

Desarrollo tecnológico e introducción del inyectable succinilcolina 50 mg/mL en el cuadro básico de medicamentos nacional de Cuba

Nancy Burguet-Lago¹, Yénilen Troche-Concepción¹, Leisy Baró-Rodríguez¹, María Victoria Martínez-Betancourt², Griset Toledo-Carrabeo¹

¹Empresa Laboratorios Aica, Unidad de Desarrollo e Innovación, Departamento de I+D, Av. 39a N.º 4602 e/ 46 y 48, Playa. La Habana, Cuba.

*Correo electrónico: nburguet@aica.cu

²Empresa Laboratorios Aica, Departamento de Aseguramiento y Control de la Calidad, Av. 23 e/268 y 270. San Agustín. La Lisa. La Habana.

Recibido: 14 de noviembre de 2020

Revisado: 27 de enero de 2021

Aceptado: 28 de enero de 2021

RESUMEN

Introducción: el inyectable succinilcolina 50 mg/mL se utiliza para intubaciones traqueales rápidas. **Objetivo:** desarrollar e introducir el inyectable succinilcolina 50 mg/mL en el cuadro básico de medicamentos. Tres variantes de formulación fueron diseñadas: dos con preservantes antimicrobianos y presentación (bulbos 6R y 10R) y una sin preservantes (bulbos 6R). **Metodología:** se validaron los métodos empleados para el control de calidad y estabilidad. A los lotes elaborados a escala de laboratorio, piloto e industrial con la fórmula seleccionada se les realizó estudio de estabilidad acelerada y vida útil. Las variantes diseñadas evidenciaron adecuada calidad, la no preservada fue seleccionada para realizar lotes a diferentes escalas. Las técnicas cromatográficas empleadas para la cuantificación de la succinilcolina cumplieron con los criterios de validación establecidos. **Resultados:** se demostró el desempeño de las pruebas de esterilidad y ensayo de endotoxinas bacterianas. El producto en estudio de estabilidad indicó un adecuado comportamiento físico, químico y microbiológico durante el período evaluado. Se comprobó la factibilidad del desarrollo tecnológico, con la fórmula seleccionada para el inyectable succinilcolina 50 mg/mL. Se introdujo el inyectable en el cuadro básico de medicamentos nacional.

Palabras clave: Succinilcolina, inyectable, desarrollo.

SUMMARY

Technological development and introduction of the injectable succinylcholine 50 mg/mL in the basic table of national medicines of Cuba

Introduction: the injectable succinylcholine 50 mg/mL is used for rapid tracheal intubations. **Aim:** to develop and introduce the injectable succinylcholine 50 mg/mL into the basic drug table. Three formulation variants were designed: two with antimicrobial and presentation preservatives (6R and 10R bulbs) and one unpreserved (6R bulbs). **Methodology:** the methods used for quality control and stability were validated. Laboratory, pilot and industrial-scale batches with the selected formula were studied for accelerated stability and service life. The designed variants showed adequate quality, selecting the non-preserved, to make batches at different scales. Chromatographic techniques used for the quantification of succinylcholine met established validation criteria. **Results:** the performance of sterility tests and bacterial endotoxin testing was demonstrated. The product under stability study indicated adequate physical and chemical behavior during the period evaluated. The feasibility of technological development was verified, with the formula selected for the injectable succinylcholine 50 mg/mL. Injectable was introduced in the national medicines basic table.

Keywords: Succinylcholine, injectable, development.

RESUMO

Desenvolvimento tecnológico e introdução da succinilcolina injetável 50 mg/mL na mesa da medicina básica de Cuba

Introdução: a succinilcolina injetável 50 mg/mL é utilizada para intubações traqueais rápidas. **Objetivo:** desenvolver e introduzir a succinilcolina injetável 50 mg/mL na tabela básica de medicamentos. Três variantes de formulação foram projetadas: duas com conservantes antimicrobianos e apresentação (lâmpadas 6R e 10R) e uma sem conservantes (lâmpadas 6R). **Metodologia:** foram validados os métodos utilizados para o controle de qualidade e estabilidade. Estudos acelerados de estabilidade e vida de prateleira foram realizados nos lotes produzidos em escala laboratorial, piloto e industrial com a fórmula selecionada. As variantes projetadas apresentaram qualidade adequada, a não preservada foi selecionada para a realização de lotes em diferentes escalas. As técnicas cromatográficas utilizadas para a quantificação da succinilcolina atenderam aos critérios de validação estabelecidos. **Resultados:** foi demonstrado

o desempenho dos testes de esterilidade e do ensaio de endotoxinas bacterianas. O produto em estudo de estabilidade indicou comportamento físico, químico e microbiológico adequado durante o período avaliado. Foi verificada a viabilidade do desenvolvimento tecnológico, com a fórmula selecionada para a succinilcolina injetável 50 mg/mL. O injetável foi introduzido na tabela nacional de medicamentos básicos.

Palavras-chave: Succinilcolina, injetável, desenvolvimento.

INTRODUCCIÓN

La succinilcolina o suxametonio es un agente bloqueador neuromuscular despolarizante de acción ultracorta que se usa en anestesiología para facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica [1, 2], que posibilita la reducción de la intensidad de las contracciones musculares producidas por medios farmacológicos o eléctricos [3-7]. Entre todos los bloqueadores neuromusculares, este muestra un inicio de acción de menor tiempo y un tiempo de recuperación rápido [8]. Se presenta como cloruro de succinilcolina o cloruro de suxametonio, en la bibliografía aparecen reportados los productos comerciales Anectine® y Mioflex® [9, 10].

En Cuba, la producción del medicamento succinilcolina (de concentración de dosis 50 mg/mL) en forma de inyección IM e IV se realiza en la unidad empresarial de base (UEB) de los Laboratorios Liorad; con presentación en bulbos de vidrio incoloro 20R, que en su formulación contiene alcohol bencílico como preservante [11]. Este medicamento tiene gran demanda por su uso en los procesos quirúrgicos [8, 11]. En visitas de poscomercialización realizadas a centros hospitalarios en distintas regiones del país (zona occidental, central y oriental), los especialistas en anestesiología plantearon que la presentación actual en bulbos 20R conlleva a desechar una porción del producto, lo que trae como consecuencia pérdidas económicas [12]. Actualmente, el Departamento de Investigación y Desarrollo (I+D) trabaja en un proyecto para el rediseño de la formulación de este inyectable como parte de la mejora continua de calidad del producto. Para el desarrollo del medicamento se tuvo en cuenta la formulación, Anectine®, (GlaxoSmithKline, S.A., España) y los resultados obtenidos en la solución inyectable succinilcolina 100 mg para uso infantil [13], que es un producto de nueva introducción en el cuadro de medicamentos nacional por la UEB de Laboratorios Liorad. El objetivo del presente trabajo fue desarrollar e introducir el inyectable succinilcolina 50 mg/mL en el cuadro básico de medicamentos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desarrollo de la formulación de succinilcolina 50 mg/mL

Se empleó para el desarrollo de la formulación el ingrediente farmacéutico activo (IFA) cloruro de succinilcolina del fabricante Micro Orgo Chem, India. Se estudiaron diferentes variantes de formulación con concentración de dosis 50 mg/mL, la primera y la segunda que contenían el IFA, los preservantes antimicrobianos (metilparabeno y propilparabeno, mezclados de 85 a 95 °C y posterior disminución de la temperatura de la mezcla de 25 a 35 °C antes de incorporar el IFA) y agua para inyección (API) como vehículo. Estas se envasaron en dos formatos diferentes de viales, 6R y 10R para evaluar dos presentaciones (1 y 2). Se elaboró una tercera variante que contenía el IFA, el API y sin preservantes antimicrobianos en su formulación, y se envasó en formato 6R, tomando como referencia la literatura consultada (Anectine®, GlaxoSmithKline, S.A. España) y los resultados obtenidos de forma previa en el desarrollo de la succinilcolina infantil 100 mg [13], registrado y comercializado por la UEB de Laboratorios Liorad e introducido en el cuadro básico de medicamentos nacional; también se estudió una formulación sin el uso del alcohol bencílico como preservante antimicrobiano.

Se analizó la influencia de los componentes y el envase sobre el contenido del fármaco durante 30 días, para lo cual se colocaron muestras a temperaturas entre 2 y 8 °C (estabilidad vida estante) y de 25 ± 2 °C, con humedad relativa de $60 \pm 5\%$ (estudio de estabilidad acelerado) [14].

Elaboración de lotes a escala de laboratorio de la formulación seleccionada

Se seleccionó la variante sin preservante para realizar tres lotes a escala de laboratorio (1,5 L cada uno), cumpliendo con las buenas prácticas de fabricación (BPF) de medicamentos [15, 16]. A los tres lotes recién elaborados se les realizaron los ensayos de control de calidad según se indica en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés), del año 2015 [17].

Evaluación del desempeño de las técnicas de análisis

Se definieron como técnicas de análisis los ensayos: características organolépticas, identificación (ensayo por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) y cromatografía en capa delgada), determinación de pH, partículas materiales, conteo de partículas en solución, determinación de endotoxinas bacterianas y el ensayo de esterilidad, según lo descrito en la USP [17]. Para analizar la valoración del IFA en el producto terminado se tuvo en cuenta lo que plantea el anexo N. °1 de las buenas

prácticas para laboratorio de control de medicamentos del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed); con respecto a la validación de los métodos analíticos [18].

Esterilidad. Se realizó por el método de filtración por membrana, determinándose el volumen de lavado a emplear durante la ejecución del ensayo [17]. Se verificó que los lotes analizados no presentaron crecimiento microbiano en ninguno de los medios ensayados (cumpliendo la condición de estéril).

Determinación de endotoxinas bacterianas. El método empleado fue el del lisado de amebocitos del *limulus* (LAL) en su variante cromogénica cinética. El límite (no más que 2,0 UE/mg) aparece reportado en la farmacopea. Se definió la máxima dilución válida, se realizó la caracterización del producto para definir la dilución de trabajo y validar la dilución seleccionada [17].

Valoración del IFA (cloruro de succinilcolina) en el producto terminado. Se realizó la cuantificación directa del IFA contra una sustancia de referencia. Se consideraron valores adecuados en el rango de 90% a 110,0 % [17]. La evaluación del desempeño del método fue realizada por CLAR [18], con una columna de 4 mm x 25 cm, rellena con material L3, con una velocidad de flujo de aproximadamente 0,75 mL/min y detector a 214 nm.

Estudios de estabilidad a los lotes elaborados a escala de laboratorio

Se evaluó la estabilidad en vida estante y en condiciones aceleradas de succinilcolina 50 mg/mL (lotes de laboratorio). El estudio de estabilidad se realizó por hasta 150 días [14].

Elaboración de los lotes a escala piloto

Una vez culminado el estudio de estabilidad de los lotes a escala de laboratorio se procedió a realizar el escalado de tres lotes pilotos en la planta de producción con esta formulación. Estos se elaboraron cumpliendo con las BPF [15, 16].

Análisis del producto terminado

A los tres lotes pilotos recién elaborados se les realizaron los ensayos de control de calidad según la monografía de la farmacopea (USP 38).

Estudios de estabilidad

El estudio de estabilidad de los lotes pilotos se realizó en vida estante a temperaturas de 2 a 8 °C durante 12 meses y en condiciones aceleradas de 25 ± 2 °C y humedad relativa

de $60 \pm 5\%$ hasta los 6 meses. Los parámetros evaluados en ambos estudios fueron los mencionados con anterioridad para los lotes a escala de laboratorio [14].

Lotes industriales

Al culminar los estudios de estabilidad de los lotes pilotos se presentó la solicitud de inscripción de la nueva formulación a la autoridad reguladora nacional (Cecmed), cumpliendo con los requisitos exigidos en la Regulación 61 del año 2012 [19].

RESULTADOS

En el desarrollo de la formulación, los resultados de valoración (contenido del IFA) y pH de las tres variantes ensayadas durante 30 días de estudio de estabilidad (vida estante y acelerada), se mantuvieron dentro de los límites establecidos [17]. La variante 3 en el tiempo de estudio mostró menos variabilidad en los resultados de pH y contenido de IFA tanto en el estudio realizado en vida estante, como en el estudio acelerado. Esto se tuvo en cuenta para la selección de la variante a emplear en la elaboración de los lotes a escala de laboratorio.

Al evaluar las características organolépticas, el pH inicial antes del ajuste y luego del enrase y la carga microbiana; en el control inicial de los lotes de laboratorio, cumplieron con los límites que se especificaron.

En esta etapa se definieron los puntos críticos del proceso tecnológico y se estableció el procesamiento aséptico para su elaboración y la filtración esterilizante [15].

En la evaluación del desempeño de las técnicas de análisis se determinó para realizar el ensayo de esterilidad del producto succinilcolina 50 mg/mL, un volumen de lavado de 400 mL de agua peptonada, a una concentración de 1 g/L [15, 17]. En la determinación de endotoxinas bacterianas, durante el ensayo de interferencia realizado a los tres lotes del producto a escala de laboratorio, se determinó la dilución a la cual el producto no mostraba interferencias con el método de ensayo (dilución 1/100) [17]. Los ensayos de validez, donde se retó la dilución de trabajo seleccionada con el reactivo LAL, mostraron que las muestras ensayadas cumplieron con el límite de endotoxinas bacterianas establecido (2,0 UE/mg). Se evaluó el desempeño del método cromatográfico para la cuantificación del IFA, de acuerdo con lo establecido en el anexo 1 del Cecmed: validación de métodos analíticos. Se fijaron las condiciones cromatográficas del ensayo [18].

El estudio de estabilidad (vida de estante y acelerado) realizado a los lotes elaborados a escala de laboratorio durante 150 días se muestran en las tablas 1 y 2. Todos los lotes cumplieron con los límites establecidos para cada ensayo realizado en las condiciones de temperatura de 2-8 °C. Los lotes almacenados a 25 ± 2 °C y $60 \pm 5\%$ de humedad relativa también cumplieron con las especificaciones de calidad durante el período evaluado, según se aprecia en la tabla 2. Los resultados obtenidos de los lotes piloto recién elaborados se muestran en la tabla 3.

Tabla 1. Estudio de estabilidad vida estante de los lotes de laboratorio.

Tiempo (días)	Características organolépticas	pH (3,0-4,5)	IFA ^a (90,0 %-110,0 %)	LAL ^b (2,0 UE/mg)	CP ^c ($\geq 10 \mu\text{m}/\geq 25 \mu\text{m}$)	Estéril
Lote 1						
0	Cumple	4,0	102,7	0,01	410 / 40	Sí
7	Cumple	4,1	101,4	-	-	-
15	Cumple	4,0	103,5	-	-	-
21	Cumple	3,9	103,3	-	-	-
30	Cumple	3,8	102,1	-	-	-
150	Cumple	3,9	101,9	-	-	-
Lote 2						
0	Cumple	4,0	104,6	0,01	201 / 5	Sí
7	Cumple	3,9	103,1	-	-	-
15	Cumple	4,0	104,3	-	-	-
21	Cumple	3,8	103,5	-	-	-
30	Cumple	3,6	103,3	-	-	-
150	Cumple	3,7	103,6	-	-	-
Lote 3						
0	Cumple	4,0	101,7	0,01	107 / 10	Sí
7	Cumple	4,0	103,6	-	-	-
15	Cumple	4,1	103,5	-	-	-
21	Cumple	3,9	103,1	-	-	-
30	Cumple	3,8	103,2	-	-	-
150	Cumple	3,8	104,6	-	-	-

^aIngrediente farmacéutico activo, ^bLisado de amebocitos del *Limulus*, ^cConteo de partículas. Características organolépticas: líquido transparente e incoloro, libre de partículas visibles.

Tabla 2. Estudio de estabilidad acelerado de los lotes de laboratorio.

Tiempo (días)	Características organolépticas	pH (3,0-4,5)	IFA ^a (90,0 %-110,0 %)	LAL ^b (2,0 UE/mg)	CP ^c ($\geq 10 \mu\text{m}/\geq 25 \mu\text{m}$)	Estéril
Lote 1						
0	Cumple	3,9	99,8	0,01	670 / 40	Sí
7	Cumple	3,9	99,7	-	-	-
15	Cumple	3,6	100,8	-	-	-
21	Cumple	3,9	100,4	-	-	-
30	Cumple	3,9	100,0	-	-	-
150	Cumple	3,6	97,6	-	-	-
Lote 2						
0	Cumple	3,8	98,8	0,01	360 / 10	Sí
7	Cumple	3,9	101,9	-	-	-
15	Cumple	3,8	100,4	-	-	-
21	Cumple	3,8	100,4	-	-	-
30	Cumple	3,8	100,0	-	-	-
150	Cumple	3,6	97,9	-	-	-
Lote 3						
0	Cumple	3,8	97,3	0,01	304 / 6	Sí
7	Cumple	3,8	99,2	-	-	-
15	Cumple	3,8	99,2	-	-	-
21	Cumple	3,8	98,7	-	-	-
30	Cumple	3,8	97,9	-	-	-
150	Cumple	3,6	98,7	-	-	-

^a Ingrediente farmacéutico activo, ^b Lisado de amebocitos del *Limulus*, ^c Conteo de partículas.
 Características organolépticas: líquido transparente e incoloro, libre de partículas visibles.

Una vez concedido el certificado de registro sanitario [20], por el CECMED, y realizadas las transferencias tecnológica y analítica fueron elaborados los tres primeros lotes a escala industrial, con sus correspondientes controles de calidad y se elaboró el protocolo para evaluar la estabilidad de estos.

Tabla 3. Resultados del control de calidad (lotes pilotos).

Ensayos/lotes		1	2	3
Características organolépticas (líquido transparente e incoloro, libre de partículas visibles)		Cumple	Cumple	Cumple
Identificación	CLAR ^a	Cumple	Cumple	Cumple
	CCD ^b	Cumple	Cumple	Cumple
pH (3,0 - 4,5)		3,7	3,7	3,7
Volumen (≥ 5 mL)		5,4	5,5	5,5
Valoración (90,0-100,0 %)		99,2	99,9	99,6
Conteo de partículas	$\geq 10 \mu\text{m}$ (≤ 6000)	30	35	34
	$\geq 25 \mu\text{m}$ (≤ 600)	0	0	0
Esterilidad		Cumple	Cumple	Cumple
Endotoxinas bacterianas (2,0 UE/mg)		0,15	0,16	0,22

^a Cromatografía líquida de alta resolución, ^b Cromatografía en capa delgada.

DISCUSIÓN

El IFA cumplió con los requisitos de calidad requeridos para ser utilizado en el diseño de la formulación y el proceso tecnológico para la fabricación del producto terminado, succinilcolina 50 mg/mL.

En los estudios realizados en la etapa de formulación de las tres variantes se pudo constatar que en todos los casos cumplieron con los límites establecidos, lo que muestra que, ni el envase empleado ni los componentes de las formulaciones interfirieron con los resultados (no influyeron sobre el contenido del fármaco); por lo que se hubiese podido seleccionar cualquiera de las tres variantes ensayadas.

La formulación a escala de laboratorio compuesta por el cloruro de succinilcolina (50 mg/mL), sin preservante y con agua para inyección como vehículo resultó adecuada ya que se obtuvo un producto acorde con las especificaciones de calidad establecidas. Esto permite afirmar que es posible obtener el inyectable en solución acuosa de succinilcolina.

Los métodos de análisis oficiales utilizados resultaron adecuados para el control de calidad y los estudios de estabilidad del inyectable reformulado. La técnica de análisis diseñada para la valoración del contenido del IFA resultó apropiada para el control del proceso de producción al ser un método específico, preciso y exacto. La dilución de

trabajo (ensayo de endotoxinas bacterianas) y el volumen de lavado de agua peptona (ensayo de esterilidad) fueron las condiciones establecidas para la realización de los ensayos de rutina; para la liberación de los lotes del producto terminado de succinilcolina 50 mg/mL [16-18].

Los resultados obtenidos de los lotes a escala piloto, recién elaborados, evidencian que se trabajó bajo condiciones que garantizaron un estricto cumplimiento de las BPF, establecidas para la producción de inyectables [15, 16]. Se logró una tecnología fácilmente escalable.

El estudio de estabilidad acelerada (seis meses) y la vida estante (veinticuatro meses) permitieron evaluar la estabilidad física, química y microbiológica de la succinilcolina 50 mg/mL [15]. Además, de establecer el periodo de validez y las condiciones adecuadas de almacenamiento del producto en el envase propuesto para su comercialización. Con ello, el Cecmed otorgó el registro sanitario de medicamentos [20], con un periodo de validez de veinticuatro meses. La tecnología propuesta resultó propicia para elaborar la formulación parenteral acuosa de succinilcolina, en la UEB de Laboratorios Liorad [17].

Los lotes a escala industrial cumplieron con las especificaciones de calidad, fueron comercializados y distribuidos por el país, así se logró la introducción de este producto en el cuadro básico de medicamentos nacional [21].

CONCLUSIONES

Se demostró la factibilidad de la tecnología propuesta para elaborar una formulación parenteral en solución acuosa de succinilcolina 50 mg/mL, en las condiciones actuales de la UEB de Laboratorios Liorad y se logró la introducción de este producto en el cuadro básico de medicamentos nacional.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los laboratorios de Control de la Calidad y al Departamento de Tecnología y a la Unidad Empresarial de Base de Laboratorios Liorad, de la Empresa Laboratorios Aica por la colaboración prestada.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. R. Poveda, C. Dueñas, G. Ortiz, Secuencia rápida de intubación en cuidados intensivos, *Revista Colombiana de Anestesiología*, 41(1), 24-33 (2013).
2. Infomed, Portal de Salud de Cuba, Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, La Habana, URL: <http://www.infomed.sld.cu/>, consultado en noviembre de 2019.
3. S. Blanco, M. Andresen, Relajantes musculares, Temas de medicina interna, Santiago de Chile Escuela de Medicina, 2001, URL: <http://publicacionesmedicina.uc.cl/TemasMedicinaInterna/index.html>, consultado en noviembre de 2017.
4. L. Higgins, Succinilcolina (suxametonio) y pseudocolinesterasa, 2013, URL: <http://www.anestesia.com.mx/art26.html>, consultado en abril de 2015.
5. S.O. Granados, Bloqueadores neuromusculares en cirugía ambulatoria, 2013, URL: <http://www.slideshare.net/SGSegovia/bloqueadores-neuromusculares-en-cirugia-ambulatoria>, consultado en febrero de 2015.
6. K. de León, Bloqueadores neuromusculares, Veracruz, Hospital General ISSSTE, 2013, URL: https://www.slideshare.net/teen_crm/bloqueadores-neuromusculares-9849075?qid=e7c7c721-ffd1-4eda-80ec-78822d6931c4&v=&b=&from_search=2, consultado en febrero de 2015.
7. Ficha Técnica Anectine 50 mg/mL solución inyectable y para perfusión, Madrid, España, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2018, URL: <http://www.aemps.gob.es>, consultado en noviembre de 2019.
8. D. Moreno, I. Cordero, I. Mora, Eficacia de tres dosis de succinilcolina en la inducción de secuencia rápida, *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*, 18(1), e534 (2019).
9. Laboratorio Duncan Farmacéutica S.A., Prospecto Anectine®, Madrid, España, 2015, URL: <https://www.diagnosia.com/es/fabricante/duncan-farmaceutica-s-a>, consultado en noviembre de 2019.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), *Prospecto información para el usuario Mioflex 50 mg/ml solución inyectable y para perfusión. Suxametonio, cloruro*, Madrid, España, 2014, URL: <http://www.aemps.gob.es>, consultado en noviembre de 2019.

11. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed), *Resumen de las características del producto succinilcolina-1*, La Habana, Cuba, 2014, URL: <https://cecmed.cu/registro/rcp>, consultado en febrero de 2015.
12. N. Burguet, G. Jiménez, J.A. Trimiño, A. Campaña, Evaluación de la seguridad poscomercialización de succinilcolina-1 según las buenas prácticas de farmacovigilancia. Cuba 2009-2015, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, **46**(4), 59-65 (2015).
13. N. Burguet, G. Toledo, S. Martínez, M.I. Reyes, A.E. Inganzo, Desarrollo tecnológico de succinilcolina infantil 100 mg, inyectable en solución, *Revista Cubana de Farmacia*, **49**(3), 441-448 (2015).
14. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed), *Regulación 23-2000, Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos*, La Habana, Cuba, 2000.
15. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed), *Resolución N.º 48/2011, Anexo N.º 04 Buenas prácticas para la fabricación de productos estériles centro para el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed)*, La Habana, Cuba, 2011.
16. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed), *Regulación N.º 16/2012, Directrices sobre Buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos*, La Habana, Cuba, 2012.
17. *USP 38*, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, 2015, p. 5769.
18. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed), *Resolución N.º 40/2014. Anexo N.º 1 De las buenas prácticas para laboratorio de control de medicamentos. validación de métodos analíticos*, La Habana, Cuba, 2014.
19. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed), *Regulación N.º 61/2012, Requisitos para el registro sanitario de medicamentos de uso humano*, La Habana, Cuba, 2012.
20. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed), *Succinilcolina 50*, La Habana, Cuba, 2018, URL: <http://servicio>.

cecmed.cu/sicecmed/libroRegistroMedicamento/index, consultado en noviembre de 2019.

21. Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas (MINSAP), *Cuadro básico de medicamentos y productos naturales*, La Habana, Cuba, , 2018, URL: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=CUADRO+B%C3%81SICO+DE+MEDICAMENTOS+Y+PRODUCTOS+NATURALES+>, consultado en noviembre de 2019.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

N. Burguet-Lago, Y. Troche-Concepción, L. Baró-Rodríguez, M. V. Martínez-Betancourt, G. Toledo-Carrabeo, Desarrollo tecnológico e introducción del inyectable succinilcolina 50 mg/mL en el cuadro básico de medicamentos nacional de Cuba, *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **50**(2), 339-351 (2021).