

Desarrollo tecnológico de una formulación de betaxolol 0,5 % para administración oftálmica

Technological development of 0.5 % Betaxolol formulation for ophthalmological use

MSc. Ania González Cortezón, MSc. Tania Márquez Conde, Lic. Dunia Cazanave Guardaluce, MSc. Addis Bellma Menéndez, MSc. Alicia Lagarto Parra, Téc. Vivian Martínez Espinosa

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

RESUMEN

Introducción: el clorhidrato de betaxolol es un bloqueador cardioselectivo β_1 adrenérgico, que no presenta una actividad significativa como estabilizante de membrana (anestésico local) y carece de actividad simpaticomimética intrínseca. A nivel ocular actúa disminuyendo la producción de humor acuoso, reduciendo la presión intraocular a niveles normales, ya sea acompañada o no de glaucoma. Está indicado en el tratamiento del glaucoma crónico de ángulo abierto en pacientes con presión intraocular elevada (hipertensión ocular).

Objetivo: diseñar una formulación de betaxolol 0,5 % colirio, que cumpla con los índices de control de calidad para esta forma farmacéutica y que proporcione el efecto terapéutico deseado.

Métodos: se realizaron cuatro variantes tecnológicas, modificando convenientemente las cantidades de excipientes y manteniendo la del principio activo, para lo que se tuvo en cuenta la composición de la formulación líder, con la finalidad de seleccionar la de mejor estabilidad en 3 meses de seguimiento. Se ajustó el pH y la isotonicidad de la formulación, según las exigencias de un preparado oftálmico. La isotonicidad se alcanzó con cloruro de sodio.

Resultados: el desarrollo tecnológico de la formulación resultó satisfactorio, y se obtuvo un producto que cumplió con todas las especificaciones descritas en la USP 30, para el control de la calidad del producto. La preparación mantuvo sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas inalterables por un período de 24 meses, almacenada a una temperatura de $30,0 \pm 2,0$ °C.

Conclusiones: la formulación de un medicamento obtenida en forma de colirio que contiene betaxolol clorhidrato como principio activo para el tratamiento del glaucoma, cumple con todas las especificaciones de calidad para este tipo de forma farmacéutica, lo cual puede aumentar el arsenal terapéutico de Cuba.

Palabras clave: diseño de formulación, estabilidad, colirio, betaxolol clorhidrato.

ABSTRACT

Introduction: Betaxolol chlorhydrate is a cardioselective adrenergic β 1 blocker that does not play a significant role as membrane stabilizer (local anesthetic) and lacks intrinsic sympathomimetic activity. It diminishes the production of aqueous humor in the eye, thus reducing the intraocular pressure to normal, either with or without glaucoma. This drug is indicated in the treatment of chronic open angle glaucoma affecting patients with ocular hypertension.

Objective: to design a formulation of 0.5 % Betaxolol eye drops that meets the quality control parameters for this pharmaceutical form and that provides the desired therapeutic effect.

Methods: four technological variants were performed by adequately modifying the excipient quantities and by keeping the active principle amount, for which the composition of the leading formulation was taken into account. The aim was to select the most stable variant after 3-month follow-up. The pH and the isotonicity of the formulation were adjusted for the requirements of an ophthalmologic preparation. The isotonicity was reached with sodium chloride.

Results: the technological development of this formulation was satisfactory; the final product met all the specifications for the quality control of the product as described in USP 30. The physical, chemical and microbiological properties of the preparation remained unchanged for 24 months under storage conditions of 30.0 ± 2.0 °C.

Conclusions: the formulation of a medical eye drops containing Betaxolol chlorhydrate as active principle, meets all the quality specifications for this pharmaceutical form to treat glaucoma, which may expand the therapeutic options in Cuba.

Key words: formulation design, stability, eye drops, Betaxolol chlorhydrate.

INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una enfermedad ocular crónica, lentamente progresiva y asintomática en sus fases iniciales, habitualmente bilateral aunque de presentación asimétrica, que produce alteraciones irreversibles en el nervio óptico, causantes de déficit campimétricos, más o menos típicos y en última instancia, de ceguera.¹

El clorhidrato de betaxolol es un bloqueador cardioselectivo b1 adrenérgico, que no presenta una actividad significativa como estabilizante de membrana (anestésico local) y carece de actividad simpaticomimética intrínseca. A nivel ocular actúa disminuyendo la producción de humor acuoso, reduciendo la presión intraocular a niveles normales, ya sea acompañada o no de glaucoma. Está indicado en el tratamiento del glaucoma crónico de ángulo abierto en pacientes con presión intraocular elevada (hipertensión ocular). -Puede ser utilizado solo o en combinación con otros medicamentos para reducir la presión intraocular.2-6

Con vistas a eliminar la sustitución de importaciones de este producto en Cuba, se propuso diseñar una solución para uso oftálmico de betaxolol, similar a la que se comercializa a nivel mundial a una concentración de 0,5 % del principio activo, equivalente a 0,56 % de este en forma de hidrocloruro, que cumpliera con todos los requerimientos de esta forma farmacéutica y que proporcionara el efecto terapéutico deseado.

MÉTODOS

Desarrollo tecnológico

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

En el desarrollo tecnológico de la formulación, se empleó betaxolol clorhidrato, materia prima activa correspondiente al lote 20070105, procedente de China, valorada previamente en los laboratorios del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), según las especificaciones de calidad informadas en la USP 30.7,8

Todos los reactivos empleados son de calidad para análisis y los equi-pos y cristalería de laboratorio se encontraban debidamente certificados.

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

Se realizaron cuatro variantes tecnológicas, modificando convenientemente las cantidades de excipientes y manteniendo la del principio activo, para lo que se tuvo en cuenta la composición de la formulación líder, con el objetivo de seleccionar la de mejor estabilidad en 3 meses de seguimiento. Se ajustó el pH y la isotonicidad de la formulación según las exigencias de un preparado oftálmico. La isotonicidad se alcanzó con cloruro de sodio haciendo el cálculo teórico por el método del equivalente de cloruro de sodio.9,10

A la formulación de mejor comportamiento durante los 3 meses de seguimiento, se le evaluó la influencia de la incidencia de la luz una vez envasado el producto. Con este fin se tomaron muestras que fueron sometidas a la acción directa de la luz solar y el resto se colocaron en sus envases secundarios debidamente protegidos. Las muestras fueron analizadas recién elaboradas y decursado un año.

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

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

Se desarrolló una técnica de análisis por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) para la cuantificación del principio activo en el producto terminado, en la que se definieron las especificaciones de calidad del medicamento, la cual consistió en la determinación de las características organolépticas, determinación de pH, volumen de solución por unidad, contenido de principio activo, esterilidad y contenido de cloruro de benzalconio. La validación fue realizada de acuerdo con la categoría I (USP 30) de Medicamentos y la Regulación 41-2007 Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), evaluándose los parámetros según esta categoría de ensayos. El control de la calidad del producto terminado se realizó por CLAR, empleando para el análisis el método informado en la Farmacopea de los Estados Unidos.¹¹

Estudio de estabilidad

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

El estudio de estabilidad acelerada se realizó según los requerimientos de los estudios de estabilidad establecidos por el CECMED ($40,0 \pm 2,0$ °C). Los análisis fueron efectuados al inicio, 1, 2, 3 y 6 meses de fabricado el producto.

El estudio de estabilidad por vida de estante se realizó según las regulaciones de los estudios de estabilidad establecidos por el CECMED ($30,0 \pm 2,0$ °C). La frecuencia de análisis fue realizada al inicio, 2, 3, 6 y 12 meses fabricado el producto.¹¹

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

Determinación de la irritabilidad oftálmica

Este método se basó en la determinación del potencial irritante ocular de la formulación de betaxolol colirio.

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

El ensayo se llevó a cabo según la norma No. 405 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD).¹²

Registro sanitario del producto

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

Introducción industrial

La formulación y tecnología propuestas, fueron introducidas en el Laboratorio Farmacéutico "Julio Trigo".

RESULTADOS

El betaxolol clorhidrato cumplió con las especificaciones establecidas en la Farmacopea Americana (USP, 30); se analizaron las sustancias auxiliares con que se preparó la formulación, las cuales cumplieron con los límites de calidad farmacéutica requerida, por lo que resultaron aptos para uso farmacéutico.

De las cuatro formulaciones ensayadas con el objetivo de escoger la variante más estable, en el período de análisis de las características físico-químicas y tecnológicas, fue seleccionada una como más prometedora, con la que se realizó el estudio de la influencia de la luz en el producto en su envase final, y se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados del estudio de influencia de la luz en el producto final

Factores ambientales	Recién elaboradas			Decursado 1 año		
	Características organolépticas	pH	Valoración (%)	Características organolépticas	pH	Valoración (%)
Muestras protegidas de la luz	Cumple	6,5	99,4	Cumple	6,65	96,55
Muestras sin proteger	Cumple	6,5	99,4	Cumple	6,7	96,88

Límites:

Características organolépticas: solución incolora, transparente, sin partículas en suspensión.
pH: 4,0-8,0. Valoración: 90,0-110,0 %.

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

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

Muestras de los tres lotes elaborados con la formulación seleccionada en el estudio de preformulación, fueron sometidas a los ensayos descritos en la técnica de análisis, incluyendo el ensayo de esterilidad. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados iniciales de los lotes en estudio

Parámetros evaluados	7001	7002	7003	Límites
Fecha fabricación	12/07	12/07	12/07	-
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Solución transparente e incolora, sin partículas en suspensión
pH	6,8	6,8	6,8	Entre 4,0-8,0
Valoración	99,6 % (4,98 mg/mL)	101,5 % (5,07 mg/mL)	101,1 % (4,71 g/mL)	90,0-110,0 % de betaxolol libre (4,5-5,5 mg/mL)
Esterilidad	Cumple	Cumple	Cumple	Ausencia de microorganismos viables CB: $\leq 10^3$ UFC/mL CH: $\leq 10^2$ UFC/mL
Contenido de cloruro de benzalconio	91,3 % (0,0913 mg/mL)	95,6 % (0,0956 mg/mL)	97,4 % (0,0974 mg/mL)	90,0-110,0 % (0,09 mg/mL-0,11 mg/mL de cloruro de benzalconio)

Los estudios de estabilidad del producto se presentan en las tablas 3 y 4, los que demuestran según los resultados, que la formulación propuesta mantiene todos los parámetros evaluados dentro de los límites establecidos y sin variación significativa entre ellos durante el tiempo de estudio, por lo que se puede predecir 12 meses como fecha de vencimiento del producto. Similar comportamiento se encontró en el ensayo de esterilidad y contenido de cloruro de benzalconio.

Tabla 3. Resultados de los lotes en estudio acelerado ($40,0 \pm 2,0$ °C)

Lotes	Fecha	Inicio	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
7001	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	pH	6,8	6,3	6,3	6,3	5,9
	Valoración	99,6 %	100,9 %	101,3 %	101,1 %	104,6 %
7002	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	pH	6,8	6,3	6,2	6,3	5,9
	Valoración	101,5 %	100,3 %	101,6 %	102,9 %	103,5 %
7003	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	pH	6,8	6,2	6,3	6,2	5,9
	Valoración	101,1 %	100,9 %	102,1 %	101,6 %	104,5 %

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

Una vez concluidas todas las etapas, se confeccionó y entregó el Expediente de Registro del producto al CECMED, y se obtuvo el Registro Sanitario de este, con número de inscripción M-08-142-S01.

Tabla 4. Resultados vida de estante de los lotes en estudio ($30,0 \pm 2,0$ °C)

Lotes	Fecha	Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses
7001	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	pH	6,8	6,9	6,7	6,7	6,69
	Valoración	97,59 %	95,84 %	94,26 %	94,67 %	94,45 %
	Esterilidad	Cumple	-	-	Cumple	Cumple
	Contenido cloruro de benzalconio	91,3 %	-	-	90,01%	89,95 %
7002	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	pH	6,8	6,8	6,7	6,7	6,68
	Valoración	101,58 %	100,22 %	98,94 %	101,10 %	99,65 %
	Esterilidad	Cumple	-	-	Cumple	Cumple
	Contenido cloruro de benzalconio	95,6 %	-	-	94,2 %	93,95 %
7003	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	pH	6,8	6,9	6,9	6,88	6,68
	Valoración	94,26 %	95,25 %	94,67 %	94,67 %	93,65 %
	Esterilidad	Cumple	-	-	Cumple	Cumple
	Contenido cloruro de benzalconio	97,4 %	-	-	96,7 %	93,95 %

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

DISCUSIÓN

Los resultados de los ensayos que se realizaron a la materia prima de betaxolol, demuestran que se encuentra aprobada para su uso en la formulación, ya que todos los resultados de los ensayos efectuados se encuentran dentro de los límites establecidos. Similar comportamiento tuvieron las sustancias auxiliares, los excipientes y el material de envase empleados.

Todos los parámetros de calidad de la preparación propuesta, se comportaron de acuerdo con lo esperado, no presentaron variaciones significativas y estuvieron en concordancia con los requerimientos que plantea la USP 30 durante el período de seguimiento.

En la evaluación de la influencia de la luz, se pudo comprobar que esta no influía en la calidad final del producto, como se observa en los resultados expuestos, por lo que puede ser utilizado el frasco de polietileno translúcido para el producto en estudio.

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

En el estudio de estabilidad acelerada, las muestras analizadas presentaron una estabilidad adecuada hasta los 6 meses de estudio según se puede observar por el cumplimiento de las especificaciones de calidad descritas. Los valores obtenidos en el estudio de estabilidad por vida de estante, demuestran que la formulación permanece inalterable durante los 12 meses de análisis, lo que corrobora la fecha de vencimiento ya predicha para la formulación, en las condiciones de almacenamiento descritas.

De igual manera se comportaron los resultados de microbiología, por lo que se pudo comprobar que no aparece crecimiento microbiano, transcurridos 12 meses de elaborado el producto.¹¹

Como resultado del estudio de irritabilidad oftálmica, se pudo observar que el índice de irritación ocular obtenido para el producto en ensayo, se corresponde con una clasificación de no irritante. El producto produjo cambios muy leves en cornea que desaparecieron antes de las 48 h, lo cual avala el empleo de la formulación sobre las estructuras oculares.¹²

La formulación de un medicamento obtenida en forma de colirio que contiene betaxolol clorhidrato como principio activo para el tratamiento del glaucoma, cumple con todas las especificaciones de calidad para este tipo de forma farmacéutica, lo cual puede aumentar el arsenal terapéutico de Cuba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno LP, Herrera FR. Medicamentos contraindicados en el glaucoma. Rev Cubana Med Gen Integr. 2000;16(3):295-303.
2. Marchetti A, Magar R, An P, Nichol M. Clinical and economic impact of new trends in glaucoma treatment. Medscape Gen Med [Internet]. 2001[cited 2011 11 Nov];3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549985>
3. Khaw PT, Shah P, Elkington AR. Glaucoma-1: Diagnosis. BMJ. 2004; 328:97-9.
4. Khaw PT, Shah P, Elkington AR. Glaucoma-2: Treatment. BMJ. 2004; 328:156-8.
5. Reynolds JEF. Martindale. The Complete Drug Reference. 36 ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p. 1230-1.
6. Rosenstein E. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 47 ed. México, DF: Ed. PLM, SA de CV; 2001.
7. The United States Pharmacopeia, USP 33. The National Formulary, NF 28. Rockville: Mack Printing. 2010. p. 2157.
8. Fiche descriptive abrégée du médicament: BETOPTIC 0,5 % collyre. Available from: <http://www.vidal.fr/Substance/betaxolol-6517.htm>
9. Rowe RC, Shesky PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p. 68, 335-6.

10. Vila J. Tecnología farmacéutica. Vol II. Madrid: Ed. Síntesis; 2001. p. 336.
11. Regulación 41/07. Validación de métodos de analíticos. Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED). La Habana, 2007. Disponible en:
http://www.cecmed.sld.cu/Pages/Reg_EvalEL.htm
12. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Guideline for testing of chemical. Acute eye irritation/corrosion. No. 405. Adopted 2002. OECD; Paris: 2002.

Recibido: 5 de abril de 2012.

Aprobado: 2 de junio de 2012.

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