticos de calidad (CQAs)

Se describen las características o atributos de calidad tanto químicos, físicos como microbiológicos de activos y excipientes en función de la criticidad del proceso a evaluar, de manera que se asegure que no afectaran la calidad del producto terminado en su forma farmacéutica de solución inyectable, de la misma manera se realiza una revisión de las características con las cuales debe cumplir el material de envase que será utilizado para realizar los ensayos.

## 6.3. Desarrollo de la formulación y procesos: (Construcción del diseño)

Partiendo de la revisión bibliográfica exhaustiva realizada en etapas anteriores y teniendo en cuenta los atributos críticos tanto de principio activo y excipientes como de los envases, se plantean tres formulaciones a evaluar, se realiza ensayos de laboratorio para cada una de las formulaciones, y se establecen los parámetros a analizar en los estudios de pre-formulación.

## 6.4. Identificación del espacio de diseño y formulación óptima

Se realizan estudios de pre-estabilidad, con el objetivo de seleccionar la formulación más adecuada y el sistema de envase apropiado, de tal manera que se pueda determinar el tiempo probable de conservación y las condiciones de almacenamiento, verificando que no se generen cambios en la formulación que afecten la calidad de la misma.

Para ello, cada formulación (en cada envase a evaluar) se almacena a cuatro condiciones de temperatura diferentes, simulando condiciones de estrés por las cuales se puedan ver afectados, de este modo se evalúa el comportamiento y se elige la formulación final.

#### 6.4.1. Condiciones de pre-estabilidad:

*Tabla 1. Condiciones de almacenamiento para ensayos de pre-estabilidad*

<b>TEMPERATURA (°C)</b>	<b>LUGAR DE ALMACENAMIENTO)</b>	<b>ENVASE UTILIZADO</b>
<b>Almacenamiento a 30°C</b>	CÁMARA DE ESTABILIDAD ECC-057	Bolsa de polipropileno por 60 mL, con sobre bolsa de aluminio. Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo.
<b>Almacenamiento a 40°C</b>	CÁMARA DE ESTABILIDAD ECC-057	Bolsa de polipropileno por 60 mL, con sobre bolsa de aluminio. Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo.
<b>Temperatura Ambiente 25°C</b>	CÁMARA DE ESTABILIDAD ECC-057	Bolsa de polipropileno por 60 mL, con sobre bolsa de aluminio. Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo.
<b>Refrigeración 2-8 °C</b>	NEVERA INDUCOL ECC- 028	Bolsa de polipropileno por 60 mL, con sobre bolsa de aluminio. Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo.

#### 6.4.2. Periodos de muestreo

*Tabla 2 Periodos de muestreos a realizar en ensayos de pre-estabilidad*

Tiempo de Análisis	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
Día 1	X	X	X
Día 7	X	X	X

#### 6.4.3. Análisis a efectuar y especificaciones

- Descripción: Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.

Se considera parámetro crítico debido a que la solución inyectable producto terminado, como se muestra en la especificación debe ser de color naranja, cuando sufre algún tipo de degradación su coloración cambia a amarillo.



- Valoración: 90,0 % – 110,0 % (18 mg/ 60 mL – 22 mg/ 60 mL)

Se considera parámetro crítico debido a que la solución inyectable para poder ejercer su acción farmacológica en el tratamiento de la enfermedad, debe cumplir con los parámetros establecidos en la farmacopea, de tal manera que asegure que el medicamento es seguro, eficaz y de calidad.

- pH: 8.8 - 11.0

Se considera parámetro crítico debido a que la solución inyectable cuando esta fuera del parámetro de pH, tiende a cambiar su coloración, lo que muestra que ha sufrido algún tipo de degradación, además que es un parámetro que debe cumplir según los requisitos farmacopeicas.

#### 6.4.4. Ensayos por cada tiempo

*Tabla 3. Ensayos a realizar para cada periodo de muestreo en ensayos de pre-estabilidad*

ENSAYO	PERIODO (DÍA)	
	Día 1	Día 7
Descripción	X	X
pH	X	X
Identificación por HPLC	X	X
Valoración de Dantroleno	X	X
Esterilidad	X	X
Endotoxinas	X	X

#### 6.5. Articulación de proceso (escalonamiento)

Teniendo en cuenta la resolución 3157 de 26 de febrero de 2018, por la cual se expide la guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, donde se indica que un lote piloto es por lo general el que tiene un tamaño mínimo de 1/10 con relación a la escala de producción industrial (Ministerio de salud y protección social,

2018), se establece que para el escalonamiento de la formulación seleccionada, se debía realizar la fabricación de los lotes con un tamaño cada uno de 200 unidades.

Se establecen los controles en proceso a efectuar y se presenta la matriz de riesgo, la cual define las condiciones críticas a tener en cuenta en el proceso de fabricación, a partir de ello se elabora el protocolo de fabricación, describiendo minuciosamente el procedimiento que se debe llevar a cabo y las condiciones que se deben controlar.

#### 6.6. Estrategias de control

Como estrategias de control, se definen las especificaciones de calidad del producto terminado, tomando como referencia la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 42- NF 37.

##### 6.6.1. Validación de la metodología analítica de valoración de análisis de materia prima y producto terminado

Los parámetros a evaluar dentro de la validación del DANTROLENO SÓDICO 20 mg/60mL bolsa por 60 mL son:

###### 6.6.1.1. Selectividad:

Para la determinación de la prueba de la selectividad se siguió el siguiente procedimiento (Enviando inyecciones con una duración de 2 veces el tiempo de retención reportado por la técnica analítica):

- Preparar una muestra del solvente utilizado como diluyente del analito, analizarlo siguiendo las instrucciones dadas por la técnica.
- Preparar una dilución del estándar del principio activo que contenga la concentración establecida en la técnica de análisis y analizarla siguiendo las instrucciones dadas por la misma.

- Preparar una muestra homogénea de placebo y analizarla de la misma forma que la muestra de producto.
- Comparar la respuesta de los ensayos anteriores y verificar que no aparezcan señales secundarias que interfieran con la señal principal debida al analito de Dantroleno, que impidan su correcta cuantificación.

Criterio de aceptación:

La metodología analítica debe permitir la detección y cuantificación de Dantroleno en el producto DANTROLENO SÓDICO 20 mg/60 mL para Bolsa de polipropileno por 60 mL, con sobre bolsa de aluminio y Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, presente en la muestra, sin interferencias generadas por los posibles productos de degradación o descomposición. Se deberá determinar que el método puede diferenciar entre la señal producida en el detector por el principio activo, y las señales producidas por otros componentes de la matriz de la muestra. Lo anterior se debe evidenciar en los respectivos cromatogramas.

#### 6.6.1.2. Especificidad

##### 6.6.1.2.1. Ruta de degradación acida

- Preparar una solución equivalente al doble de la concentración especificada en la técnica analítica para materia prima y producto terminado. Tomar un volumen conocido de estas soluciones y adicionar un volumen igual de ácido clorhídrico 0.1 N, de forma que la concentración final de estas sea igual a la especificada en la técnica analítica. Someter la muestra por una hora a una temperatura de 80°C. Esta degradación aplica para materia prima y producto terminado.

- Luego de la reacción neutralizar la muestra con Hidróxido de Sodio, 25% p/v, verificando un pH final de 7. Despreciar el ajuste por volumen dado la pequeña cantidad de hidróxido requerida.
- Analizar las muestras por el método propuesto contra un control no sometido a condiciones degradativas y verifique que no existe interferencia entre la respuesta producida por la presencia de los productos de degradación o que existe separación de las sustancias. Tomar como control una degradación del placebo con el fin de observar de que los excipientes no generen compuestos de degradación que absorban en el mismo tiempo de retención que la molécula de interés. Comparar los perfiles cromatográficos de cada ensayo superponiéndolos.
- Si no se evidencia una degradación entre el 20 y 30%, repetir el procedimiento, pero con Ácido Clorhídrico más concentrado. En caso de presentar una degradación mayor al 30% al degradar con HCl 0.1 N disminuir el tiempo de reacción o la concentración del ácido hasta obtener una degradación entre 20-30%.
- Si luego de generar condiciones extremas la molécula no sufre degradación, se puede indicar que bajo estas condiciones la molécula es estable y no se requiere establecer la especificidad para la ruta de degradación evaluada.

#### 6.6.1.2.2. *Ruta de degradación alcalina*

- Preparar una solución equivalente al doble de la concentración especificada en la técnica analítica para materia prima, producto terminado y placebo. Tome un volumen conocido de estas soluciones y adicione un volumen igual de Hidróxido de Sodio 0.1 N, de forma que la concentración final de estas sea igual a la especificada en la técnica analítica. Someter la muestra por una hora a una temperatura de 80°C. Esta degradación aplica para materia prima y producto terminado.

- Luego de la reacción neutralice la muestra con Ácido Clorhídrico concentrado 37% verificando un pH final de 7. Despreciar el ajuste por volumen dado la pequeña cantidad de Ácido requerida.
- Si no se evidencia una degradación entre el 20 y 30%, repetir el procedimiento, pero con Hidróxido de Sodio 1.0 N.
- Analizar las muestras por el método propuesto contra un control no sometido a condiciones degradativas y verificar que no existe interferencia entre la respuesta producida por la presencia de los productos de degradación o que existe separación de las sustancias. Tomar como control una degradación del placebo con el fin de observar de que los excipientes no generen compuestos de degradación que absorban en el mismo tiempo de retención que la molécula de interés. Comparar los perfiles cromatográficos de cada ensayo superponiéndolos.
- Si no se evidencia una degradación entre el 20 y 30%, repetir el procedimiento, pero con Hidróxido de mayor concentración. En caso de presentar una degradación mayor al 30% al degradar con NaOH 0.1 N disminuir el tiempo de reacción o la concentración del Hidróxido hasta obtener una degradación entre 20 – 30%.
- Si luego de generar condiciones extremas la molécula no sufre degradación, se puede indicar que bajo estas condiciones la molécula es estable y no se requiere evaluar la especificidad para la ruta de degradación evaluada.

#### 6.6.1.2.3. *Ruta de degradación oxidativa*

- Preparar una solución equivalente al doble de la concentración especificada en la técnica analítica para materia prima, producto terminado y placebo. Tomar un volumen conocido de estas soluciones y adicione un volumen igual de Peróxido de Hidrógeno al 3 %, de forma que la concentración final de estas sea igual a la especificada en la técnica

analítica. Someter la muestra por una hora a una temperatura de 80°C. Esta degradación aplica para materia prima y producto terminado.

- Analizar las muestras por el método propuesto contra un control no sometido a condiciones degradativas y verifique que no existen interferencias entre la respuesta producida por la presencia de los productos de degradación o que existe separación de las sustancias. Tomar como control una degradación del placebo con el fin de observar de que los excipientes no generen compuestos de degradación que absorban en el mismo tiempo de retención que la molécula de interés. Comparar los perfiles cromatográficos de cada ensayo superponiéndolos.
- Si no se evidencia una degradación entre el 20 y 30%, repita el procedimiento, pero con Peróxido más concentrado. En caso de presentar una degradación mayor al 30% al degradar con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3% disminuir el tiempo de reacción o la concentración del Peróxido hasta obtener una degradación entre 20 – 30%.
- Si luego de generar condiciones extremas la molécula no sufre degradación, se puede indicar que bajo estas condiciones la molécula es estable y no se requiere evaluar la especificidad para la ruta de degradación evaluada.

#### 6.6.1.2.4. Ruta de degradación Fotolítica

- Preparar las muestras estándar y placebo a las concentraciones indicadas en el método analítico y someterlas las muestras directamente a la luz UV por 48 horas. Esta degradación aplica para el estándar, producto terminado y placebo
- Analizar las muestras por el método propuesto contra un control no sometido a condiciones degradativas y verificar que no existen interferencias entre la respuesta producida por la presencia de los productos de degradación o que existe separación de las sustancias. Tomar como control una degradación del placebo con el fin de observar

de que los excipientes no generen compuestos de degradación que absorban en el mismo tiempo de retención que la molécula de interés. Comparar los perfiles cromatográficos de cada ensayo superponiéndolos.

- Si luego de generar condiciones extremas la molécula no sufre degradación, se puede indicar que bajo estas condiciones la molécula es estable y no se requiere evaluar la especificidad para la ruta de degradación especificada.

#### 6.6.1.2.5. *Ruta de degradación por temperatura*

- Preparar las muestras estándar y placebo a las concentraciones indicadas en el método analítico y someter las muestras a 105°C durante 1h. Esta degradación aplica para el estándar y producto terminado.
- Analizar las muestras por el método propuesto contra un control no sometido a condiciones degradativas y verificar que no existen interferencias entre la respuesta producida por la presencia de los productos de degradación o que existe separación de las sustancias. Tomar como control una degradación del placebo con el fin de observar de que los excipientes no generen compuestos de degradación que absorban en el mismo tiempo de retención que la molécula de interés. Comparar los perfiles cromatográficos de cada ensayo superponiéndolos.
- Si luego de generar condiciones extremas la molécula no sufre degradación, se puede indicar que bajo estas condiciones la molécula es estable y no se requiere evaluar la especificidad para la ruta de degradación especificada.

Criterio de Aceptación:

Se recomienda una degradación para el principio activo entre el 20% - 30%, de no ser así especificar los porcentajes hallados y las condiciones de trabajo en las cuales se obtuvieron dichos valores.

### 6.6.1.3. Precisión

#### 6.6.1.3.1. *Precisión de sistema*

- Preparar una solución estándar de concentración homogénea de la sustancia en estudio, tomar una alícuota para preparar una solución cuya concentración, corresponda al 100% de la concentración establecida en la metodología analítica.
  - Se emplean 6 inyecciones de la solución, o se emplean los datos de 6 inyecciones repetidas
  - Hallar un coeficiente de variación entre los datos obtenidos
- Criterio de Aceptación:

Se cumple el parámetro de PRECISIÓN DEL SISTEMA cuando la RSD calculada es:  $RSD < 2,0\%$

#### 6.6.1.3.2. *Precisión del método*

- Preparar una solución de concentración homogénea con muestras de la sustancia en estudio, tomar una alícuota para preparar una solución cuya concentración corresponda al 100% de la concentración establecida en la metodología analítica.
  - Se emplean 6 inyecciones de la solución, o se emplean los datos de 6 inyecciones repetidas
  - Este procedimiento debe ser realizado por un mismo analista, en un mismo equipo, en un mismo laboratorio y durante un mismo día. Hallar un coeficiente de variación entre los datos obtenidos.
- Criterio de Aceptación:



Se cumple el parámetro de PRECISIÓN DEL MÉTODO cuando la RSD calculada es:  $RSD < 2,0\%$

#### 6.6.1.3.3. *Precisión intermedia*

- Preparar 3 muestras de producto terminado con una concentración que corresponda al 100% de la establecida en la metodología analítica. Efectuar la valoración del principio activo en función de un estándar preparado a las condiciones descritas en la técnica analítica.
  - Se emplea 1 inyección de cada una de las muestras preparadas, para un total de 3 datos de concentración del activo en la muestra, para un analista en un día.
  - Este procedimiento debe ser realizado por dos analistas, en un mismo equipo, en un mismo laboratorio y durante 2 días diferentes.
  - Finalmente se tiene un total de 12 datos, correspondientes a 6 del analista 1 en los dos días y 6 del analista 2 en los dos días.
  - Hallar el coeficiente de variación entre los datos obtenidos.
- Criterio de Aceptación:
    - Se cumple el parámetro de PRECISIÓN INTERMEDIA cuando la RSD de cada analista en cada día de análisis es  $<1,5$
    - Se cumple el parámetro de PRECISIÓN INTERMEDIA cuando la RSD calculada global, entre los dos analistas en los dos periodos de tiempo es el doble de la RSD de la precisión del método y del sistema (2,0):  $RSD < 4,0$

#### 6.6.1.4. Linealidad

##### 6.6.1.4.1. Linealidad del sistema

- Preparar una serie de cinco diluciones del estándar, cubriendo el rango de 50% al 150% de la concentración esperada al aplicar la técnica.
  - Determinar la respuesta de las soluciones preparadas, por triplicado, o inyectar por triplicado la muestra en el cromatógrafo de HPLC.
  - Determinar la curva de regresión por el método de los mínimos cuadrados sobre los puntos individuales sin promediar y sin forzar la recta por el origen.
  - Graficar los resultados de concentración vs respuesta y determinar el estimador de la ordenada al origen (a), la pendiente de la recta de regresión (b) y el coeficiente de correlación (r)
  - Realizar el test para la pendiente (b) para el intercepto (a) y para el coeficiente de correlación (r) establecer los límites de confianza (LC) para la pendiente y el intercepto.
- ***Criterios de Aceptación:***
    - Coeficiente de correlación:  $\geq 0,99$
    - Coeficiente de Determinación:  $\geq 0,995$
    - Test de hipótesis para la pendiente  $T_s > T_t$  (No se aprueba la hipótesis nula), hecho que indica que la pendiente es significativamente diferente de cero
    - Test de hipótesis para el intercepto  $T_s < T_t$  (Se aprueba la hipótesis nula), indicando que el intercepto no es significativamente diferente de cero. *(Sin embargo, en algunas técnicas se presenta lo contrario sin que esto indique la no linealidad de la técnica, esto prueba que el intercepto es estadísticamente diferente de cero)*
    - Test de hipótesis para el coeficiente de correlación  $T_s > T_t$  (No se aprueba la hipótesis nula), evidenciando que la correlación entre X e Y es significativa

- Respuesta ANOVA para la regresión  $F_s < F_t$ , indicando que la regresión es estadísticamente representativa
- Respuesta ANOVA para la linealidad  $F_s < F_t$ , señala que la falta de ajuste no es significativa

#### 6.6.1.4.2. Linealidad del método

- Preparar una serie de cinco diluciones de las muestras, cubriendo el rango de 50 al 150 % de la concentración esperada al aplicar la técnica.
- Determinar la respuesta de las soluciones preparadas, por triplicado, o inyectar por triplicado la muestra en el cromatógrafo de HPLC.
- Determinar la curva de regresión por el método de los mínimos cuadrados sobre los puntos individuales sin promediar y sin forzar la recta por el origen.
- Graficar los resultados de concentración vs respuesta y determinar el estimador de la ordenada al origen (a), la pendiente de la recta de regresión (b) y el coeficiente de correlación (r).
- Realizar el test para la pendiente (b) para el intercepto (a) y para el coeficiente de correlación (r) establecer los límites de confianza (LC) para la pendiente y el intercepto.
- ***Criterios de Aceptación:***
  - Coeficiente de correlación:  $\geq 0,99$
  - Coeficiente de determinación:  $\geq 0,995$
  - Test de hipótesis para la pendiente  $T_s > T_t$  (No se aprueba la hipótesis nula), hecho que indica que la pendiente es significativamente diferente de cero
  - Test de hipótesis para el intercepto  $T_s < T_t$  (Se aprueba la hipótesis nula), indicando que el intercepto no es significativamente diferente de cero. *(Sin embargo, en algunas técnicas se presenta lo contrario sin que esto indique la no linealidad de la técnica, esto prueba que el intercepto es estadísticamente diferente de cero)*

- Test de hipótesis para el coeficiente de correlación  $T_s > T_t$  (No se aprueba la hipótesis nula), evidenciando que la correlación entre X e Y es significativa
- Respuesta ANOVA para la regresión  $F_s < F_t$ , indicando que la regresión es estadísticamente representativa
- Respuesta ANOVA para la linealidad  $F_s < F_t$ , señala que la falta de ajuste no es significativa

#### 6.6.1.5. Exactitud

Aplicando repetidamente el método a muestras o mezclas de excipientes a los cuales se les ha agregado una cantidad fija y conocida de analito ( $n \geq 6$ ) y comparando el valor hallado con el de un patrón de concentración similar. El resultado no debe diferir significativamente del valor aceptado como referencia.

Se evalúa por duplicado cada una de las tres muestras de las siguientes concentraciones del 80%, 100% y 120% tanto de estándar como de muestra con placebo, para así tener un total de 18 datos.

- **Criterios de aceptación:**

- El % recuperado debe estar entre **98,0% - 102,0%**. El CV debe ser  $\leq 2,0\%$ , en cada uno de los tres niveles de concentración y para el total de los datos.
- Test G de Cochran:  $G_s < G_t$ , se acepta la hipótesis nula a un nivel de significancia del 5%, que indica que el factor de concentración no influye en la variabilidad de los resultados
- Prueba T de Student  $T_s < T_t$ , se acepta la hipótesis nula a un nivel de significancia del 5% señalando que no se presenta una diferencia significativa entre la recuperación media y el 100% confirmando una buena exactitud

#### 6.6.2. Metodología analítica de producto terminado

Se realiza la metodología analítica de producto terminado tomando como referencia la monografía oficial encontrada en la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 42-NF 37 y la validación ejecutada en la etapa anterior, donde se describen detalladamente el proceso que se debe seguir para realizar cada análisis y los parámetros que deben cumplir.

#### 6.7. Gestión de ciclo de vida del producto y mejora continua

Como última etapa del desarrollo, se someten los lotes pilotos a estudios de estabilidad acelerada, con el objetivo de determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación.

Inicialmente se realiza un protocolo de estabilidad acelerada (ver ANEXO 6) donde se determinan las condiciones, parámetros a evaluar, tiempos de muestreo, análisis a realizar en cada tiempo, para finalmente someter los resultados a un análisis estadístico donde se logre realizar una predicción de la vida útil de producto.

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 7.1. Resultados

#### 7.1.1. Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP)

A continuación, se muestra el perfil objetivo para el medicamento Dantroleno Sódico 20mg/60mL solución inyectable:

- **Forma de dosificación:** Infusión continuada (AEP, 2019)
- **Forma farmacéutica:** Solución inyectable
- **Vía de administración:** Parenteral (intravenosa)
- **Dosis:** concentración: 20mg/60mL
- **Indicaciones:** (Dantroleno Sódico) para suspensión inyectable está indicado para el tratamiento de la hipertermia maligna junto con las medidas de apoyo adecuadas y para la prevención de la hipertermia maligna en pacientes con alto riesgo. (AEP, 2019)
- **Frecuencia de dosificación:**
  - Recomendación del protocolo MHAUS (Malignant Hypertermia Association of the United States): dosis inicial de 2,5 mg/kg de forma continua, repitiendo la dosis hasta que cedan los síntomas o hasta que se alcance la dosis acumulada de 10 mg/kg
  - Recomendación del fabricante: dosis inicial de 1mg/kg. (AEP, 2019)
- **Descripción del producto**
- **Identificación HPLC:** (Requisito farmacopeico, monografía oficial USP): El tiempo de retención del pico principal de la preparación de la muestra; corresponde con el tiempo de retención de la preparación del estándar, según se obtiene en la valoración.
- **pH:** (Requisito farmacopeico, monografía oficial USP): 8.8 - 11.0.
- **Tonicidad:** 285/295 mOsm. La especificación de tonicidad se determinó teniendo en cuenta que el Plasma se encuentra entre 285/295 mOsm/kg de H<sub>2</sub>O plasmática.

- **Valoración:** (Requisito farmacopeico, monografía oficial USP): 90.0 - 110.0% de la cantidad etiquetada de  $C_{14}H_9N_4 NaO_5 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$ .
- **Volumen de llenado:** (Requisito farmacopeico, Capítulo <697>USP): 58.8 mL – 61.2 mL (Para volúmenes declarados mayores a 50 mL, el exceso de volumen recomendado es  $\pm 2\%$ )
- **Partículas subvisibles:** (Requisito farmacopeico, Capítulo <788>USP o): Si  $\geq 10 \mu m$ . No más de 3000/bolsa. Si  $\geq 25 \mu m$ . No más de 300/bolsa.
- **Impurezas:** (Requisito farmacopeico, monografía oficial USP): No se encuentra más del 8% del compuesto B relacionado con Dantroleno.
- **Esterilidad:** (Requisito farmacopeico, Capítulo <71>USP): Estéril
- **Endotoxina bacteriana:** (Requisito farmacopeico, Capítulo <85>USP):  $> 0.5$  unidades de Endotoxina USP/ mg de Dantroleno Sódico.
- **Sistema de envase primario:** Para seleccionar el sistema de envase primario más idóneo, primero se realizó una revisión bibliográfica, encontrándose que los envases de vidrio deben evitarse durante la administración del Dantroleno sódico ya que pueden producir precipitación (Farm. Daniela García, 2016), sin embargo se decidió comprobar experimentalmente si las soluciones de Dantroleno se inestabilizan al estar en contacto con envases de Vidrio ámbar Tipo I, que dada la información bibliográfica sería la calidad de vidrio a utilizar, puesto que es el inerte que hay. Por lo tanto se escogieron dos tipos de envase, Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo. y bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, de los cuales se puede evidenciar el certificado analítico en el ANEXO 8, con el fin de verificar experimentalmente la información encontrada, y definir cuál de los dos envases es el más idóneo para el Dantroleno sódico inyectable.

- **Estabilidad:** Es necesario monitorear, el estudio de estabilidad para productos farmacéuticos, es la manera más idónea de poder predecir el comportamiento de las características fisicoquímicas y microbiológicas del producto en el tiempo de almacenamiento.

Existe tres tipos de estudios, los estudios preliminares que se evalúan en la etapa de desarrollo, los estudios acelerados que se evalúan en la etapa de lotes piloto, y los estudios a largo plazo que se evalúan en la etapa post comercialización. Dado que el proyecto está estimado hasta la etapa de prefomulación se realizarán dos tipos de estudios, los de pre formulación que se realizaran con los ensayos preliminares de formulación y los estudios de estabilidad acelerada con los lotes piloto.




- **Condiciones de almacenamiento:** (Requisito farmacopeico, monografía oficial USP): Conservar en recipientes herméticos. Almacenar a temperatura ambiente controlada, protegido de la luz.
- **Formulaciones y procesos similares:** Se realizó una revisión exhaustiva en bases de datos de patentes de productos similares al desarrollo propuesto, para tomar como referencia y en base en ellas proponer las formulaciones evaluar.

Durante el proceso de revisión bibliográfica se encontró la patente de Dantroleno Sódico liofilizado titulada, AQUEOUS COMPOSITION COMPRISING DANTROLENE, en la cual se presentan varias composiciones del liofilizado y se refiere a una composición acuosa que comprende Dantroleno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un derivado de ciclodextrina en el que el pH de la composición acuosa es mayor que 7. SCHWEBEL, H. J. (27 de 04 de 2017). Alemania Patente n° PCT / EP2016 / 075086.



Adicionalmente se hizo una vigilancia tecnológica de los laboratorios reconocidos a nivel mundial, que tiene el producto en polvo para reconstituir, como se muestra a continuación:

*Tabla 4. Vigilancia tecnológica de laboratorios reconocidos mundialmente comercializadores de Dantroleno Sódico Liofilizado*

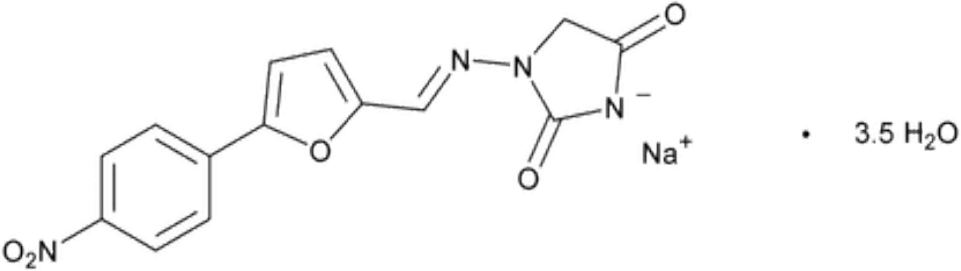
NOMBRE GENÉRICO	MARCA	LABORATORIO FABRICANTE	DOSIS	FORMA FARMACÉUTICA
DANTROLENO SODICO		JHP PHARMACEUTICA LS	20mg/70mL- 0,29mg/mL	Polvo para solución inyectable.
	DANTRIUM IV			
DANTROLENO SODICO		SPEPHARM	20mg/60mL- 0,33mg/mL	Polvo para solución inyectable.
	DANTROLEM IV			
DANTROLENO SODICO		NORGINE	20mg/60mL- 0,33mg/mL	Forma farmacéutica: polvo para solución inyectable.
	DANTROLEM IV			
DANTROLENO SODICO		EAGLE PHARMACEUTICA LS, INC.	250mg/5mL- 50mg/mL	Forma farmacéutica: polvo para solución inyectable.
	RIANODEX			
DANTROLENO SODICO		US WORLDMEDS	20mg/65mL- 0,30mg/mL	Forma farmacéutica: polvo para solución inyectable.
	REVONTO™			
DANTROLENO SODICO		DMS PHARMA	20mg/70mL- 0,29mg/mL	Forma farmacéutica: polvo para solución inyectable.
	DANATROL			

7.1.2. Atributos críticos de calidad (CQAs)

7.1.2.1. Caracterización fisicoquímica y microbiológica de principio activo.

7.1.2.1.1. Dantroleno Sódico

Tabla 5. Ficha técnica de Dantroleno Sódico

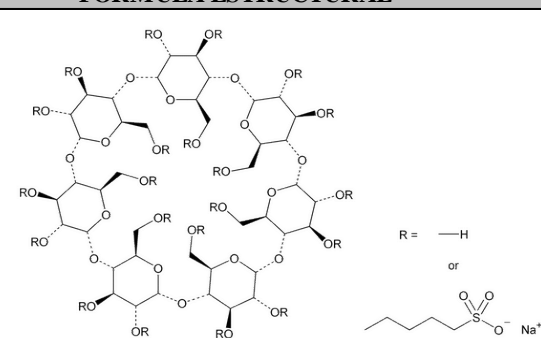
<b>FICHA TÉCNICA</b>	
<b>NOMBRE</b>	Dantroleno Sódico (hemipentahidratado)
<b>FORMULA ESTRUCTURAL</b>	
 <p style="text-align: center;"><math>C_{14}H_9N_4NaO_5 \cdot 3\frac{1}{2} H_2O</math></p>	
<b>CATEGORÍA FUNCIONAL</b>	Principio activo farmacéutico
<b>CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS</b>	
<b>Contenido de Agua:</b>	14,5 - 17,0%
<b>Concentración (Base Anhidra):</b>	90,0 - 96,0%
<b>Solubilidad:</b>	Escasamente soluble en Dimetilformamida y en glicerina, escasamente soluble a prácticamente insoluble en acetone
<b>CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS</b>	
<b>Recuento de mesofilos aerobios</b>	<100 UFC/ g
<b>Recuento de hongos y levaduras</b>	<10 UFC/ g
<b>Coliformes Totales</b>	AUSENTE
<b>E.coli</b>	AUSENTE
<b>Pseudomonas aeruginos</b>	AUSENTE
<b>Staphylococcus aureus</b>	AUSENTE
<b>Salmonella sp</b>	AUSENTE

Bibliografía: chemphar Co. (2019). Certificado de análisis. Dantroleno sodico. Sigma Aldrich. (2019). Product Specification, Dantrolene sodium salt .

## 7.1.2.2. Caracterización fisicoquímica y microbiológica de excipientes

### 7.1.2.2.1. Sulfobutil éter Beta- Ciclodextrina Sódica

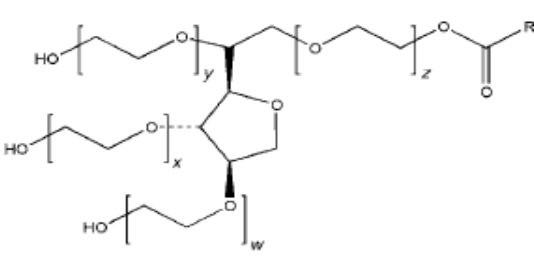
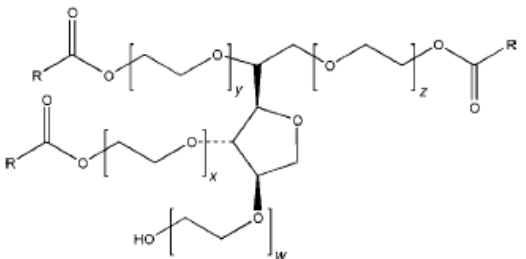
Tabla 6. Ficha técnica de Sulfobutyleter Beta-Ciclodextrina Sódica

<b>FICHA TÉCNICA</b>	
NOMBRE	Sulfobutyleter Beta-Ciclodextrina Sódica
FORMULA ESTRUCTURAL	
 <p style="text-align: center;"><math>C_{42}H_{70-n}O_{35} \cdot (C_4H_8SO_3 Na)_n</math> cuando <math>n = 6.5</math></p>	
CATEGORÍA FUNCIONAL	Agente potenciador de la disolución; sistema de suministro de medicamento; agente osmótico; agente solubilizante
CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS	
<b>Acidez / alcalinidad:</b>	pH = 6 (solución acuosa al 30% p / p) (15)
<b>Ángulo de reposo:</b>	20.58 para Captisol liofilizado; 31.68 para Captisol secado por pulverización.
<b>Aspecto de la solución:</b>	Aspecto de la solución: una solución al 30% p / v en agua es transparente, incoloro, y esencialmente libre de partículas extrañas
<b>Grado medio de sustitución:</b>	6.0–7.1 (15)
<b>Densidad (Apionada):</b>	0.446–0.482 g / cm <sup>3</sup> para Captisol liofilizado; 0,524 g / cm <sup>3</sup> para Captisol secado por pulverización; 0,482 g / cm <sup>3</sup> para Captisol reprocesado aglomerado por pulverización.
<b>Densidad (aparente):</b>	0.565–0.597 g / cm <sup>3</sup> para Captisol liofilizado; 0,624 g / cm <sup>3</sup> para Captisol secado por pulverización; 0,595 g / cm <sup>3</sup> para Captisol reprocesado aglomerado por pulverización.
<b>Fluidez:</b>	50 g / s para Captisol liofilizado.
<b>Higroscopicidad:</b>	recoge reversiblemente el agua a humedades relativas (RH) hasta 60%.
<b>Punto de fusión:</b>	descomposición a 275°C.
<b>Contenido de humedad:</b>	2–5% típicamente; Máximo 10%.
<b>Osmolaridad:</b>	una solución de Captisol al 12,7% p / v es isoosmótica
<b>Distribución del tamaño de partícula:</b>	70-120 nm.
<b>Rotación específica [α] D20:</b>	+948
<b>Solubilidad:</b>	soluble 1 en menos de 2 de agua; 1 en 30–40 de metanol prácticamente insoluble en
<b>Viscosidad (dinámica):</b>	1.75 mPa s para un 8.5% p / p acuoso
CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS	
<b>Recuento de mesofilos aerobios</b>	<100 UFC/ g
<b>Recuento de hongos y levaduras</b>	<10 UFC/ g
<b>Coliformes Totales</b>	AUSENTE
<b>E.coli</b>	AUSENTE
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	AUSENTE
<b>Staphylococcus aureus</b>	AUSENTE
<b>Salmonella sp</b>	AUSENTE

Bibliografía: Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen - Handbook of Pharmaceutical Excipients-APhA Publications (2006)

7.1.2.2.2. Polisorbato 80

Tabla 7. Ficha técnica de Polisorbato 80

<b>FICHA TÉCNICA</b>	
<b>NOMBRE</b>	Polisorbato 80
FORMULA ESTRUCTURAL	
 <p>Polyoxyethylene sorbitan monoester</p>	 <p>Polyoxyethylene sorbitan triester</p>
$w \text{ } p \text{ } x \text{ } p \text{ } y \text{ } p \text{ } z = 20$ (Polisorbato 80)    R = ácido graso	
<b>CATEGORÍA FUNCIONAL</b>	Agente emulsionante; tensioactivo no iónico; agente solubilizante; agente humectante, dispersante / de suspensión.
CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS	
<b>Contenido Agua</b>	< 3,0%
<b>Acidez / alcalinidad: pH = 6.0–8.0</b>	pH = 6.0–8.0 para un 5% p / v
<b>Punto de inflamación: 1498C</b>	149°C
<b>Valor HLB:</b>	15
<b>Valor de hidroxilo:</b>	65-80%
<b>Valor de saponificación:</b>	45-55
<b>Solubilidad:</b>	Soluble en etanol, insoluble en aceite mineral , soluble en agua
<b>Gravedad específica:</b>	1,08
<b>Tensión superficial: para</b>	42,5 para soluciones al 0.1% p / v
<b>Viscosidad (dinámica):</b>	425mpas
CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS	
<b>Recuento de mesofilos aerobios</b>	<100 UFC/ g
<b>Recuento de hongos y levaduras</b>	<10 UFC/ g
<b>Coliformes Totales</b>	AUSENTE
<b>E.coli</b>	AUSENTE
<b>Pseudomonas aeruginos</b>	AUSENTE
<b>Staphylococcus aereus</b>	AUSENTE
<b>Salmonella sp</b>	AUSENTE

Bibliografía: Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen - Handbook of Pharmaceutical Excipients-APhA Publications (2006)

7.1.2.2.3. Hidróxido de sodio

Tabla 8. Ficha técnica de Hidróxido de sodio

<b>FICHA TÉCNICA</b>	
<b>NOMBRE</b>	Hidroxido de sodio
<b>FORMULA ESTRUCTURAL</b>	
$\text{Na}-\text{O}-\text{H}$	
<b>CATEGORÍA FUNCIONAL</b>	Agente alcalinizante; agente intermediario.
<b>CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS</b>	
<b>Acidez/alcalinidad:</b>	pH 12 (0.05% w/w)
	pH 13 (0.5% w/w)
	pH 14 (5% w/w)
<b>Punto de fusión:</b>	318°C
<b>Solubilidad:</b>	Soluble en agua, soluble en glicerina, prácticamente insoluble en eter,
<b>CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS</b>	
<b>Recuento de mesofilos aerobios</b>	<100 UFC/ g
<b>Recuento de hongos y levaduras</b>	<10 UFC/ g
<b>Coliformes Totales</b>	AUSENTE
<b>E.coli</b>	AUSENTE
<b>Pseudomonas aeruginos</b>	AUSENTE
<b>Staphylococcus aereus</b>	AUSENTE
<b>Salmonella sp</b>	AUSENTE

Bibliografía: Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen - Handbook of Pharmaceutical Excipients-APhA Publications (2006)

7.1.2.2.4. Sorbitol 70%

Tabla 9. Ficha técnica de Sorbitol 70%

<b>FICHA TÉCNICA</b>	
<b>NOMBRE</b>	Sorbitol 70%
<b>FORMULA ESTRUCTURAL</b>	
<b>CATEGORÍA FUNCIONAL</b>	Humectante plastificante agente edulcorante
<b>CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS</b>	
<b>Acidez / alcalinidad:</b>	pH = 4.5–7.0 para una solución acuosa al 10% p / v.
<b>Densidad:</b>	1.49 g / cm <sup>3</sup>
<b>Calor de la solución:</b>	110.9 J / g (-26.5 cal / g)
<b>Punto de fusión:</b>	Forma anhidra: 110-112 ° C; Polimorfo gamma: 97.7 ° C; Forma metaestable: 93 ° C.
<b>Contenido de humedad:</b>	el sorbitol es un polvo muy higroscópico y se deben evitar humedades relativas superiores al 60% a 258 ° C cuando se agrega sorbitol a las fórmulas de tabletas de compresión directa
<b>Osmolaridad:</b>	una solución acuosa de hemihidrato de sorbitol al 5,48% p / v es isoosmótica con suero.
<b>Distribución del tamaño de partícula:</b>	La distribución del tamaño de partícula varía según el grado de sorbitol. Para grados de polvo fino, típicamente 87% <125 mm de tamaño; para calidades granulares, 22% <125 mm, 45% entre 125 y 250 mm, y 33% entre 250 y 590 mm. Se debe consultar la literatura de los proveedores individuales para obtener más información.
<b>Solubilidad:</b>	Soluble en agua, soluble en etanol, prácticamente insoluble en cloroformo y eter
<b>CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS</b>	
<b>Recuento de mesofilos aerobios</b>	<100 UFC/ g
<b>Recuento de hongos y levaduras</b>	<10 UFC/ g
<b>Coliformes Totales</b>	AUSENTE
<b>E.coli</b>	AUSENTE
<b>Pseudomonas aeruginos</b>	AUSENTE
<b>Staphylococcus aureus</b>	AUSENTE
<b>Salmonella sp</b>	AUSENTE

Bibliografía: Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen - Handbook of Pharmaceutical Excipients-APhA Publications (2006)

7.1.2.2.5. *Manitol*

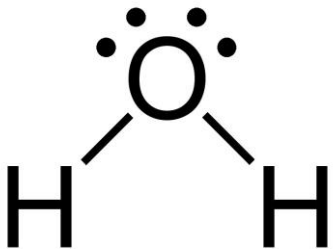
Tabla 10. Ficha técnica de Manitol

<b>FICHA TÉCNICA</b>	
<b>NOMBRE</b>	Manitol
<b>FORMULA ESTRUCTURAL</b>	
<b>CATEGORÍA FUNCIONAL</b>	Diluyente; diluyente para preparaciones liofilizadas; agente edulcorante; diluyente de tabletas y cápsulas; agente de tonicidad
<b>CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS</b>	
<b>Densidad (apisonada):</b>	0.430 g / cm <sup>3</sup> para polvo; 0.7 g / cm <sup>3</sup> para gránulos.
<b>Densidad (aparente):</b>	0.734 g / cm <sup>3</sup> para polvo; 0.8 g / cm <sup>3</sup> para gránulos.
<b>Densidad (real):</b>	1.514 g / cm <sup>3</sup>
<b>Constante de disociación:</b>	pKa = 13.5 a 18 ° C
<b>Punto de inflamación:</b>	<150 ° C
<b>Fluidez:</b>	El polvo es cohesivo, los gránulos fluyen libremente.
<b>Calor de combustión:</b>	16.57 kJ / g (3.96 kcal / g)
<b>Calor de la solución:</b>	120.9 J / g (28.9 cal / g) a 25 ° C
<b>Punto de fusión:</b>	166–168 ° C
<b>Contenido de humedad:</b>	0,30%
<b>Osmolaridad:</b>	una solución acuosa al 5.07% p / v es isoosmótica con suero.
<b>Distribución del tamaño de partícula:</b>	Pearlitol 300 DC: máximo de 0.1% mayor de 500 nm y mínimo de 90% mayor de 200 nm de tamaño; Pearlitol 400 DC: máximo
<b>CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS</b>	
<b>Recuento de mesofilos aerobios</b>	<100 UFC/ g
<b>Recuento de hongos y levaduras</b>	<10 UFC/ g
<b>Coliformes Totales</b>	AUSENTE
<b>E.coli</b>	AUSENTE
<b>Pseudomonas aeruginos</b>	AUSENTE
<b>Staphylococcus aureus</b>	AUSENTE
<b>Salmonella sp</b>	AUSENTE

Bibliografía: Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen - Handbook of Pharmaceutical Excipients-APhA Publications (2006)

7.1.2.2.6. Agua para inyección

Tabla 11 Ficha técnica Agua para inyección

FICHA TÉCNICA	
NOMBRE	Agua para inyección
FORMULA ESTRUCTURAL	
	
H <sub>2</sub> O	
CATEGORÍA FUNCIONAL	Solvente
CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS	
Punto de ebullición:	100°C
Presión crítica:	22.1 MPa (218.3 atm)
Temperatura crítica:	374.2°C
Constante dieléctrica:	D <sub>25</sub> = 78.54
Momento bipolar:	1.76 en benceno a 25°C;
	1.86 en dioxano a 25°C.
Constante de ionización:	1.008 10 <sup>-14</sup> a 25°C.
Calor de fusión latente:	6 kJ / mol (1.436 kcal / mol)
Calor latente de vaporización:	40.7 kJ / mol (9.717 kcal / mol)
Punto de fusión:	0°C
Índice de refracción:	1,333
Solubilidad:	Miscible con la mayoría de los solventes polares.
Gravedad específica:	0.9971 a 25°C.
Calor específico (líquido):	4.184 J / g / 8C (1.00 cal / g / 8C) a 14°C.
Tensión superficial:	71.97 mN / m (71.97 dinas / cm) a 25°C.
Presión de vapor:	3.17 kPa (23.76 mmHg) a 25°C.
Viscosidad (dinámica):	0.89 mPa s (0.89 cP) a 25°C.
CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS	
Recuento de mesofilos aerobios	<100 UFC/ g
Recuento de hongos y levaduras	<10 UFC/ g
Coliformes Totales	AUSENTE
E.coli	AUSENTE
Pseudomonas aeruginos	AUSENTE
Staphylococcus aureus	AUSENTE
Salmonella sp	AUSENTE

Bibliografía: Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen - Handbook of Pharmaceutical Excipients-APhA Publications (2006)



Finalmente se elaboran las especificaciones de las materias primas y se adjuntaron los certificados de análisis correspondientes, como se puede evidenciar en el ANEXO 9.

#### 7.1.2.3. Caracterización de material de envase

La Elección del envase debe ser de un material inerte, con el fin de evitar algún tipo de inestabilidad de la solución inyectable por algún elemento externo. Se debe garantizar que ningún componente sea absorbido o adsorbido cuando entre en contacto con el material a elección.

Teniendo en cuenta la revisión bibliográfica, los envases de vidrio deben evitarse durante la administración de Dantroleno sódico ya que pueden producir precipitación, así mismo dice que si se requiere transferir la solución lo idea es transferir a bolsas plásticas para infusión IV. (García, Zylbersztaj, & Rousseau, 2019)

Sin embargo debido a que la presentación comercial del Dantroleno sódico liofilizado es en viales de vidrio, se decide comprobar experimentalmente la veracidad de la afirmación mencionada en el párrafo anterior, y así mismo evaluar si las bolsas plásticas para infusión IV es el envase más idóneo para la solución inyectable de Dantroleno sódico.

La bolsa plástica seleccionada es de polipropileno ya que para medicamentos parenterales se recomienda el etilvinilacetato (EVA) o el polipropileno. (Cleofé & Redecillas, 2017)

##### 7.1.2.3.1. *Polipropileno*

Los polímeros de propileno son polímeros de cadena larga sintetizados a partir de propileno o propileno y otras olefinas en condiciones controladas de calor y presión, con la ayuda de catalizadores. Los ejemplos de otras olefinas más comúnmente utilizadas incluyen etileno y buteno. Los polímeros de propileno, los ingredientes utilizados para

fabricar los polímeros de propileno y los ingredientes utilizados en la fabricación de los contenedores se ajustan a las secciones aplicables del Código de Regulaciones Federales, Título 21. (USP 42, 2019)

Factores como la composición plástica, los procedimientos de procesamiento y limpieza, los medios de contacto, las tintas, los adhesivos, la absorción, la adsorción y la permeabilidad de los conservantes y las condiciones de almacenamiento también pueden afectar la idoneidad de un plástico para un uso específico. La idoneidad de un polipropileno específico debe establecerse mediante pruebas apropiadas. (USP 42, 2019)

El polipropileno tiene un espectro IR distintivo y posee propiedades térmicas características. Tiene una densidad entre 0.880 y 0.913 g por cm<sup>3</sup>. Las propiedades de permeación de los recipientes de polipropileno moldeados pueden alterarse cuando se incorpora el polímero rectificado, dependiendo de la proporción de material rectificado en el producto final. Otras propiedades que pueden afectar la idoneidad del polipropileno utilizado en contenedores para el envasado de medicamentos son las siguientes: permeabilidad al oxígeno y la humedad, módulo de elasticidad, índice de flujo de fusión, resistencia al agrietamiento por estrés ambiental y grado de cristalinidad después del moldeo. Los requisitos en esta sección deben cumplirse cuando las formas de dosificación oral sólidas y líquidas se empacan en un recipiente definido en esta sección. (USP 42, 2019)

#### 7.1.2.3.1.1. Pruebas específicas

##### - Espectroscopia infrarroja

El espectro corregido del espécimen exhibe bandas de absorción principales solo en las mismas longitudes de onda que el espectro del respectivo polipropileno RS de

homopolímero USP o estándar de polipropileno copolímero, determinado de manera similar.

- Calorimetría diferencial de barrido

La temperatura de la endoterma (fusión) en el termograma no difiere de la del Estándar de referencia de la USP para homopolímeros en más de 6.0 °. La temperatura de la endoterma obtenida del termograma de la muestra de polipropileno de copolímero no difiere de la del estándar de polipropileno de copolímero en más de 12,0 °. (USP 42, 2019)

- Metales pesados

Los contenedores cumplen los requisitos para Métodos de prueba, Pruebas fisicoquímicas, Metales pesados.

- Residuo No volátil

\*La diferencia entre las cantidades obtenidas de la Preparación de la muestra y el Blanco no excede 10.0 mg cuando el agua mantenida a una temperatura de 70 ° se usa como medio de extracción;

\*no excede de 60.0 mg cuando se usa alcohol mantenido a una temperatura de 70 ° como Medio de Extracción;

\*no excede 225.0 mg cuando se usan hexanos mantenidos a una temperatura de 50 ° como Medio de Extracción. (USP 42, 2019)

#### *7.1.2.3.1.2. Vidrio Tipo I*

Los envases de vidrio para uso farmacéutico están destinados a entrar en contacto directo con productos farmacéuticos. El vidrio utilizado para envases farmacéuticos es vidrio de borosilicato (neutro) o vidrio de sosa-cal-sílice. El vidrio de borosilicato contiene cantidades significativas de óxido bórico, óxido de aluminio y óxidos alcalinos y / o alcalinotérreos en la

red de vidrio. El vidrio de borosilicato tiene una alta resistencia hidrolítica y una alta resistencia al choque térmico debido a la composición química del vidrio mismo; Se clasifica como vidrio tipo I.

Se pueden hacer las siguientes recomendaciones sobre la idoneidad del tipo de vidrio para envases para productos farmacéuticos, en base a las pruebas de resistencia hidrolítica. Los envases de vidrio tipo I son adecuados para la mayoría de los productos para usos parenterales (USP 42, 2019)

#### 5.1 7.1.2.3.1.2.1. Pruebas específicas

Tabla 12. Determinación de los tipos de vidrio.

Tipo de contenedor	Prueba	Razón
I, II, III	<i>Prueba de granos de vidrio</i>	Distingue el vidrio de borosilicato tipo I del vidrio de sosa-cal-sílice tipo II y III

Tabla 13. Determinación de la resistencia hidrolítica de la superficie interna

Tipo de contenedor	Prueba	Razón
I, II, III	<i>Prueba de superficie de vidrio</i>	Determina la resistencia hidrolítica de la superficie interna; distingue entre contenedores <i>Tipo I</i> y <i>Tipo II</i> con alta resistencia hidrolítica y contenedores <i>Tipo III</i> con resistencia hidrolítica moderada

Tabla 14. Límites de prueba para la prueba de granos de vidrio

Volumen de llenado (ml)	Volumen máximo de HCl 0.02 M por g de vidrio de prueba (mL)	
	Tipo I	Tipos II y III
Todas	0.1	0.85

Tabla 15. Valores límite para la prueba de superficie de vidrio

Volumen de llenado (ml)	Volumen máximo de HCl 0,01 M por 100 ml de solución de prueba (ml)	
	Tipos I y II	Tipo III
50–100	0.50	4.8

### 7.1.3. Desarrollo de la formulación y procesos: (construcción del diseño)

Las tres formulaciones inicialmente propuestas para el desarrollo de Dantroleno Sódico 20mg/60mL solución inyectable se pueden observar a continuación:

*Tabla 16. Formulaciones propuestas para desarrollo de Dantroleno Sódico 20mg/60mL Solución inyectable*

COMPUESTO	CANTIDAD		
	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
<b>Dantroleno Sódico</b>	20,0 mg	20,0 mg	20,0 mg
<b>Polisorbato 80</b>	----	4,44, g	3,0 g
<b>Hidroxido de sodio c.s.p</b>	pH 8.5 – 11.0	pH 8.5 – 11.0	pH 8.5 – 11.0
<b>Sulfobutileter Beta-Ciclodextrina Sódica</b>	10,0 g	16,0 g	11,0 g
<b>Sorbitol 70 %</b>	1,56 g	--	-----
<b>Manitol</b>	--	--	1,0 g
<b>Agua para inyección c.s.p</b>	60,0 mL	60,0 mL	60,0 mL

Las materias primas de las formulaciones se seleccionaron teniendo en cuenta los documentos de patentes de productos similares, como se mostró en la revisión bibliográfica del perfil objetivo, y algunos excipientes que favorecieran la estabilidad de la formulación, debido a que es una forma farmacéutica en solución.

Para la fabricación de las formulaciones a evaluar en las pruebas de laboratorio, se estableció que la cantidad adecuada a elaborar era un volumen de 1 Litro, asegurando que de cada formulación lograra envasarse mínimo ocho unidades en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio y ocho en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, para posteriormente distribuirlas a las diferentes condiciones de temperatura de los ensayos de pre-estabilidad.

Para realizar cada uno de los ensayos con las formulaciones propuestas, se verificaron con

anterioridad las características de calidad tanto de las materias primas como del material de envase, con los cuales se realizarían los ensayos como se evidencia en el ANEXO 8 y ANEXO 9.

Se realizó el ensayo de las tres formulaciones a escala laboratorio como se muestra a continuación:

### 7.1.3.1. Formulación 1

Tabla 17. Formula cualicuantitativa para ensayos a escala laboratorio de la formulación 1

MATERIA PRIMA	CANTIDAD POR (60 mL)	CANTIDAD POR (1000 mL)
Dantroleno Sódico	20 mg	0,34 g
Sulfobutileter Beta- Ciclodextrina Sódica	10000 mg	166.7 g
Sorbitol 70%	1560 mg	26,0 g
Hidroxido de sodio c.s.p	pH 8.5 – 11.0	pH 8.5 – 11.0
Agua para inyección c.s.p	60 mL	1000 mL

Tabla 18. Cálculo de osmolaridad para la formulación 1

OSMOLARIDAD FORMULACIÓN 1						
ACTIVO EXCIPIENTE	CANTIDAD (mg/100mL)	CANTIDAD (g/L)	PM (g/mol)	Eq- g	mMol/L	mmOs/L
Dantroleno Sódico	33.3	0.34	314.253	1	1.08	1.08
Sulfobutileter Beta- Ciclodextrina Sódica	16670	166.7	1134.9842	1	146.87	146.87
Sorbitol 70%	2600	26	182.17	1	142.72	142.72
Agua para inyección	100	1	18.0	0	55.56	0.00
<b>Sumatoria</b>						<b>290.68</b>

Procedimiento de manufactura propuesto:

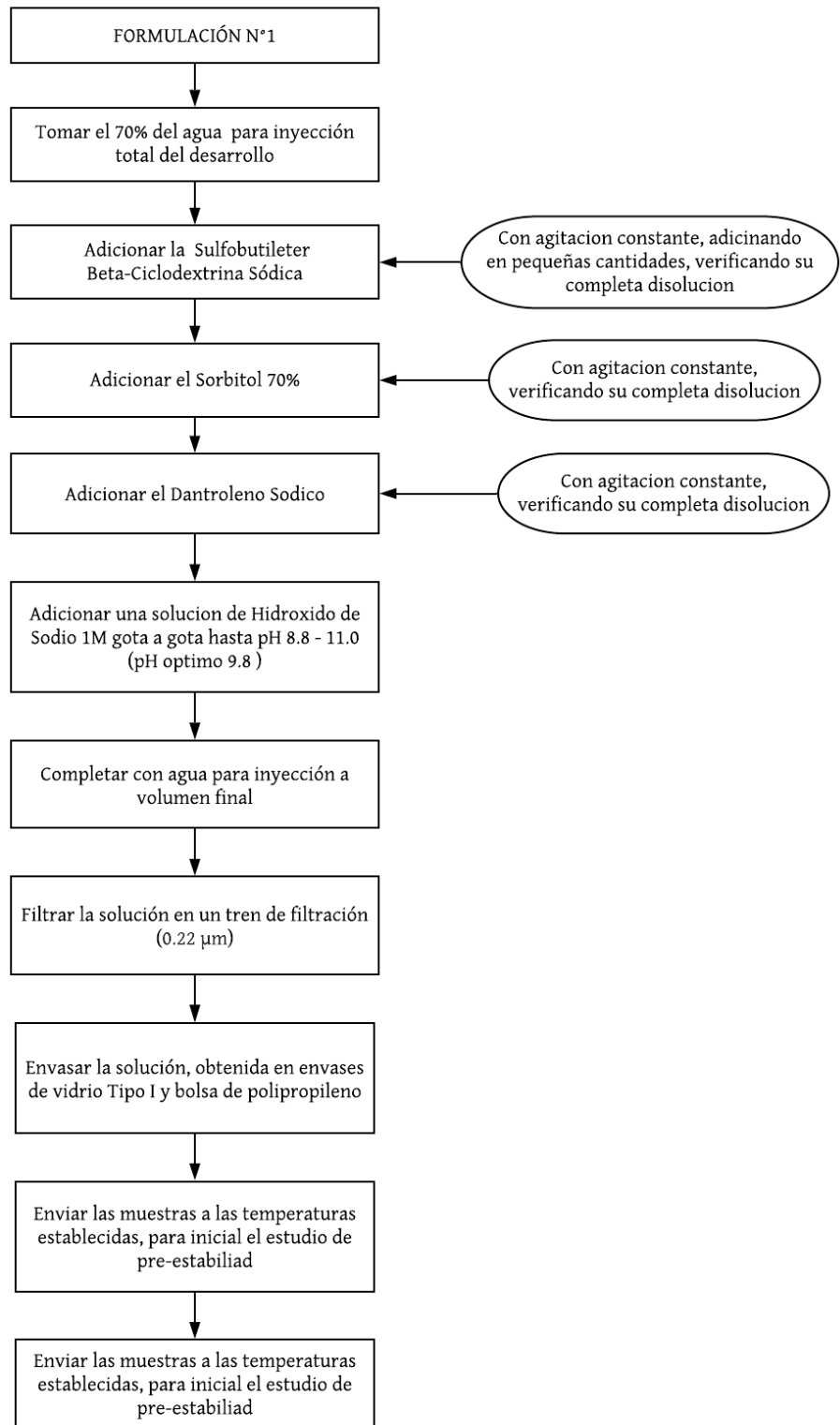


Ilustración 2. Diagrama de elaboración de ensayo a escala laboratorio para la Formulación 1

7.1.3.2. Formulación 2

Tabla 19. Formula cualicuantitativa para ensayos a escala laboratorio de la formulación 2

MATERIA PRIMA	CANTIDAD POR UNIDAD (60mL)	CANTIDAD POR (1000mL UNIDADES)
Dantroleno Sódico	20 mg	0,34 g
Sulfobutileter Beta-Ciclodextrina Sódica	16000 mg	266,7 g
Polisorbato 80	4440 mg	74,0 g
Hidroxido de sodio c.s.p	pH 8.5 – 11.0	pH 8.5 – 11.0
Agua para inyección c.s.p	60 mL	1000 mL

Tabla 20. Cálculo de osmolaridad para la formulación 2

OSMOLARIDAD FORMULACIÓN 2						
ACTIVO EXCIPIENTE	CANTIDAD (mg/100mL)	CANTIDA D (g/L)	PM (g/mol)	Eq- g	mMol/L	mmOs/ L
Dantroleno Sódico	33.3	0.34	314.3	1	1.08	1.08
Sulfobutileter Beta-Ciclodextrina Sódica	26670	266.7	1135.0	1	234.98	234.98
Polisorbato 80	7400	74	1310.0	1	56.49	56.49
Agua para inyección	100	1	18.0	0	55.56	0.00
			<b>Sumatoria</b>			292.55

Procedimiento de manufactura propuesto:



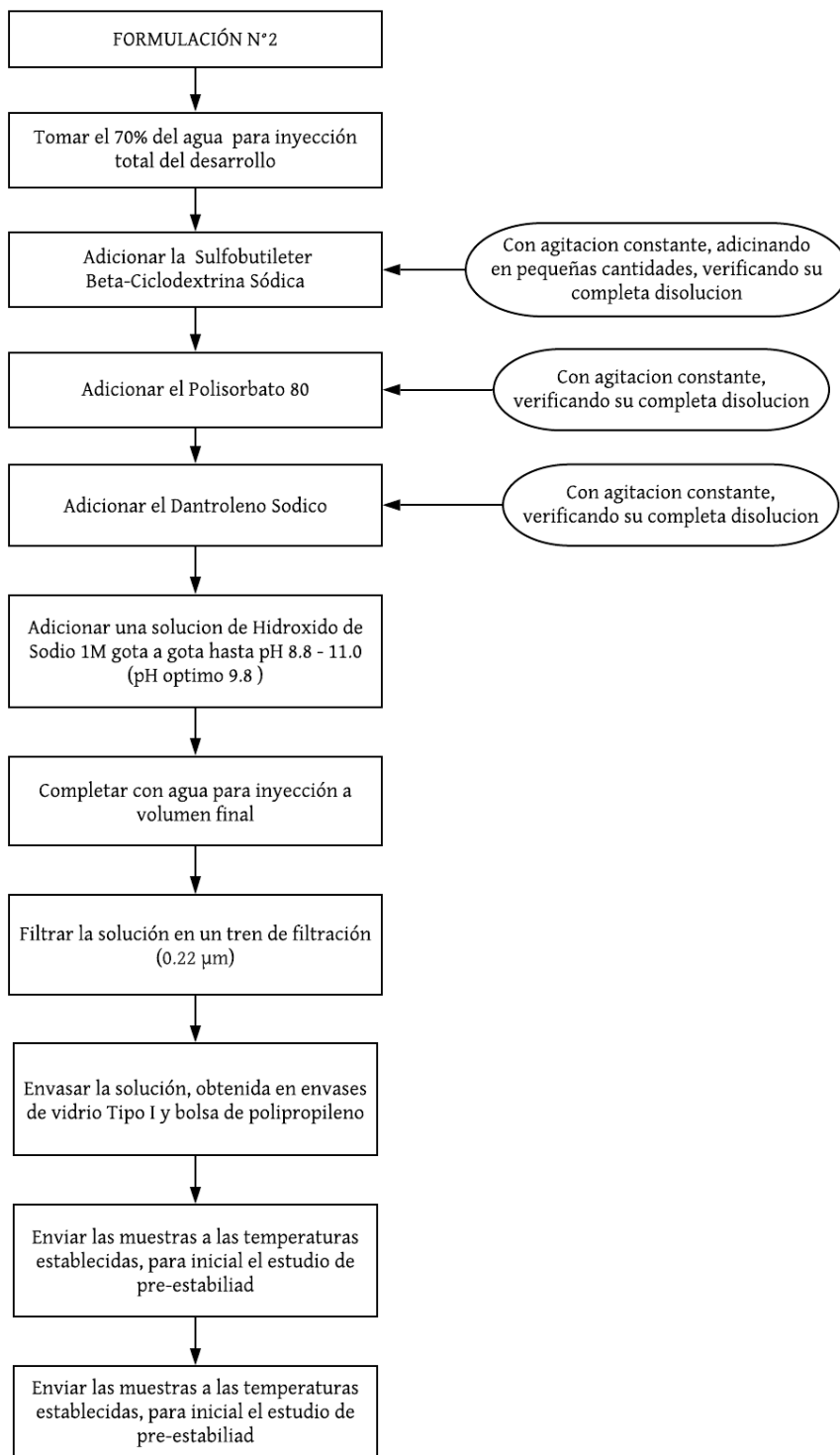


Ilustración 3. Diagrama de elaboración de ensayo a escala laboratorio para la Formulación 2

### 7.1.3.3. Formulaci3n 3

Tabla 21. Formula cualicuantitativa para ensayos a escala laboratorio de la formulaci3n 3

MATERIA PRIMA	CANTIDAD (60mL)	CANTIDAD POR (1000mL)
Dantroleno S3dico	20 mg	0.34 g
Sulfobutileter Beta-Ciclodextrina S3dica	11000 mg	183,3 g
Polisorbato 80	3000 mg	50,0 g
Manitol	1000 mg	16,7 g
Hidroxido de sodio c.s.p	pH 8.5 – 11.0	pH 8.5 – 11.0
Agua para inyecci3n c.s.p	60 mL	1000 mL

Tabla 22. C3lculo de osmolaridad para la formulaci3n 3

OSMOLARIDAD FORMULACI3N 3						
ACTIVO EXCIPIENTE	CANTIDAD (mg/100mL)	CANTIDAD (g/L)	PM (g/mol)	Eq- g	mMol/L	mmOs/L
Dantroleno S3dico	33.3	0.34	314.3	1	1.08	1.08
Sulfobutileter Beta-Ciclodextrina S3dica	18330	183.3	1135.0	1	161.50	161.50
Polisorbato 80	5000	50	1310.0	1	38.17	38.17
Manitol	1670	16.7	182.2	1	91.67	91.67
Agua para inyecci3n	100	1	18.0	0	55.56	0.00
<b>Sumatoria</b>						<b>292.42</b>

Procedimiento de manufactura propuesto:

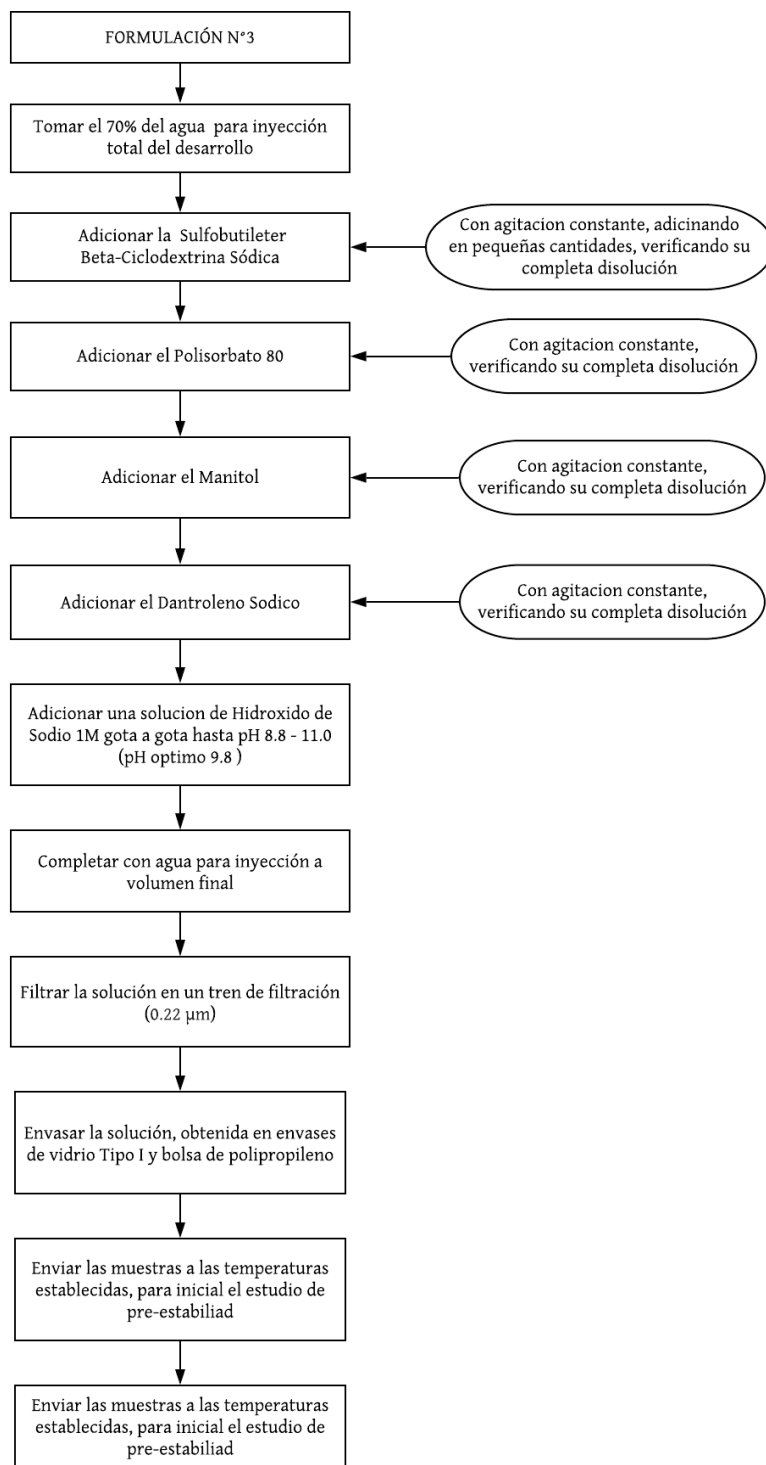


Ilustración 4. Diagrama de elaboración de ensayo a escala laboratorio para la Formulación 3

#### 7.1.4. Identificación del espacio de diseño y formulación optima

7.1.4.1. Ensayos realizados en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo

##### 7.1.4.1.1. Almacenamiento a 30°C

Tabla 23. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 30°C

PARÁMETROS A EVALUAR	ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 0		
	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2	FÓRMULA 3
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 24. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 30°C

PARÁMETROS A EVALUAR	ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 1		
	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2	FÓRMULA 3
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	9,5	9,7	10,0

<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	99,95 %	100,0 %	100,5 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 25. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 Ml con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 30°C

<b>PARÁMETROS A EVALUAR</b>	<b>ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 7</b>		
	<b>FÓRMULA 1</b>	<b>FÓRMULA 2</b>	<b>FÓRMULA 3</b>
<b>Descripción</b>	Presenta precipitación, la solución se torna más clara	Presenta precipitación, la solución se torna más clara	Presenta precipitación, la solución se torna más clara
<b>Ph</b>	7,64	8,04	8,51
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	86,1 %	86,5%	90,0 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

7.1.4.1.2. Almacenamiento a 40°C

Tabla 26. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 40°C

PARÁMETROS A EVALUAR	ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 0		
	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2	FÓRMULA 3
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 27. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 40°C

PARÁMETROS A EVALUAR	ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 1		
	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2	FÓRMULA 3
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	9,5	9,7	10,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	99,95 %	100,0 %	100,5 %

<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 28. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 40°C

<b>PARÁMETROS A EVALUAR</b>	<b>ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 7</b>		
	<b>FÓRMULA 1</b>	<b>FÓRMULA 2</b>	<b>FÓRMULA 3</b>
<b>Descripción</b>	Presenta precipitación, la solución se torna más clara	Presenta precipitación, la solución se torna más clara	Presenta precipitación, la solución se torna más clara
<b>pH</b>	7,50	7,62	8,02
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	84,7 %	85,4%	87,6 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

#### 7.1.4.1.3. Temperatura Ambiente 25°C

Tabla 29. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 25°C

<b>PARÁMETROS A EVALUAR</b>	<b>ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 0</b>		
	<b>FÓRMULA 1</b>	<b>FÓRMULA 2</b>	<b>FÓRMULA 3</b>
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de	Solución naranja, translúcida y libre de	Solución naranja, translúcida y libre de

	partículas en suspensión.	partículas en suspensión.	partículas en suspensión.
<b>pH</b>	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 30. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 25°C

<b>PARÁMETROS A EVALUAR</b>	<b>ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 1</b>		
	<b>Fórmula 1</b>	<b>Fórmula 2</b>	<b>Fórmula 3</b>
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	9,5	9,7	10,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	99,95 %	100,0 %	100,5 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico



Tabla 31. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 25°C

PARÁMETROS A EVALUAR	ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 7		
	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2	FÓRMULA 3
<b>Descripción</b>	Presenta precipitación, la solución se torna más clara	Presenta precipitación, la solución se torna más clara	Presenta precipitación, la solución se torna más clara
<b>pH</b>	8,06	8,37	9.01,
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	88,4 %	90,1%	92,1 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

#### 7.1.4.1.4. Refrigeración 2°C – 8°C

Tabla 32. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 2-8 °C

PARÁMETROS A EVALUAR	ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 0		
	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2	FÓRMULA 3
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar,	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar,	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar,

	según se obtiene en la valoración.	según se obtiene en la valoración.	según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 33. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 2-8 °C

<b>PARÁMETROS A EVALUAR</b>	<b>ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 1</b>		
	<b>FÓRMULA 1</b>	<b>FÓRMULA 2</b>	<b>FÓRMULA 3</b>
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	9,5	9,7	10,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	99,95 %	100,0 %	100,5 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 34. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 2-8 °C

<b>PARÁMETROS A EVALUAR</b>	<b>ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 7</b>		
	<b>FÓRMULA 1</b>	<b>FÓRMULA 2</b>	<b>FÓRMULA 3</b>
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de	Solución naranja, translúcida y libre de	Solución naranja, translúcida y libre de

	partículas en suspensión.	partículas en suspensión.	partículas en suspensión.
<b>pH</b>	8,56	8,83	9,56
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	90,2 %	94,7%	96,4 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

#### 7.1.4.2. Ensayos realizados en bolsa de polipropileno, con sobre bolsa de aluminio

##### 7.1.4.2.1. Almacenamiento a 30° C

Tabla 35. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en bolsa de polipropileno, con sobre bolsa de aluminio a condiciones de almacenamiento de 30 °C

PARÁMETROS A EVALUAR	ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 0		
	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2	FÓRMULA 3
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 36. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 30 °C

PARÁMETROS A EVALUAR	ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 1		
	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2	FÓRMULA 3
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	9,5	9,7	10,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	99,95 %	100,0 %	100,5 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 37. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 30 °C

PARÁMETROS A EVALUAR	ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 7		
	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2	FÓRMULA 3
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	7,32	7,79	8,24
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.

<b>Valoración</b>	85,4 %	86,2%	89,6 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

7.1.4.2.2. Almacenamiento a 40°C

Tabla 38. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 40 °C

<b>PARÁMETROS A EVALUAR</b>	<b>ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 0</b>		
	<b>FÓRMULA 1</b>	<b>FÓRMULA 2</b>	<b>FÓRMULA 3</b>
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 39. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 40 °C

PARÁMETROS A EVALUAR	ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 1		
	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2	FÓRMULA 3
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	9,5	9,7	10,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	99,95 %	100,0 %	100,5 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 40. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 40 °C

PARÁMETROS A EVALUAR	ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 7		
	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2	FÓRMULA 3
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	7,00	7,54	8,10
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	83,2 %	84,5%	87,4 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril

<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico
-------------------	--	--	--

7.1.4.2.3. *Temperatura Ambiente 25°C*

Tabla 41. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 25 °C

<b>PARÁMETROS A EVALUAR</b>	<b>ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 0</b>		
	<b>FÓRMULA 1</b>	<b>FÓRMULA 2</b>	<b>FÓRMULA 3</b>
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 42. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 25 °C

<b>PARÁMETROS A EVALUAR</b>	<b>ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 1</b>		
	<b>FÓRMULA 1</b>	<b>FÓRMULA 2</b>	<b>FÓRMULA 3</b>
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.

<b>pH</b>	9,5	9,7	10,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	99,95 %	100,0 %	100,5 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 43. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 25 °C

<b>PARÁMETROS A EVALUAR</b>	<b>ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 7</b>		
	<b>FÓRMULA 1</b>	<b>FÓRMULA 2</b>	<b>FÓRMULA 3</b>
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	7,56	8,07	9,11
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	86,1 %	88,3%	90,3 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico



7.1.2.3.4. Refrigeración 2°C – 8°C

Tabla 44. Especificaciones de ensayos de pre-estabilidad al día 0, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 2 – 8 °C

PARÁMETROS A EVALUAR	ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 0		
	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2	FÓRMULA 3
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0	8,5 - 11,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %	90,0 – 110,0 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 45. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 2 – 8 °C

PARÁMETROS A EVALUAR	ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 1		
	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	9,5	9,7	10,0
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	99,95 %	100,0 %	100,5 %

<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

Tabla 46. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 2 – 8 °C

<b>PARÁMETROS A EVALUAR</b>	<b>ESTABILIDAD TIEMPO: DÍA 7</b>		
	<b>FÓRMULA 1</b>	<b>FÓRMULA 2</b>	<b>FÓRMULA 3</b>
<b>Descripción</b>	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión.
<b>pH</b>	7,98	8,38	9,86
<b>Identificación HPLC</b>	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.	El tiempo de retención de la muestra; corresponde con el del estándar, según se obtiene en la valoración.
<b>Valoración</b>	87,6 %	90,0%	99,7 %
<b>Esterilidad</b>	Estéril	Estéril	Estéril
<b>Endotoxina</b>	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico

#### 7.1.4.3. Elección de la formulación final

A partir de los resultados obtenidos en los estudios de pre-estabilidad para cada una de la formulación, se logró observar que la formulación más estable es las número tres, a condiciones de almacenamiento de refrigeración, en envase de bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio.

Por lo tanto la formulación número tres es la seleccionada para continuar con el proceso de desarrollo.

#### 7.1.5. Articulación del proceso (Escalonamiento)

##### 7.1.5.1. Especificaciones de controles en proceso de fabricación

De la misma manera se establecieron los parámetros de los controles en proceso de fabricación que se deberían realizar, como se muestra a continuación:

Tabla 47. Especificaciones de controles en proceso de fabricación para Dantroleno Sódico 20mg/60mL Solución inyectable

<b>FISICOQUÍMICO</b>			
ENSAYO	ESPECIFICACIONES	MÉTODO	
1. DESCRIPCIÓN	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión, en bolsa de polipropileno por 60 mL	USP VIGENTE	
2. pH (25°C)	8,8 – 11,0	USP VIGENTE	
3. DENSIDAD (25°C)	1,005 – 1,100 (g/mL)	USP VIGENTE	
<b>MICROBIOLÓGICOS</b>			
ENSAYO	ESPECIFICACIONES	MÉTODO	
4. MESÓFILOS AEROBIOS	≤ 100 UFC/mL	USP VIGENTE	
5. HONGOS Y LEVADURAS	≤ 10 UFC/mL	USP VIGENTE	
6. MICROORGANISMOS PATÓGENOS	<i>E. coli</i>	Ausentes	USP VIGENTE
	<i>Salmonella sp</i>	Ausentes	
	<i>Staphilococcus Aureus</i>	Ausentes	
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausentes	

Los análisis microbiológicos que se muestra en el tabla 44 se tienen en cuenta como control en proceso de fabricación debido que es una prueba que se toma al finalizar dicho proceso y puede dar un estatus de que tan optimo está siendo el mismo, pero este no se establece como un parámetro para la liberación del producto para ser envasado debido a que el análisis tarda 5 días en emitir el resultado. Se establecen como controles en proceso de fabricación para

liberación del producto a envasar los ensayos fisicoquímicos debido a que son análisis rápidos y sencillos que permiten conocer las características de calidad iniciales con las cuales debe cumplir del producto.

#### 7.1.5.2. Matriz de riesgo

Para identificar el impacto de los requerimientos técnicos, frente a los atributos de calidad establecidos en el perfil objetivo del producto, se tomó como referencia la matriz de riesgo para medicamentos parenterales del libro PHARMACEUTICAL QUALITY BY DESIGN Principles and Applications, capítulo 8 QbD-Based Development of Pharmaceutical Parenteral Drug Products: An Overview.

Para optimizar el proceso de escalonamiento a lotes pilotos, se toma como referencia la matriz anteriormente descrita, debido a que permite definir la criticidad de cada uno de los parámetros, que se deben controlar en el proceso de fabricación.

A continuación se puede observar la matriz de riesgo referenciada anteriormente:

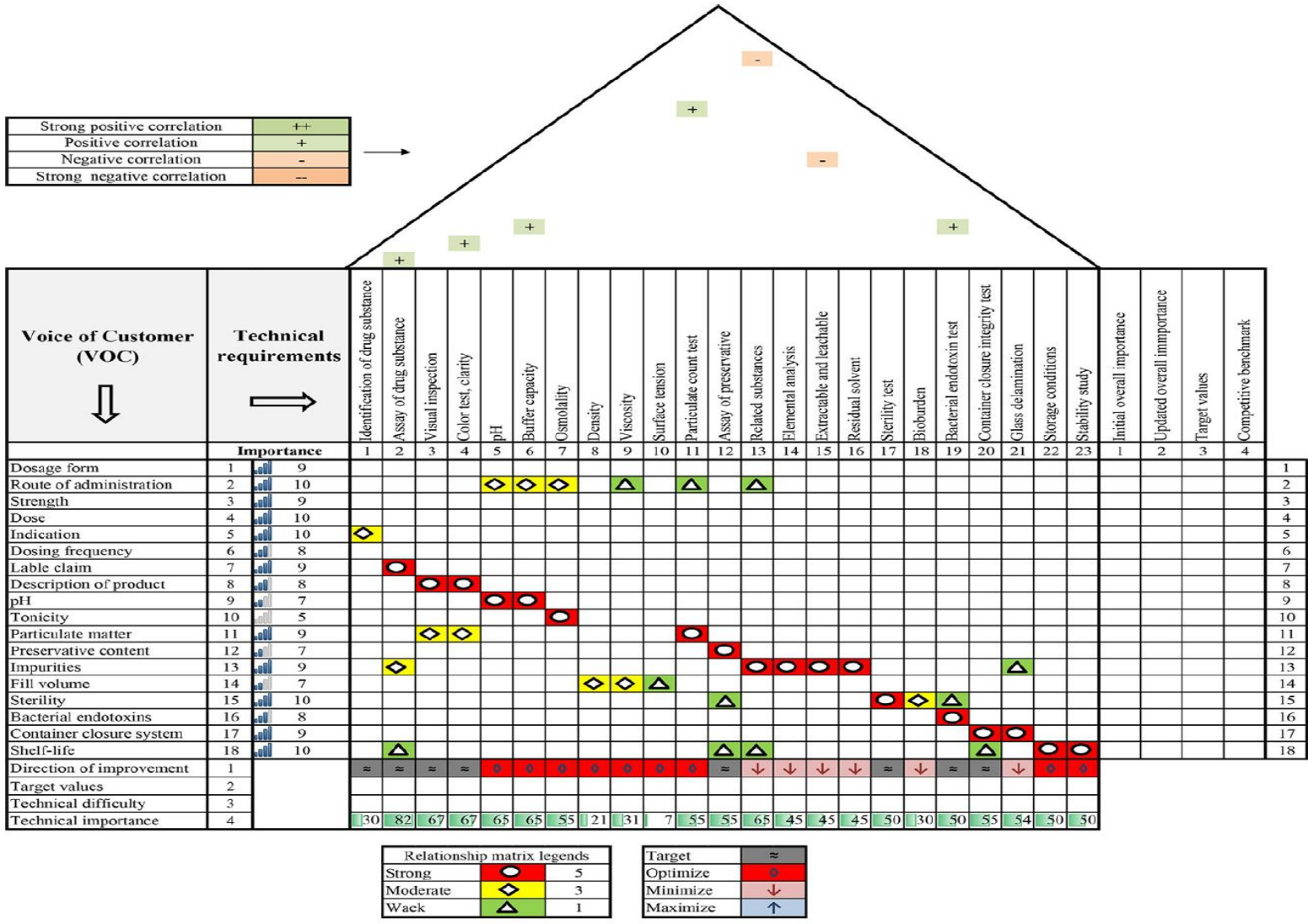


Ilustración 5. Matriz de riesgo para medicamentos parenterales obtenida de PHARMACEUTICAL QUALITY BY DESIGN (Sarwar, Mahfoozur, & Suryakanta, 2019)

### 7.1.5.3.Escalonamiento de la formulación a escala piloto

Se elaboró el protocolo de fabricación en el cual se describieron los materiales, equipos, formulación a utilizar y de manera detallada se describió el proceso de manufactura que se llevaría a cabo, como se puede evidenciar en el ANEXO 1

### 7.1.5.4.Manufactura de lotes pilotos

Finalmente se fabricaron tres lotes pilotos, según el procedimiento descrito en el protocolo de fabricación, y se tuvieron en cuenta todas las condiciones allí descritas.

Los lotes pilotos fueron identificados como LP01DN19, LP02DN19 y LP03DN19.

### 7.1.6. Estrategias de control

#### 7.1.6.4.Especificaciones de producto terminado

Como estrategias de control, se definieron las especificaciones de calidad del producto terminado, tomando como referencia la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP42-NF 37, como observa a continuación:

*Tabla 48. Especificaciones de producto terminado para Dantroleno Sódico 20mg/60mL Solución inyectable*

<b>FISICOQUÍMICO</b>		
<b>ENSAYO</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>	<b>MÉTODO</b>
1. DESCRIPCIÓN	Solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión, en bolsa de polipropileno por 60 mL	USP VIGENTE (Monografía Oficial)
2. IDENTIFICACIÓN POR HPLC	El tiempo de retención del pico principal de la preparación de la muestra; corresponde con el tiempo de retención de la preparación del estándar, según se obtiene en la valoración.	USP VIGENTE (Monografía Oficial)
3. VALORACIÓN DE	90%-110% de Dantroleno Sódico	USP VIGENTE (Monografía Oficial)

DANTROLENO SÓDICO		(18 mg/60mL – 22 mg/60mL)
4. PH (25°C)		8,8 – 11,0 USP VIGENTE (Monografía Oficial)
5. PARTÍCULAS SUBVISIBLES	Si $\geq$ 10 $\mu$ m. No más de 3000/bolsa. Si $\geq$ 25 $\mu$ m. No más de 300/bolsa.	USP VIGENTE (Monografía Oficial)
6. COMPUESTOS RELACIONADOS	No más del 8% de compuesto relacionado B de Dantroleno.	USP VIGENTE (Monografía Oficial)
7. VOLUMEN DE LLENADO		60,5 mL – 61,5 mL USP VIGENTE (Monografía Oficial)

#### 7.1.6.5. Validación de la metodología analítica de valoración de análisis de materia prima y producto terminado

El protocolo de validación de la metodología analítica se puede observar en el ANEXO 2, los resultados de la validación se pueden observar en el ANEXO 3, y el informe de validación se puede observar en el ANEXO 4

#### 7.1.6.3. Metodología analítica de producto terminado

Tomando como referencia la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP42- NF 37 y la validación realizada, se elaboró la metodología analítica del producto terminado la cual se puede observar en el ANEXO 5

#### 7.1.7. Gestión de ciclo de vida del producto y mejora continua

##### 7.1.7.3. Protocolo de estabilidad acelerada

Se estableció el tiempo de duración del estudio, los periodos de muestreo, las condiciones de almacenamiento, los ensayos a efectuar con las especificaciones y la metodología utilizada como se puede observar en el ANEXO 6.

#### 7.1.7.4. Estudio estadístico y predicción de tiempo de vida útil

Los resultados obtenidos fueron analizados mediante un estudio estadístico, a través de un programa llamado GALENO, el cual tiene un software que contiene todos los parámetros establecidos por el INVIMA para estudios de estabilidad acelerada, cumpliendo con la normatividad exigible y determina el tiempo de vida útil aproximado del medicamento, como se puede observar en el ANEXO 7.

Según los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad como se muestra en las tablas 47, 48 y 49, cumple con todos los parámetros para cada uno de los tiempos de muestreos establecidos, y después de realizar el estudio estadístico, como se puede observar en el ANEXO 7 el tiempo de predicción de vida útil es de 24 meses.

A continuación se muestran las tablas resumen, con los resultados obtenidos



Tabla 49. Resultados de estudio de estabilidad acelerada para el lote piloto LP01DN19


		DEPARTAMENTO DE DIRECCION TÉCNICA TABLA Nº 1							CÓDIGO RDT No. 008-10	
ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO PARA DANTROLENO SODICO 20 mg / 60 mL BOLSA X 60mL										
LOTE: LP01DN19										
PARÁMETROS-VALORES CONSIDERADOS EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD										
TIEMPO (MESES)	ASPECTO	pH (25°C)	IDENTIFICACION HPLC	VALORACIÓN DANTROLENO SODICO (%)	COMPUESTOS RELACIONADOS	PARTÍCULAS SUBVISIBLES	VOLUMEN LLENADO (mL)	ESTERILIDAD	ENDOTOXINAS BACTERIANAS	
6	<i>Solucion naranja, translucida y libre de particulas en suspensión, en bolsa de polipropileno por 60mL</i>	8,8 - 11,0	<i>El tiempo de retención de la muestra corresponde con el del estándar</i>	90,0% - 110,0%	<i>No ,mas de 8% de compuesto relacionado B en Dantroleno</i>	<i>Si ≥ 10 µm. No más de 3000/bolsa. Si ≥ 25 µm. No más de 300/bolsa</i>	60.5 mL - 61.5 mL	<i>Estéril</i>	<i>Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico</i>	
Inicial	Conforme	10.32	Conforme	103.1%	Conforme	≥ 10 µm: 30.5/ bolsa ≥ 25 µm: 0/ bolsa	61 mL	Estéril	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	
Mes 1	Conforme	10.29	Conforme	102.0%	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	
Mes 2	Conforme	10.25	Conforme	101.3%	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	
Mes 3	Conforme	10.22	Conforme	100.2%	Conforme	≥ 10 µm: 30.5/ bolsa ≥ 25 µm: 0/ bolsa	61 mL	Estéril	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	
Mes 6	Conforme	10.16	Conforme	99.70%	Conforme	≥ 10 µm: 30.5/ bolsa ≥ 25 µm: 0/ bolsa	61 mL	Estéril	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO										
TEMPERATURA : 30 °C +/- 2 °C					HUMEDAD RELATIVA : 75 % +/- 5 %					

Tabla 50. Resultados de estudio de estabilidad acelerada para el lote piloto LP02DN19

		DEPARTAMENTO DE DIRECCION TÉCNICA TABLA N° 2							CÓDIGO RDT No. 008-10	
ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO PARA DANTROLENO SODICO 20 mg / 60 mL BOLSA X 60mL										
LOTE: LP02DN19										
PARÁMETROS-VALORES CONSIDERADOS EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD										
TIEMPO (MESES)	ASPECTO	pH (25°C)	IDENTIFICACION HPLC	VALORACION DANTROLENO SODICO (%)	COMPUESTOS RELACIONADOS	PARTÍCULAS SUBVISIBLES	VOLUMEN LLENADO (mL)	ESTERILIDAD	ENDOTOXINAS BACTERIANAS	
6	<i>Solucion naranja, translucida y libre de particulas en suspensión, en bolsa de polipropileno por 60mL</i>	8,8 - 11,0	<i>El tiempo de retención de la muestra corresponde con el del estándar</i>	90,0% - 110,0%	<i>No ,mas de 8% de compuesto relacionado B en Dantroleno</i>	<i>Si ≥ 10 µm. No más de 3000/bolsa. Si ≥ 25 µm. No más de 300/bolsa</i>	60.5 mL - 61.5 mL	<i>Estéril</i>	<i>Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico</i>	
Inicial	Conforme	10.35	Conforme	103.7%	Conforme	≥ 10 µm: 30.5/ bolsa ≥ 25 µm: 76.3/ bolsa	60.9 mL	Estéril	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	
Mes 1	Conforme	10.31	Conforme	102.8%	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	
Mes 2	Conforme	10.27	Conforme	100.9%	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	
Mes 3	Conforme	10.24	Conforme	100.1%	Conforme	≥ 10 µm: 30.5/ bolsa ≥ 25 µm: 76.3/ bolsa	60.5 mL	Estéril	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	
Mes 6	Conforme	10.17	Conforme	99.4%	Conforme	≥ 10 µm: 30.5/ bolsa ≥ 25 µm: 76.3/ bolsa	60.5 mL	Estéril	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO										
TEMPERATURA : 30 ° C +/- 2 ° C						HUMEDAD RELATIVA : 75 % +/- 5 %				

Tabla 51. Resultados de estudio de estabilidad acelerada para el lote piloto LP03DN19

		DEPARTAMENTO DE DIRECCION TÉCNICA TABLA Nº 3							CÓDIGO RDT No. 008-10	
ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO PARA DANTROLENO SODICO 20 mg / 60 mL BOLSA X 60mL										
LOTE: LP03DN19										
PARÁMETROS-VALORES CONSIDERADOS EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD										
TIEMPO (MESES)	ASPECTO	pH (25°C)	IDENTIFICACION HPLC	VALORACIÓN DANTROLENO SODICO (%)	COMPUESTOS RELACIONADOS	PARTÍCULAS SUBVISIBLES	VOLUMEN LLENADO (mL)	ESTERILIDAD	ENDOTOXINAS BACTERIANAS	
6	<i>Solucion naranja, translucida y libre de particulas en suspensión, en bolsa de polipropileno por 60mL</i>	8,8 - 11,0	<i>El tiempo de retención de la muestra corresponde con el del estándar</i>	90,0% - 110,0%	<i>No ,mas de 8% de compuesto relacionado B en Dantroleno</i>	<i>Si ≥ 10 µm. No más de 3000/bolsa. Si ≥ 25 µm. No más de 300/bolsa</i>	60.5 mL - 61.5 mL	<i>Estéril</i>	<i>Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico</i>	
Inicial	Conforme	10.31	Conforme	102.8%	Conforme	≥ 10 µm: 32.5/ bolsa ≥ 25 µm: 30.5/ bolsa	61.0 mL	Estéril	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	
Mes 1	Conforme	10.28	Conforme	101.9%	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	
Mes 2	Conforme	10.25	Conforme	101.9%	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	
Mes 3	Conforme	10.21	Conforme	100.8%	Conforme	≥ 10 µm: 32.5/ bolsa ≥ 25 µm: 30.5/ bolsa	61.0 mL	Estéril	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	
Mes 6	Conforme	10.12	Conforme	99.1%	Conforme	≥ 10 µm: 32.5/ bolsa ≥ 25 µm: 30.5/ bolsa	60.5mL	Estéril	Menos de 0,50 Unidades de Endotoxinas USP/mg de Dantroleno Sódico	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO										
TEMPERATURA : 30 ° C +/- 2 ° C						HUMEDAD RELATIVA : 75 % +/- 5 %				

## 7.2. Discusión de resultados

### 7.2.1. Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP)

Como base inicial del desarrollo se presentó el perfil objetivo del producto, con el fin de dar a conocer un resumen prospectivo de las características de calidad que deben obtenerse al final del desarrollo, así mismo se llevó a cabo una revisión bibliográfica de las formulaciones, procesos similares y patentes que se encuentran en circulación.

Esta fase fue una base fundamental en el avance de las siguientes etapas, puesto que permitió estructurar de forma correcta el enfoque del desarrollo, adicionalmente, la herramienta de vigilancia tecnológica permitió evidenciar que no existe actualmente en el mercado un producto con las mismas características, confirmando que el Dantroleno sódico solo existe en el mercado como polvo liofilizado para reconstituir, además permitió tomar como referencia las demás formulaciones y en base en ellas proponer las formulaciones a evaluar.

Así mismo en la revisión bibliográfica que se llevó a cabo se encontró que los envases de vidrio deben evitarse durante la administración del Dantroleno sódico ya que pueden producir precipitación (Farm. Daniela García, 2016), sin embargo se comprobó experimentalmente que las soluciones de Dantroleno si se inestabilizan al estar en contacto con envases de vidrio ámbar tipo I, así mismo se comprobó experimentalmente que las bolsas de polipropileno es el envase más idóneo para el Dantroleno sódico inyectable (ver numeral 7.1.4. y 7.2.4 Identificación del espacio de diseño y formulación óptima, donde se evidencia los resultados y análisis de resultados a ensayos realizados en material de vidrio y en bolsa de polipropileno respectivamente).

### 7.2.2. Atributos críticos de calidad (CQAs)

Un atributo es una cualidad o propiedad de un producto o servicio, cuando hablamos de un atributo crítico de la calidad nos referimos a las características del producto que tienen un impacto en la calidad y que deben ser estudiadas y controladas. Pueden ser propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que deban mantenerse dentro de un límite o rango, para asegurar la calidad del producto deseada, en este caso solución inyectable.

Teniendo en cuenta la Matriz de riesgo para medicamentos parenterales (ver Ilustración 6.) y el perfil objetivo para el producto descrito en el ítem anterior se definieron como Atributos críticos de calidad, Descripción de aspecto, Valoración de contenido, Identificación HPLC, pH, y Microbiología (Esterilidad y Endotoxinas), así mismo, fueron los escogidos para realizar los análisis de pre formulación.

Teniendo en cuenta que estos Atributos críticos de calidad, están relacionados con el principio activo, excipientes y envase primario, del producto deseado, se hizo una revisión de los materiales de partida y con base en la patente AQUEOUS COMPOSITION COMPRISING DANTROLENE LIOFILIZADO se seleccionaron los posibles excipientes para las tres formulaciones y a partir de ella evaluar características físicas, químicas, y microbiológicas de cada uno para predecir el comportamiento dentro de la formulación y elegir los excipientes más óptimos. Adicionalmente, se revisó las características del material de envase que será utilizado para realizar los ensayos.

### 7.2.3. Desarrollo de la formulación y procesos: (Construcción del diseño)

En la presente invención se emplean polialcoholes para mejorar la solubilidad del principio activo y la compatibilidad de los componentes de la solución, al realizar la mezcla de este con

otros excipientes, pues sustituye parcialmente la cantidad de agua y disminuye la velocidad de la hidrólisis.

La solubilidad de los polialcoholes reside en que son compuestos que presentan en la cadena carbonada uno o más grupos hidroxilo u oxidrilo (-OH), El grupo -OH es muy polar y, lo que es más importante, es capaz de establecer puentes de hidrógeno con sus moléculas compañeras o con otras moléculas neutras.

Así mismo se evaluó usar derivados de  $\beta$ -ciclodextrinas, ya que debido a su capacidad para formar compuestos de inclusión "encapsulaciones moleculares" con fármacos de muy diferentes estructuras, puede mejorar, la solubilidad acuosa y la estabilidad física y química. (PINEDA, 2017)

Adicionalmente, se usa Manitol para mejorar la solubilidad del principio activo, y contribuir en la isotonicidad de la solución, además de restar contenido de agua en la formulación haciendo que se disminuya la degradación del principio activo. Por otro lado, se emplea Hidroxido de sodio para ajustar a un pH de 8,5 a 11,0.

En la Formulación 1 se utilizó sulfobutileter Beta-ciclodretrina sódica y sorbitol para mejorar la solubilidad y estabilidad del medicamento adicionalmente, para ajustar el pH, se utilizó Hidróxido de sodio.

En la Formulación 2 se utilizó igualmente sulfobutileter Beta-ciclodretrina sódica en la misma proporción de la formulación 1, pero esta vez sí se cambiara el polialcohol por Polisorbato 80, y para ajustar el pH, se utilizó Hidróxido de sodio.

En la Formulación 3, aunque también se utilizó sulfobutileter Beta-ciclodretrina sódica, esta vez se subió la proporción un 10% adicional para comprobar experimentalmente si a mayor concentración, mayor estabilidad. Así mismo se propuso como polialcohol el Polisorbato 80

ya que en comparación con el sorbitol este tiene acción tensoactiva. Así mismo se propuso manitol para tener una formulación con dos codisolventes.

#### 7.2.4. Identificación del espacio de diseño y formulación óptima

Para asegurar una buena conservación a lo largo del tiempo, y garantizar la compatibilidad entre componentes de la formulación, se revisará cuáles de las formulaciones obtuvo los resultados más óptimos, en cuanto a degradación del principio activo, alteración de propiedades físicas y variaciones de pH.

De acuerdo a los resultados se puede decir que la temperatura acelera los procesos degradativos, y afecta a las características físico-químicas del medicamento, ya que las formulaciones se expusieron a 40°C, y observamos degradación de p.a. de hasta 15,3% y 16,7% como se aprecia en la Tabla 28. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 40°C y en la Tabla Tabla 40. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 40 °C

Adicionalmente se puede apreciar una posible incompatibilidad con el envase de vidrio como se puede apreciar en Tabla 31. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 25°C, Tabla 25. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 30°C y Tabla 27. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 1, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 40°C, ya que su coloración cambio de solución naranja a amarilla y presenta precipitación, comprobándose de esta manera experimentalmente la incompatibilidad del material de vidrio, encontrada en la revisión bibliográfica, de este material. Se puede apreciar que la formulación 1 fue la más

afectada fisicoquímicamente, esto debido a que se usó sorbitol, y este codisolvente es un polialcohol con más de 4 carbonos en la cadena, su solubilidad disminuye rápidamente en agua, porque el grupo hidroxilo (-OH), polar, constituye una parte relativamente pequeña en comparación con la porción hidrocarburo.

Como se observa en los resultados, en la Formulación 2 la acción tensoactiva del Polisorbato 80 permite la solubilidad del Dantroleno Sódico, produciendo una solución ligeramente anaranjada. Sin embargo, el agua presente en la formulación acelera el proceso de hidrólisis del Dantroleno Sódico.

En la Formulación 3 se utilizó sulfobutil beta Ciclodextrina, un polioalcohol (polisorbato) y manitol para mejorar la solubilidad y compatibilidad de los componentes, también para reducir la cantidad de agua que interviene en la catálisis de producto. Se observa que no se presentan incompatibilidades fisicoquímicas en la Tabla 34. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en Frasco de Vidrio tipo I ámbar por 60 mL con tapón de bromobutilo, a condiciones de almacenamiento de 2-8 °C y en la Tabla 46. Resultados de ensayos de pre-estabilidad al día 7, en bolsa de polipropileno con sobre bolsa de aluminio, a condiciones de almacenamiento de 2 – 8 °C, además de cumplir con los demás parámetros analizados, como pH, aspecto y parámetros microbiológicos.

Así mismo, se puede apreciar en cuanto a descripción de aspecto en las tres formulaciones con bolsa de polipropileno, que cumplen con especificación, en todas las condiciones de T°, siempre se obtuvo una solución naranja, translúcida y libre de partículas en suspensión pudiendo concluir que la bolsa de polipropileno es el envase idóneo para Dantroleno sódico solución inyectable.

Teniendo en cuenta lo anterior y considerando que la formulación 3 cumple con los parámetros críticos de control, y que fue la formulación más estable, a condiciones de almacenamiento de



refrigeración al día 7, presenta una degradación de 0,8% en envase de bolsa de polipropileno, es la seleccionada para continuar con el proceso de desarrollo.

#### 7.2.5. Articulación del proceso (escalonamiento)

Con la finalidad de optimizar el proceso de escalonamiento a lotes pilotos, se tomó como referencia la matriz de riesgo para medicamentos parenterales del libro PHARMACEUTICAL QUALITY BY DESIGN puesto que en esta matriz se ve reflejada la criticidad de cada uno de los parámetros establecidos, que se debían controlar en el proceso de fabricación de los mismos.

**Gestión de riesgos** Conjunto de actividades destinadas a identificar, evaluar y reducir o eliminar el riesgo de que se produzca un suceso adverso.

Se establece que para el escalonamiento de la formulación seleccionada, se debía realizar la fabricación de los lotes con un tamaño cada uno de 200 unidades, teniendo en cuenta la resolución 3157 de 26 de febrero de 2018, por la cual se expide la guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, donde se indica que un lote piloto es por lo general el que tiene un tamaño mínimo de 1/10 con relación a la escala de producción industrial (Ministerio de salud y protección social, 2018), cubriendo así un lote industrial de hasta 20000 und.

Se verifico que los tipos de equipos y las capacidades correspondían con el tamaño de lote que se va a fabricar, como por ejemplo el tanque de preparación con agitador SIEMENS 2, Tanque pulmón en acero inoxidable. Mto y sol industriales AD (EP-068), Tanques auxiliares de preparación, Envasadora de bolsas PLUMAT / F-014-1B7 No 2271 (EP-004), relacionados en el ANEXO 1 PROTOCOLO DE FABRICACIÓN DANTROLENO SODICO 20 mg/ 60 mL

#### 7.2.6. Estrategias de control

Como estrategia de control se realizó la Validación de la metodología analítica de valoración de análisis de materia prima y producto terminado, para establecer, mediante estudios de laboratorio, que las características de desempeño del método cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas, , De acuerdo a los resultados obtenidos, relacionados en en el ANEXO 3 RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN y ANEXO 4 INFORME DE VALIDACIÓN, podemos afirmar que la técnica analítica es válida para analizar DANTROLENO SÓDICO 20mg/ 60mL bolsa por 60 mL, conforme a todos los criterios de aceptación establecidos y determinados a lo largo de la validación; demostrando que tiene las características de desempeño que son adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas.

Ya que es una metodología analítica Selectiva y Específica ya que evalúa de manera inequívoca el analito objeto de estudio, en presencia de posibles componentes de la matriz del producto que se puedan presentar en el análisis; una metodología analítica Precisa, ya que presenta cercanía de coincidencia entre las mediciones sucesivas de la misma muestra bajo las condiciones establecidas en el protocolo de validación; Así mismo, una metodología analítica Lineal tanto para el sistema como para el método ya que permite dar una respuesta proporcional a la cantidad del analito que se pretende determinar en la muestra dentro del intervalo de concentraciones del método, y una metodología analítica exacta confirmando la cercanía entre el valor que es aceptado y las muestras analizadas en los niveles establecidos.

#### 7.2.7. Gestión de ciclo de vida del producto y mejora continua

Según los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad como se muestra en Tabla 49. Resultados de estudio de estabilidad acelerada para el lote piloto LP01DN19, Tabla 50. Resultados de estudio de estabilidad acelerada para el lote piloto LP02DN19 y Tabla 51.

Resultados de estudio de estabilidad acelerada para el lote piloto LP03DN19, cumple con todos los parámetros para cada uno de los tiempos de muestreos establecidos, y después de realizar el estudio estadístico a través del programa GALENO, el cual tiene un software que contiene todos los parámetros establecidos por el INVIMA para estudios de estabilidad acelerada, como se puede observar en el ANEXO 7, se determinó que el tiempo de predicción de vida útil es de 24 meses.

## 8. CONCLUSIONES

Se realizó una revisión bibliográfica de las características tanto de la molécula de Dantroleno Sódico, como de los excipientes, material de envase primario y el producto terminado que se comercializa., dando a conocer un resumen prospectivo de las características de calidad que debían obtenerse y estableciendo los criterios de evaluación a tener en cuenta durante las siguientes etapas del desarrollo.

Se desarrolló la etapa pre-formulación para Dantroleno sódico en solución inyectable, en la cual después de establecer las tres posibles formulaciones, fueron sometidas a estudios de pre-estabilidad, a cuatro temperaturas de almacenamiento diferentes simulando condiciones de estrés, logrando seleccionar la formulación más adecuada y el material de envase primario apropiado como lo es la bolsa de polipropileno en sobre bolsa de aluminio y las condiciones de almacenamiento de 2°C a 8°C conveniente para el medicamento como producto terminado.

Se diseñó y estandarizó el proceso de manufactura de Dantroleno sódico en solución inyectable, para la fabricación de tres lotes pilotos para los estudios de estabilidad acelerada correspondientes como se puede evidenciar en el ANEXO 1.

Se validó la metodología analítica para materia prima y producto terminado de Dantroleno sódico 20mg/ 60mL en solución inyectable, obteniendo que es reproducible, selectiva, lineal, exacta, precisa, como se puede evidenciar en el ANEXO 2, anexo 3 y ANEXO 4.

Se realizó un estudio de estabilidad acelerada a tres lotes pilotos, durante seis meses, a condiciones de temperatura de 30°C y humedad relativa de 75%, con los cuales por medio de un tratamiento estadístico, realizado a través de un Software llamado GALENO especializado y parametrizado para dicha función, se determinó una predicción de tiempo de vida útil de 24 meses como se puede evidenciar en el ANEXO 6 y ANEXO 7.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

AGV SALUD, A. (ago de 2015). AGV SALUD ANIMAL. Obtenido de Informe Corto No. 4 // PREPARACIONES INYECTABLES:: <https://www.agvsaludanimal.com/wp-content/uploads/descargables/infocortos/2015-08%20Inf%20Corto%205%20AGV%20%20Inyectables.pdf>

Aldrete, A., & Schkair, C. (2007). Farmacología y aplicaciones clínicas del dantrolene. 308-321.

Aragóna, S. M., & Bermejoa, P. (2008). Relajantes musculares. *Farmacia Profesional*, 38-43.

Araya, J. C., & Rocabado, A. G. (2003). Hipertemia Maligna: Revisión a Propósito de un Caso. *Revista dental de chile*, 29-36.

Bermio, M. (1999). Seminario de liofilización. *Baxter*.

Carvalho, C. C., Barros, S. P., & Silva, B. A. (2012). Hipertermia Maligna: Aspectos Moleculares y Clínicos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 1-10.

chemphar Co. (2019). Certificado de análisis. *Dantroleno sodico*.

Cleofé, P.-P. M., & Redecillas, F. S. (2017). Administración de la nutrición parenteral pediátrica. *Nutrición Hospitalaria*(10.20960/nh.1381), vol.34.

DECRETO 481. (2004). *Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país*. Bogota D.C.

El diario de la salud. (18 de julio de 2019). Médicos alertan sobre grave riesgo por falta de disponibilidad de medicamento vital en hospitales del país. *El Diario de la Salud, El periodico de los profesionales de la salud de Colombia*.

Farm. Daniela García, F. B. (2016). *HIPERTERMIA MALIGNA (HM)*. Asociación Argentina de Farmacéuticos.

FM, L. (21 de 06 de 2019). Especialistas analizan en Bogotá casos de enfermedades huérfanas. LA FM .

García, D., Zylbersztaj, B., & Rousseau, M. (2019). *HIPERTERMIA MALIGNA (HM), DANTROLENE*. Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital.

García, D., Zylbersztajn, B., & Rousseau, M. (2012). *HIPERTERMIA MALIGNA (HM), DANTROLENE*. Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital.

Giraldo, D. S., & Arrendo, M. A. (2018). Reconstitución del Dantroleno: descripción de un modelo de simulación en hipertermia maligna . *Revista Colombiana de Anestesiología*, 160-166.

Gray, A., & Wright, J. (2011). *injectable drugs guide* . London : Royal Pharmaceutical Society.

Inc., C. ©. (2019). *Pharmaceutical Quality by Design principles and applications*. Sarwar Beg, MD Saquib Hasnain.

INVIMA. (2019). *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*. Obtenido de <https://www.invima.gov.co/>

ISAGS-UNASUR. (2017). Situación de medicamentos esenciales con riesgo de desabastecimiento con énfasis en los países suramericanos. *Medicamentos y Tecnologías de la salud* .

Kannissery Pramod1, M. A. (July 2016). Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 129-138.

Krause, Gerbershagen, F., Weißhorn, & Wappler. (2003). Dantrolene--a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. Department of Anaesthesiology, University-Hospital Hamburg-Eppendorf, 364–373. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03658.x

MinSalud. (2019). Enfermedades huérfanas. Obtenido de Ministerio de Salud y Protección Social : <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-huerfanas.aspx>

Nema, S., & Ludwig, J. D. (1988). *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications (Third Edition ed., Vols. Volume 3: Regulations,)*. London: health care.

ORPHA.NET. (08 de 09 de 2019). *Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos*. Obtenido de [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS)

Oscar Fabián García Aponte, . B. (2015). La calidad desde el diseno: ~ principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *EG Estudios Generales*, 68-78.

Parzanese, M. (2019). Tecnologías para la Industria Alimentaria Liofilización de alimentos. *Alimentos Argentinos – MinAg*, Ficha N°3.

PINEDA, R. A. (2017). UTILIDAD DE LAS CICLODEXTRINAS Y DERIVADOS EN EL CAMPO FARMACÉUTICO. SEVILLA: UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Portalfarma. (22 de 02 de 2017). Portalfarma.com. Obtenido de Concejo general de colegios oficiales de farmacéuticos: <https://www.portalfarma.com/Ciudadanos/saludpublica/consejosdesalud/Paginas/2212medicamentosshuerfanos.aspx>

RESOLUCIÓN 430 . (2013). *Por la cual se define el listado de las enfermedades huérfanas.*

Rocha, S. H. (2013). Aplicación del enfoque de calidad basada en el diseño (QbD) a la reformulación de tabletas masticables de acción local bucofaríngea. Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de: Magister en Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias – Sede Palmira: Universidad Nacional de Colombia.

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (2006). Handbook of Pharmaceutical Excipients. APhA Publications.

Sanchez, P. L. (09 de 2019). Más de 300 millones de personas sufren enfermedades raras en el mundo. La FM.

Sarwar, B., Mahfoozur, R., & Suryakanta, S. (2019). Calidad Farmacéutica por diseño. (W. Lafayette, Ed.) Estados Unidos: India Department of Industrial and Physical Pharmacy,. doi:10.1016/B978-0-12-815799-2.00009-5

SCHWEBEL, H. J. (27 de 04 de 2017). *Alemania Patente n° PCT / EP2016 / 075086.*

Sigma Aldrich. (2019). Product Specification, dantrolene sodium salt . [https://www.sigmaaldrich.com/Graphics/COFAInfo/SigmaSAPQM/SPEC/D9175/D9175-BULK\\_SIGMA](https://www.sigmaaldrich.com/Graphics/COFAInfo/SigmaSAPQM/SPEC/D9175/D9175-BULK_SIGMA)

Social, M. d. (26 de 07 de 2018). Resolución 3157. Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química. Colombia.

Society, A. C. (s.f.).

Swarbrick, J., & Boylan. (2001). ENCYCLOPEDIA OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. New York: MARCEL DEKKER, INC.

USP 42. (2019). <661> SISTEMAS DE ENVASADO DE PLÁSTICO Y SUS MATERIALES DE CONSTRUCCIÓN. En F. d. Unidos. Estados Unidos.

USP42. (2019). <660> CONTENEDORES - VIDRIO. En USP42-NF 37, United States Pharmacopial Convention Inc. (pág. 6806).

Velásquez, P. (22 de jul de 2019). FALTA DE DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTO PODRÍA CAUSAR LA MUERTE A PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA. Obtenido de <https://consultorsalud.com/falta-de-disponibilidad-de-medicamento-podria-causar-la-muerte-a-pacientes-sometidos-a-cirugia/>