

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**FORMULACION DE UNA SUSPENSION EXTEMPORANEA DE
HIDROCLOROTIAZIDA 5mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5mg/mL PARA
PACIENTES PEDIATRICOS ATENDIDOS POR EL MINISTERIO DE SALUD
(MINSAL)**

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR

MAYRA BEATRIZ BERMUDEZ
CRISTINA ELIZABETH MARTINEZ PARADA

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIADA EN QUÍMICA Y FARMACIA

OCTUBRE 2018
SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTROAMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO CRISTOBAL HERNAN RIOS BENÍTEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIO

MAE. ROBERTO EDUARDO GARCIA ERAZO

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADUACION

DIRECTORA GENERAL

MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez

TRIBUNAL CALIFICADOR

**ASESORA DE AREA EN:INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y
VETERINARIOS**

Licda. Mercedes Rossana Brito Mendoza

**ASESORA DE AREA EN: CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS Y COSMETICOS**

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

DOCENTES ASESORES:

Lic. Antonio Cañas Velásquez

MSc. Enrique Posada Granados

Lic. Moisés Atonalt Guerra

AGRADECIMIENTOS

Primeramente agradecer a Dios Todopoderoso por darnos sabiduría e inteligencia para llevar desarrollar y culminar el presente trabajo de graduación.

A nuestras madres y demás familiares, por brindarnos la confianza y el apoyo durante toda la carrera.

A nuestros asesores: Lic. Antonio Cañas Velásquez, Lic. Moisés Atonalt Guerra y MSc. Enrique Posada Granados, quienes con su apoyo, experiencia profesional y tiempo, nos guiaron en todo este proceso.

A la Dirección de Tecnología Sanitaria (DIRTEC´S) del Ministerio de Salud de la República de El Salvador, por darnos la oportunidad de proponer una alternativa de solución a una de tantas necesidades que se tiene en la farmacoterapia destinada para pacientes pediátricos y neonatos.

Al Tribunal Calificador y Directora de Procesos de Graduación, docentes y Decano de nuestra Facultad, por sus sugerencias y opiniones que enriquecieron cada etapa de este trabajo de graduación.

A la Jefe y Químicos Farmacéuticos que laboran en la Farmacia del Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”, por tomarse el tiempo para asesorarnos y brindarnos la información, que en su momento, les fue solicitada.

A nuestros amigos, por el apoyo emocional y sus palabras de ánimos; las cuales llegaron en momentos precisos.

Este trabajo de graduación, realizado en la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, fue un esfuerzo que contó con aportes valiosos de profesionales de la salud a quienes agradecemos grandemente.

DEDICATORIA

Este presente trabajo está dedicado primeramente a Dios que me acompaña en todo camino, por brindarme sabiduría y guiarme en mis propósitos.

A mis abuelas: Mercedes Bermúdez y Sara Rosales quienes con sus oraciones, palabras de aliento no me dejaban decaer para que siguiera adelante y siempre sea perseverante y cumpla con mis ideales.

A mi amada madre Ana Isabel Bermúdez López por su amor incondicional su confianza y sacrificio por darme una carrera.

A mi tío Rudy Bermúdez por sus consejos y desear lo mejor para mi vida y apoyarme moralmente para llegar a ser profesional.

A mis hermanas y demás familia con las que he compartido conocimientos, alegrías y tristezas, quienes han sido la base de mi esfuerzo y el ejemplo a seguir para que pudiera culminar mis estudios.

A todas aquellas personas que estuvieron a mi lado, en mis años de carrera profesional, escuchando y apoyando, logrando que este sueño se haga realidad.

Y claro a mi compañera de tesis, Cristina Elisabeth Martínez Parada, infinitas gracias por haber confiado en mí y luchar juntas por un mismo propósito, que no habría sido posible sin su ayuda, de verdad gracias por tu amistad.

Mayra Beatriz Bermudez

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo de graduación a Dios, a la Virgen y a todos los santos a los que solicité ayuda cuando mis fuerzas se terminaban.

A mi madre, Cornelia Parada Alvarado, por ser mi mayor ejemplo de lucha y superación, aún y cuando la ciencia le demostraba que no había esperanza de salir adelante.

A mi abuela Mercedes Alvarado, mis tíos María de los Ángeles Alvarado y Ricardo Antonio Parada Alvarado por el apoyo incondicional durante todos los años que estudié tanto dentro como fuera del país. A mis hermanas y demás miembros de mi familia, ser mis motivos de lucha y superación.

A mis amigos, de quienes no menciono nombres por ser una lista muy larga y para no cometer un error de omisión, por haber sido un gran apoyo. En especial mención, a los amigos cuyo apoyo fue decisivo para que pudiera acceder a los estudios universitarios.

Y de forma muy especial, a mi compañera, Mayra Bermúdez, porque sin su ayuda y su participación no hubiese tenido la perseverancia necesaria para llegar a la culminación de este esfuerzo.

A la ELAM y a todos mis amigos que conocí, porque me enseñaron que el éxito en el estudio en parte es porque se debe equilibrar el tiempo.

A un grupo de docentes y personal administrativo, así como, al actual decano de mi Facultad, porque apoyaron de diferentes maneras este estudio.

A los pacientitos que no contaron y a los que contarán con esta alternativa de medicación, ya que fueron la inspiración y el motivo de ser de este estudio.

Cristina Elizabeth Martínez Parada

INDICE GENERAL

CAPITULO I

| | | |
|-----|--------------|------|
| 1.0 | INTRODUCCIÓN | xxii |
|-----|--------------|------|

CAPITULO II

| | | |
|-----|-----------|----|
| 2.0 | OBJETIVOS | 26 |
|-----|-----------|----|

| | | |
|------|------------------|----|
| 2.1. | Objetivo General | 26 |
|------|------------------|----|

| | | |
|------|-----------------------|----|
| 2.2. | Objetivos Específicos | 26 |
|------|-----------------------|----|

CAPITULO III

| | | |
|-----|---------------|----|
| 3.0 | MARCO TEÓRICO | 28 |
|-----|---------------|----|

| | | |
|------|---|----|
| 3.1. | CONCEPTOS BÁSICOS PARA LA FORMULACIÓN DE UN PREPARADO EXTEMPORÁNEO. | 28 |
|------|---|----|

| | | |
|------|--|----|
| 3.2. | PATOLOGÍAS PEDIÁTRICAS QUE REQUIEREN EL USO DE DIURÉTICOS EN FORMA DE UN PREPARADO LÍQUIDO EXTEMPORÁNEO. | 33 |
|------|--|----|

| | | |
|--------|---------------------------|----|
| 3.2.1. | Displasia broncopulmonar. | 33 |
|--------|---------------------------|----|

| | | |
|--------|---------------|----|
| 3.2.2. | Hidrocefalia. | 35 |
|--------|---------------|----|

| | | |
|------|--|----|
| 3.3. | GENERALIDADES DEL DESARROLLO FARMACEUTICO. | 36 |
|------|--|----|

| | | |
|------|-------------------------------------|----|
| 3.4. | ETAPAS DEL DESARROLLO FARMACÉUTICO. | 38 |
|------|-------------------------------------|----|

| | | |
|--------|----------------------|----|
| 3.4.1. | Perfil del Producto. | 38 |
|--------|----------------------|----|

| | | |
|----------|--|----|
| 3.4.1.1. | Diseño del “Perfil del Producto” para una suspensión extemporánea. | 39 |
|----------|--|----|

| | | |
|------------|---|----|
| 3.4.1.1.1. | Requerimientos para elaborar un perfil de producto. | 39 |
|------------|---|----|

| | | |
|------------|---|----|
| 3.4.1.1.2. | Componentes que se incluyen en el perfil del producto de una suspensión | 41 |
|------------|---|----|

extemporánea.

| | |
|---|----|
| 3.4.2. Preformulación de un Producto o Preparado Farmacéutico. | 49 |
| 3.4.2.1. Propiedades farmacocinéticas de los fármacos. | 50 |
| 3.4.2.1.1. Liberación. | 51 |
| 3.4.2.1.2. Absorción. | 51 |
| 3.4.2.2. Propiedades fisicoquímicas de los componentes del producto farmacéutico. | 52 |
| 3.4.2.2.1. Principios activos de la suspensión extemporánea a formular. | 52 |
| 3.4.2.2.2. Excipientes de una suspensión extemporánea. | 59 |
| 3.4.2.2.2.1. Consideraciones respectivas a los excipientes de una formulación. | 59 |
| 3.4.3. Formulación de un Producto o Preparado Farmacéutico. | 60 |
| 3.4.3.1. Forma de dosificación actual en la Farmacoterapia Pediátrica. | 60 |
| 3.4.3.2. Requerimientos para la formulación de fármacos en forma de suspensión líquida oral. | 63 |
| 3.4.3.3. Consideraciones básicas para la formulación extemporánea. | 63 |
| 3.4.3.4. Tipos de excipientes utilizados la formulación de una suspensión extemporánea. | 67 |
| 3.4.3.4.1. Excipientes requeridos dentro de la fase dispersante. | 68 |
| 3.4.3.4.2. Ejemplos de excipientes aplicados en la preparación de suspensiones extemporáneas orales pediátricas de Hidroclorotiazida y Espironolactona. | 69 |

| | |
|--|----|
| 3.4.4. Evaluación del preparado farmacéutico para verificación de la calidad. | 73 |
| 3.4.4.1. Pruebas de Control en Proceso para la formulación de suspensiones | 73 |
| 3.4.4.2. Pruebas de Control de Calidad para suspensiones como producto terminado: | 74 |
| 3.4.5. Tránsito de Documentación. | 75 |
| 3.4.5.1. Mecanismos básicos para la transferencia de tecnología. | 75 |
| 3.4.5.1.1. Contratos de Tránsito de Tecnología. | 75 |
| 3.4.5.1.2. Proyectos de "Investigación y Desarrollo e Investigación (I+D+I) Colaborativa". | 76 |
| 3.4.5.1.3. SPIN-OFF: Creación de Empresas de Base Tecnológica. | 76 |
| 3.4.5.1.4. Patentes y Modelos De Utilidad. | 77 |
| 3.4.5.2. Requisitos para considerar patentable formulaciones farmacéuticas. | 77 |

CAPITULO IV

| | |
|--|----|
| 4.0 DISEÑO METODOLÓGICO | 80 |
| 4.1. TIPO DE ESTUDIO. | 80 |
| 4.2. INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA. | 80 |
| 4.3. INVESTIGACIÓN DE CAMPO. | 81 |
| 4.4. PARTE EXPERIMENTAL. | 83 |
| 4.4.1. Diseño del "Perfil del Producto". | 83 |
| 4.4.2. Preformulación. | 86 |
| 4.4.3. Formulación. | 88 |

| | |
|--|----|
| 4.4.3.1. Metodología para la formulación de la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL para pacientes pediátricos. | 88 |
| 4.4.3.2. Cálculos utilizados en la formulación de una suspensión extemporánea pediátrica de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL, a partir de tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg. | 90 |
| 4.4.3.3. Desarrollo del Proceso de Manufactura. | 92 |
| 4.4.4. Evaluación de los ensayos experimentales para cumplimiento del “Perfil del Producto”. | 97 |
| 4.4.5. Preparación de la documentación a transferir a la Dirección de Tecnologías Sanitarias del MINSAL. | 98 |

CAPITULO V

| | |
|---|-----|
| 5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS | 102 |
| 5.1. PERFIL DEL PRODUCTO. | 102 |
| 5.2. PREFORMULACIÓN DE SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL. | 104 |
| 5.2.1. Resultados No Experimentales. | 104 |
| 5.2.2. Resultados Experimentales de Preformulación. | 104 |
| 5.3. FORMULACIÓN Y EVALUACIÓN DE FORMULACIONES DE SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL. | 111 |
| 5.3.1. Resultados de Ensayo Iniciales. | 111 |
| 5.3.2. Resultados de Ensayos Intermedios. | 117 |
| 5.3.3. Resultados de Ensayos Finales. | 133 |
| 5.3.4. Optimización de Ensayos Finales (preparados con Dextrosa 5%) para la Posterior Transferencia. | 144 |

| | | |
|--------------|--|-----|
| 5.4. | DETERMINACIÓN DE LA RELACIÓN CUERPO 1 – CUERPO 2, PARA LA RESPECTIVA CUANTIFICACIÓN DEL VOLUMEN DEL VEHÍCULO DE RECONSTITUCIÓN. | 148 |
| 5.4.1. | Ensayo para la Determinación de Densidad de la Suspensión Extemporánea Seleccionada para Transferir. | 148 |
| 5.4.2. | Cuantificación del Volumen de Cuerpo para Reconstitución. | 150 |
| 5.5. | PREPARACIÓN DE LA TRANSFERENCIA DE DOCUMENTACIÓN RELATIVA A LA FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA (PEDIÁTRICA) DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL. | 152 |
| 5.5.1. | Fórmulas Cualitativas correspondientes a las Suspensiones Extemporáneas de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL a Transferir. | 153 |
| 5.5.2. | Preparación de la Documentación de la formulación de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL. | 156 |
| CAPITULO VI | | |
| 6.0 | CONCLUSIONES | 161 |
| CAPITULO VII | | |
| 7.0 | RECOMENDACIONES | 164 |
| | BIBLIOGRAFIA | 167 |
| | GLOSARIO | 175 |
| | ANEXOS | 178 |

INDICE DE FIGURAS

| FIGURA N° | | Pag. N° |
|-----------|--|---------|
| 1. | Estructura química del principio activo Hidroclorotiazida. | 52 |
| 2. | Estructura química del principio activo Espironolactona. | 56 |
| 3. | Diagrama de necesidades terapéuticas pediátricas | 62 |
| 4. | Ensayos iniciales de la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 10 mg/mL descritas en tabla N° 6. | 115 |
| 5. | Esquema de ensayo de adición de las esencias de prueba en las fracciones individuales a ensayar. | 119 |
| 6. | Formulaciones de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida/Espironolactona 10 mg/mL con características organolépticas modificadas utilizando saborizantes. | 125 |
| 7. | Ensayos intermedios de suspensiones extemporáneas preparadas a partir de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 10 mg/mL modificadas con esencia de cereza y Stevia. | 130 |
| 8. | Ensayos intermedios de suspensiones extemporáneas preparadas a partir de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 10 mg/ml modificadas con esencia de naranja y Stevia. | 131 |
| 9. | Verificación preliminar de pH de la fórmula de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL a transferir. | 138 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 10. | Ensayos finales que cumplen con el “Perfil del Producto” de una Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL. | 139 |
| 11. | Optimización de la Suspensión Extemporánea (en Dextrosa 5%) de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL. | 147 |
| 12. | Prueba de solubilidad materia prima estandarizada Hidroclorotiazida y Espironolactona en Dextrosa 5%. | 182 |
| 13. | Prueba de sedimentación de suspensión extemporánea en tiempo inicial | 184 |
| 14. | Prueba de sedimentación de suspensión extemporánea en tiempo de 2 horas. | 185 |
| 15. | Prueba de sedimentación de suspensión extemporánea en tiempo de 72 horas | 186 |

INDICE DE CUADROS

| CUADRO N° | | Pag. N° |
|-----------|---|---------|
| 1. | Diseño del "Perfil del Producto": Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL (Pediátrica). | 85 |
| 2. | Materiales y equipos utilizados en los ensayos de la suspensión extemporánea (pediátrica) de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL. | 94 |
| 3. | "Perfil del Producto" para una suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL para pacientes pediátricos atendidos por el MINSAL. | 102 |

INDICE DE TABLAS

| TABLA N° | Pag. N° |
|--|---------|
| 1. Resultados de prueba de solubilidad de Hidroclorotiazida (materia prima estandarizada) en solventes propuestos como vehículo del cuerpo de reconstitución para la etapa de formulación. | 106 |
| 2. Resultados de prueba de solubilidad de Espironolactona (materia prima estandarizada) en solventes propuestos como vehículo de reconstitución para la etapa de formulación. | 107 |
| 3. Resultados de prueba de solubilidad de Hidroclorotiazida (materia prima estandarizada) en solventes propuestos para análisis fisicoquímico. | 108 |
| 4. Resultados de prueba de solubilidad de Espironolactona (materia prima estandarizada) en solventes propuestos para análisis fisicoquímico. | 109 |
| 5. Valores de pH de materia prima estandarizada de Hidroclorotiazida y Espironolactona. | 110 |
| 6. Formulaciones correspondientes a ensayos iniciales para selección de agente suspensor a utilizar en la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 10 mg/mL (ensayo para 30 mL). | 112 |
| 7. Evaluación de atributos fisicoquímicos de las formulaciones en ensayo inicial. | 113 |
| 8. Formulaciones de ensayos intermedios modificadas organolépticamente con esencia de menta, cereza, naranja y canela; cada esencia mediante ensayos individuales por cada formulación. | 120 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 9. | Formulaciones de ensayos intermedios con modificación de sus características organolépticas utilizando esencia de menta. | 121 |
| 10. | Formulaciones de ensayos intermedios con modificación de sus características organolépticas utilizando esencia de cereza. | 122 |
| 11. | Formulaciones de ensayos intermedios con modificación de sus características organolépticas utilizando esencia de naranja. | 123 |
| 12. | Formulaciones de ensayos intermedios con modificación de sus características organolépticas utilizando esencia de canela. | 124 |
| 13. | Formulaciones intermedias de la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona con modificación organoléptica de dulzor y olor utilizando la combinación Stevia/esencia de cereza/naranja. | 127 |
| 14. | Evaluación de las formulaciones intermedias de la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona con modificación organoléptica de dulzor y olor utilizando la combinación Stevia/esencia de cereza. | 128 |
| 15. | Evaluación de las formulaciones intermedias de la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona con modificación organoléptica de dulzor y olor utilizando la combinación Stevia/esencia de naranja. | 129 |
| 16. | Resultados de ensayos finales de la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 5 mg/ml preparadas a volumen escala de 100 mL. | 134 |
| 17. | Evaluación organoléptica y fisicoquímica en los ensayos finales de la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 5 mg/mL | 135 |
| 18. | Ensayo correspondiente a la optimización de la suspensión de tabletas de Espironolactona/Hidroclorotiazida 5 mg/mL formulada en Dextrosa 5%. | 146 |

19. Determinación de densidad de la suspensión extemporánea de tabletas de Espironolactona/Hidroclorotiazida 5 mg/mL en Dextrosa 5%. 149
20. Determinación de cantidad de vehículo de reconstitución necesario para preparar 100 ml de suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 5 mg/ml en Dextrosa 5% 151
21. Formula Cualitativa-cuantitativa con Dextrosa 5% que cumple con “Perfil del Producto” y que será transferida a la Dirección de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud. 154
22. Formula Cualitativa-cuantitativa con Sorbitol 70% que cumple con “Perfil del Producto” y que será transferida a la Dirección de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud. 154

ABREVIATURAS

MINSAL: Ministerio de Salud de El Salvador

CMC: Carboximetilcelulosa

DIRTEC´S: Dirección de Tecnología Sanitaria del Ministerio de Salud de El Salvador.

Fx1: Fórmula inicial número 1

Fx2: Fórmula inicial numero 2

Fx3: Fórmula inicial numero 3

Fx4: Fórmula inicial numero 4

Fx1AC: Fórmula intermedia número 1 con características organolépticas modificadas con esencia (menta, cereza, naranja o canela).

Fx2AC: Fórmula intermedia número 2 con características organolépticas modificadas con esencia (menta, cereza, naranja o canela).

Fx3AC: Fórmula intermedia número 3 con características organolépticas modificadas con esencia (menta, cereza, naranja o canela).

Fx4AC: Fórmula intermedia número 4 con características organolépticas modificadas con esencia (menta, cereza, naranja o canela).

Fx(1, 2, 3 o 4)M: Fórmula intermedia número 1, 2, 3 y 4 con características organolépticas modificadas con esencia de menta.

Fx(1, 2, 3 o 4)C: Fórmula intermedia número 1, 2, 3 y 4 con características organolépticas modificadas con esencia de cereza.

Fx(1, 2, 3 o 4)N: Fórmula intermedia número 1, 2, 3 y 4 con características organolépticas modificadas con esencia de naranja.

Fx(1, 2, 3 o 4)CA: Fórmula intermedia número 1, 2, 3 y 4 con características organolépticas modificadas con esencia de naranja.

Fx(1, 2, 3 o 4)SC/N: Fórmula intermedia número 1, 2, 3 y 4 con características organolépticas modificadas con Stevia y esencia de cereza o naranja.

Fx(1, 2, 3 o 4)SC: Fórmula intermedia número 1, 2, 3 y 4 con características organolépticas modificadas con Stevia y esencia de cereza.

Fx(1, 2, 3 o 4)SN: Fórmula intermedia número 1, 2, 3 y 4 con características organolépticas modificadas con Stevia y esencia de naranja.

Fx(2, 3 o 4)2M: Fórmula final número 1, 2, 3 y 4 preparada con tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg provenientes de Licitación MINSAL.

Fx(2, 3 o 4)2C: Fórmula final número 1, 2, 3 y 4 preparada con tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg provenientes de la venta comercial.

Fx42MOp: Fórmula optimizada preparada con tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg provenientes de Licitación MINSAL.

Fx42COp: Fórmula optimizada preparada con tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg provenientes de la venta comercial.

HEC: Hidroxietilcelulosa

RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se planteó el objetivo de formular una suspensión pediátrica extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL. Ambos diuréticos, incluidos dentro de la farmacoterapia de los pacientes pediátricos atendidos en la Red de Salud Pública de El Salvador; sin embargo, al no encontrarse formulados en formas farmacéuticas idóneas para su administración, se hace necesaria su transformación tecnofarmacéutica.

La formulación de la suspensión extemporánea pediátrica inició con la creación de un “Perfil de Producto”, el cual es indispensable para el desarrollo farmacéutico basado en la calidad por diseño. El estudio se llevó a cabo desde febrero 2016 hasta septiembre 2018, en las instalaciones del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y del Laboratorio de Control de Calidad, ambos, de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

Las formulaciones se desarrollaron en tres etapas, en la primera etapa se seleccionó el agente suspensor idóneo para la formulación, las propuestas iniciales fueron la Hidroxietilcelulosa y Carboximetilcelulosa, siendo la Carboximetilcelulosa la de mejores resultados, a una concentración de uso de 0.40% para las formulaciones preparadas con Sorbitol 70% y de 1.2% para las suspensiones preparadas con Dextrosa 5%.

En la segunda etapa se seleccionaron los correctivos organolépticos que enmascararon el sabor amargo propio de los activos, los cuales fueron: esencia de cereza (0.15%) y sacarina sódica (2.0%).

En los ensayos de la tercera etapa, se buscó conocer la calidad, seguridad y eficacia de la suspensión. Para ello se realizó el análisis del contenido químico de los activos. Las formulaciones de Dextrosa 5% fueron las que presentaron menos potencia, respecto a las formulaciones con sorbitol 70%.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo de prácticas de formación profesional se conoció que dentro del Ministerio de Salud (MINSAL) existe un grupo de fármacos que, al no fabricarse en forma farmacéutica idónea para ser administrado en pacientes neonatos y pediátricos, originan un vacío terapéutico en la farmacoterapia pediátrica; estos son llamados “medicamentos huérfanos”. Este fenómeno es notorio cuando tales medicamentos se hacen necesarios en los tratamientos de pacientes neonatos que padecen de edemas y enfermedades cardíacas congestivas. Porque requieren diuréticos que no son formulados en formas farmacéuticas pediátricas.

En el inicio del estudio se procedió a investigar cuál o cuáles de los medicamentos huérfanos, eran en los que más urgía incidir. Para ello se realizó una investigación de campo, utilizando la entrevista dirigida como instrumento. Específicamente se abordaron a los profesionales del área de Neonatología del Hospital Nacional de Niños “Benjamín Bloom” y a los profesionales quimicofarmacéuticos, tanto del hospital antes mencionado como del Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”.

Durante las entrevistas se conoció que los profesionales quimicofarmacéuticos han logrado adaptar y transformar formas farmacéuticas sólidas, de diferentes medicamentos, en fracciones que puedan ser útiles para cumplir con el tratamiento en pacientes pediátricos, principalmente neonatos.

Una vez seleccionados los fármacos Hidroclorotiazida y Espironolactona, debido a su demanda dentro de la farmacoterapia pediátrica y a la carencia de una forma farmacéutica idónea para su administración en pacientes pediátricos; se procedió a realizar la investigación bibliográfica de ambos principios activos, con un enfoque de conocer sus características fisicoquímicas.

El desarrollo de la formulación partió de tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y de tabletas de Espironolactona 100 mg (proporcionadas por el MINSAL a través de la Dirección de Tecnologías Sanitarias (DIRTEC´S), luego de la firma de una carta compromiso entre los investigadores y el Director de la DIRTEC´S); hasta obtener una suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL apta para pacientes pediátricos. Se ensayó en los disolventes Sorbitol 70% y Dextrosa 5%, con el objetivo de poseer alternativas accesibles para el vehículo de reconstitución.

La metodología utilizada se basó en el sistema “Calidad por Diseño”; debido a ello se creó un “Perfil del Producto”, el cual, fue la meta a la que se llegó luego de proceso experimental. El proceso de desarrollo farmacéutico inició en febrero 2016 y culminó en septiembre 2018, en las instalaciones del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y del Laboratorio de Control de Calidad, ambos, de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

En países como España, Nueva Zelanda y Malasia se han llevado a cabo estudios para la creación de diversas formulaciones magistrales y oficinales robustas y reproducibles.

Y aunque el resultado del presente trabajo de investigación fue la obtención de una fórmula cuali-cuantitativa de una suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5mg/mL y Espironolactona 5mg/mL que cumplió con las especificaciones establecidas en un “Perfil del Producto”, también se evidenció limitantes como: el tiempo de la duración del estudio, simulación o adaptación de las formulaciones, las materias primas existentes dentro de las instituciones en donde se reproducirá, facilidad de dosificación en el menor volumen de preparado, reproducibilidad, seguridad y eficacia de la unidad de dosis.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1.OBJETIVO GENERAL

Formular una suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5mg/mL y Espironolactona 5mg/mL para pacientes pediátricos atendidos por el Ministerio de Salud (MINSAL).

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.1. Diseñar el "Perfil del Producto" que cumpla con los atributos propios de una suspensión extemporánea para ser administrada a pacientes pediátricos, principalmente neonatos.
- 2.2.2. Desarrollar los aspectos de preformulación de los componentes de una suspensión pediátrica oral extemporánea a partir de tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg.
- 2.2.3. Realizar ensayos de formulación de una suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL hasta lograr los atributos definidos en el diseño del "Perfil del Producto".
- 2.2.4. Evaluar los ensayos de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL en estudio, comprobando que cumpla con los atributos del "Perfil del Producto".
- 2.2.5. Preparar la documentación de transferencia de la formulación y producción de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL a la Dirección de Tecnología Sanitaria del Ministerio de Salud.

CAPITULO III
MARCO TEÓRICO

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1. CONCEPTOS BÁSICOS PARA LA FORMULACIÓN DE UN PREPARADO EXTEMPORÁNEO.

Para poder comprender que es el desarrollo de una formulación de un preparado extemporáneo se deberá iniciar definiendo los siguientes términos:

a) Preparación extemporánea:⁽⁷⁾

Es la preparación de un medicamento en el momento de su uso tomando en cuenta que si se deja pasar más tiempo de lo establecido por el farmacéutico los principios activos pierden su eficacia. En cuanto a su concentración se indican los gramos de los activos y el volumen del preparado para reportar la cantidad de principio activo que se contienen en cierta cantidad de mL de suspensión extemporánea.

La elaboración de una preparación extemporánea es diferente a la fabricación industrial e involucran la preparación, mezclado, envasado y etiquetado de un medicamento transformado mediante la manipulación de productos comerciales que pueden requerir el agregado de uno o más ingredientes para su elaboración, siendo el químico farmacéutico el responsable de la transformación respectiva, por lo tanto, es quien debe asegurar que éstas sean seguras y eficaces.

Son elaboradas por un químico farmacéutico o bajo su dirección, de acuerdo con una prescripción médica.

Es oportuno aclarar que la preparación extemporánea se diferencia de la fabricación en, la existencia de una relación específica entre el profesional, el paciente y el preparador; la cantidad de medicamento preparada anticipando

una receta; o una orden y la condición de venta, que se limita a recetas médicas específicas.

b) Suspensión:

Son preparaciones líquidas que consiste en partículas sólidas dispersas a través de la fase líquida en la que las partículas no son solubles. Algunas suspensiones ya se encuentran listas para su uso, mientras que otras se preparan como mezclas sólidas destinadas para su constitución inmediata antes de su uso con vehículo apropiado.

Fisicoquímicamente se define como un sistema bifásico que consiste en un sólido finamente dividido disperso en sólido, líquido, o un gas abarcando desde partículas que decantan o sedimentan gradualmente durante reposo hasta partículas de naturaleza coloidal con límite inferior de tamaño de aproximadamente 0.1 μm . farmacéuticamente son las preparaciones que contienen sólidos dispersos que no superan el tamaño antes mencionados.

c) Formulación magistral:

Es aquella solución asistencial que el farmacéutico aporta para resolver una necesidad posológica o galénica individual. Actividad altamente técnica, con una enorme importancia en el campo de la farmacoterapia, y de una trascendencia incuestionable en el campo de la clínica, sobre todo cuando nos referimos a la resolución de problemas individuales.⁽³⁹⁾

d) Fórmula Magistral:

Medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para complementar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario.

Una fórmula magistral se prepara cuando: la especialidad farmacéutica no se fabrica ya sea porque no es rentable, carece de estabilidad a largo plazo, entre otros factores como:

1. Hay desabastecimiento de un medicamento.
2. Se precisa combinar principios activos.
3. La dosis necesaria es distinta de la estándar.
4. Cuando se hace necesario adaptar las características organolépticas (sabor, olor, entre otros).
5. La forma de administración requerida no está disponible.

Cuando se necesita una formulación especial por: alergia, intolerancias alimentarias (sin almidón de trigo o lactosa), diabetes (sin sacarosa), pieles atópicas (sin parabenos) y sensibilidad química múltiple. ⁽³⁹⁾

e) Preparado Oficial:

Medicamento elaborado y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en su oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico. Los Preparados Oficiales (PO) pueden dispensarse con o sin receta médica, dependiendo del principio activo que contengan, y se pueden elaborar por lotes, anticipándose a la demanda de los pacientes. Por ello, los PO deberán presentarse y dispensarse bajo denominación genérica y en ningún caso bajo marca comercial.⁽⁵⁾

En El Salvador el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.01.02:04. Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano, aluce mención de ambos términos expuestos anteriormente bajo un solo concepto en dónde; se consideran los Productos Oficiales o Fórmulas

Magistrales como Preparación o producto medicinal hecho por el farmacéutico para atender a una prescripción o receta médica.

f) Medicamento huérfano:

La Organización Mundial de la Salud, a nivel mundial, y la Comisión relativa al Reglamento (CE) de la Unión Europea (UE), referente Internacional en materia de Formulación Magistral; declara, para que un producto adquiera la calificación de medicamento huérfano, los fabricantes deben demostrar que dicho producto: Se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que afecte a menos de cinco personas por cada diez mil en la (UE), o que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la UE no generaría suficientes ingresos para justificar la inversión necesaria, y que no existe ningún método satisfactorio alternativo o, que de existir, el tratamiento propuesto aportaría un beneficio considerable.

La Unión Europea en su legislación vigente de medicamentos huérfanos considera medicamento huérfano aquel destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras o de enfermedades graves más comunes pero que difícilmente sería comercializado por falta de perspectivas de venta una vez en el mercado.

Este último punto es importante puesto que más del 90 % de los medicamentos comercializados provienen de la industria farmacéutica, la cual antes de invertir en la Investigación y Desarrollo (I+D) de una nueva terapia, debe calcular si podrán recuperar mediante ventas dicha inversión que puede llegar a ser del orden de unos 200 millones de euros.⁽¹²⁾

En El Salvador se establece, en la Legislación NTON 19 007-11/, Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.59:11, que un medicamento huérfano es el que se destina al tratamiento de una enfermedad rara, grave o que

produzca incapacidad y cuyo interés comercial resulta poco probable, o sin medidas de estímulo. Van destinados a un reducido grupo de pacientes pero responde a necesidades de salud pública.

g) Forma farmacéutica:

Es la forma física que se le da a un medicamento, para facilitar la administración del producto al paciente. ⁽⁴¹⁾

h) Principio o ingrediente activo:

Es toda sustancia natural, sintética o semi-sintética, que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

i) Excipiente o vehículo:

Es toda sustancia libre de acción farmacológica a la concentración utilizada, que determina o modifica la consistencia, forma, volumen propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de las preparaciones farmacéuticas. Un mismo excipiente Puede tener una o más funciones. ⁽⁴⁰⁾

j) Diurético:

Una sustancia diurética es una molécula que aumenta la producción de orina. Los diuréticos se utilizan en medicina para aumentar la excreción del agua por el riñón. Se recomiendan principalmente para la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal. ⁽⁴⁾

k) Hidroclorotiazida:

La Hidroclorotiazida es un compuesto tiazídicos que pertenece a la familia de los compuestos nitrogenados. Funciona provocando la eliminación por el riñón, a través de la orina, de agua y sal innecesarias en el cuerpo. Se indica en el

tratamiento de edema (retención de líquido; exceso de líquido retenido en los tejidos corporales) causado por varios problemas médicos, incluyendo el corazón, el riñón y enfermedades del hígado y para tratar el edema causado por el uso de ciertos medicamentos, incluyendo estrógeno y corticosteroides. (4)

l) Espironolactona:

La Espironolactona es un fármaco de la familia esteroideos que pertenece a los medicamentos antagonistas del receptor de la aldosterona, estimula los riñones para que eliminen, en la orina, el agua y sodio innecesarios para el cuerpo, pero reduce la pérdida de potasio del cuerpo. Está indicada en el tratamientos de determinados pacientes con hiperaldosteronismo, niveles bajos de potasio; insuficiencia cardíaca; y en pacientes con edema ocasionado por diversas afecciones. También se usa, ya sea sola o con otros medicamentos, para tratar la presión arterial alta.(4)

m) Paciente pediátrico:

La edad pediátrica comprende desde el nacimiento hasta los 14 o 18 años, según los países, abarcando un variado surtido de pacientes desde el neonato pretérmino hasta el adolescente con muy diferentes características y rasgos.(21)

3.2. PATOLOGÍAS PEDIÁTRICAS QUE REQUIEREN EL USO DE DIURÉTICOS EN FORMA DE UN PREPARADO LÍQUIDO EXTEMPORÁNEO.

3.2.1. Displasia broncopulmonar.

La displasia bronco pulmonar, en El Salvador, es una de las posibles complicaciones a largo plazo en el bebe prematuro porque es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa que se presenta casi totalmente en prematuros, principalmente en los menores de 1000 g de peso y 28 semanas

de edad gestacional, consecutivo a una intervención terapéutica, que desarrolla una insuficiencia respiratoria después de la primera semana de vida, con anomalías radiológicas pulmonares y necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de edad, o mejor aún, después de las 36 semanas de edad gestacional. (21, 28, 34, 46)

En neonatos, este daño pulmonar crónico secundario, se presenta ocasionalmente luego de cuadros de apneas, aspiración meconial o cardiopatía congénita, o en aquellos pacientes que reciben soporte ventilatorio de al menos 3 días de duración (a causa de oxigenoterapia, volutrauma/barotrauma); además en pacientes con infecciones respiratorias que inducen a mecanismos de inflamación pulmonar con destrucción y fibrosis y se caracterizan por dependencia de oxígeno por un periodo mayor a 28 días.(22,34)

TRATAMIENTO:

A. Prevención:

B. Medidas generales.

C. Medidas específicas.

D. Tratamiento farmacológico:

A. DIURÉTICOS:Furosemida: 1 - 2 mg/Kg/día intravenosa o por vía oral 2 veces al día. (Máximo por 1 semana). Clorotiazida: 5 - 20 mg/Kg/dosis intravenosa o por vía oral 2 veces al día. Hidroclorotiazida: 1 - 2 mg/Kg/día por vía oral 2 veces al día. Espironolactona: 1 - 3 mg/Kg/día por vía oral 2 veces al día. La excreción de potasio y bicarbonato acompañan a la excreción de sodio y cloruro producida por las tiazidas, por lo que las tiazidas deben ser administradas junto con la Espironolactona. (22,34)

B. Otros.

3.2.2. Hidrocefalia.

Es la acumulación de líquido en el encéfalo por aumento de la producción en los plexos coroideos o por disminución de su absorción, como consecuencia de ello aumenta el volumen de la cabeza y se atrofia el cerebro. El término hidrocefalia se deriva de las palabras griegas “hidro”, que significa agua, y “céfalo”, que significa cabeza, es decir: agua en la cabeza.

Es una condición en la que hay excesiva acumulación de líquido en el cerebro. Antes de explicar sobre ella debemos saber que dentro del cráneo existe el cerebro, y en el centro de este hay dos pequeñas cavidades llamadas ventrículos, los cuales están llenos del agua, líquido cefalorraquídeo, que amortigua y sirve de transporte a los nutrientes del cerebro. Este líquido circula de adentro hacia afuera del cerebro por unos acueductos que sacan toda la cantidad de agua que es producida durante el día, es decir, el líquido se produce y sale del cerebro continuamente.

Cuando el líquido cefalorraquídeo no sale adecuadamente, se acumula y aumenta el tamaño de los ventrículos, los hincha como si fueran vejigas. Este líquido llega a comprimir incluso al cerebro y es ahí cuando se producen todos los síntomas que se presentan en la hidrocefalia, la cual puede venir con el nacimiento (congénita), o bien puede ser adquirida, ya sea por traumas de cráneo, infecciones como meningitis, tuberculosis, parto traumático, bebés prematuros, entre otros. ⁽⁴⁶⁾

TRATAMIENTO:

1. Saturación de oxígeno: Utilizar sistema de oximetría transcutánea o dosaje de sangre arterial, para todo paciente con Hipertensión endocraneana severa.
2. Uso de Manitol a dosis amplia 1 mg/kg peso por dosis cada 4 horas.

3. Uso de furosemida 1 mg/kg/día.
4. Acetazolamida 250 mg vía oral cada ocho horas, si la tolerancia oral lo permite en casos de hidrocefalia leve (sin combinar con manitol)
5. Control estricto de gases y electrolitos arteriales. (46)

3.3. GENERALIDADES DEL DESARROLLO FARMACEUTICO.

El desarrollo farmacéutico es un proceso cuyo objetivo es el de diseñar un producto de calidad y su proceso de fabricación, para entregar de manera consistente el rendimiento de un producto.

La información y los conocimientos adquiridos a partir de estudios de desarrollo farmacéutico, así como la experiencia de fabricación, proporcionan el conocimiento científico para apoyar la creación del espacio de diseño, especificaciones y controles de fabricación. (13, 16, 38)

En el transcurso de varias décadas la Industria Farmacéutica se ha trazado estrategias para el desarrollo de formas terminadas para la sustitución de importaciones que incrementen la disponibilidad de medicamentos a un menor costo y reformulaciones de otros medicamentos ya existentes para el perfeccionamiento de su biodisponibilidad, inocuidad, vía de administración, y errores de dosificación.; así como en la búsqueda de fuentes de obtención de principios activos, vacunas y reactivos diagnosticadores, entre otros.

Las herramientas utilizadas hoy en día para estructurar la actividad de Investigación y Desarrollo de innovación tecnológica son los programas y proyectos. (13, 38)

Para lograr el éxito de la actividad de Investigación y Desarrollo (I+D) depende en gran medida de su planeamiento y organización. Esto requiere: definición de

objetivos, presupuesto adecuado, dirección eficaz, competencia, tamaño del equipo investigador y facilidad de comunicación externa e interna. (13, 16)

El desarrollo farmacéutico es utilizado como una herramienta con la que el profesional químico farmacéutico puede resolver problemas que se presenten con los medicamentos huérfanos, pues una fórmula magistral incluye conocimiento técnico y científico para su formulación. (38)

Hoy en día el incremento de medicamentos huérfanos y la necesidad de transformarlos según la idiosincrasia del paciente ha llevado a países en desarrollo a optar por una investigación farmacéutica que involucren el desarrollo de nuevos fármacos.

Por ejemplo en Estados Unidos se permitió a las Universidades obtener patentes para productos resultantes de investigaciones llevadas a cabo utilizando fondos públicos, y venderlas a la industria farmacéutica privada.

Lo anterior se utilizó para resolver problemas generados en parte por la demanda de las transformaciones Farmacotécnicas de los medicamentos huérfanos en paciente pediátricos.

Tomando en cuenta el ejemplo de la formulación magistral anteriormente expuesta se evidencia claramente que una causalidad específica a nivel magistral puede convertirse en un producto oficial si se basa en la adecuación de los procesos de desarrollo farmacéutico. (13, 16, 38)

Uno de los países en vía de desarrollo que toman en cuenta el desarrollo tecnológico y la innovación de preparados extemporáneos bajo un objetivo social es Cuba en donde 585 (67%) de los 868 productos farmacéuticos considerados esenciales se producen en el país. La atención médica es gratuita y los precios de los medicamentos son bastante bajos. (29)

3.4. ETAPAS DEL DESARROLLO FARMACÉUTICO.

- Revisión bibliográfica.
- Preformulación.
- .-Formulación.
- Estabilidad.
- Optimización.
- Transferencia de tecnología.
- Escalamiento.
- Validación.

Se aclara que para el presente trabajo se trata de una formulación por lo que no se llevaran a cabo todas las etapas del desarrollo farmacéutico antes mencionado. (3, 29)

3.4.1. Perfil del Producto.

El perfil del producto es una herramienta de forma rápida que permite caracterizar un producto farmacéutico en todos sus aspectos; tanto en sus características y propiedades fisicoquímicas, como en sus indicaciones de uso, dosificación, forma farmacéutica, el desempeño, su empaque y orientación de las condiciones de almacenamiento y sobretodo el contenido químico del mismo. (24, 27)

El diseño del perfil del producto es multifactorial por lo que para formular un preparado a nivel magistral, oficinal o industrial, siendo las dos primeras formas las que competen a estudios de formulaciones en las que se trasforman

medicamentos huérfanos a presentaciones farmacéuticas idóneas; se toma en cuenta desde el estudio de las materias primas necesarias para la elaboración del producto, las operaciones tecnofarmacéuticas a seguir, hasta la aplicación del producto; es decir el tipo de producto y el paciente al que está destinado.⁽³²⁾

3.4.1.1. Diseño del “Perfil del Producto” para una suspensión extemporánea.

3.4.1.1.1. Requerimientos para elaborar un perfil de producto.

Es primordial tomar en cuenta las siguientes consideraciones básicas para establecer el Perfil del Producto Farmacéutico y que este sea de calidad, y las cuales son: ^(13, 33)

- Indicaciones y vías de administración.
- Forma de dosificación y concentración de la dosis.
- Sistema contenedor-cierre.
- Atributos que afectan a características farmacocinéticas (por ejemplo, disolución).
- Criterios de calidad del producto farmacéutico (por ejemplo, esterilidad, pureza, estabilidad y liberación del fármaco).

Además, de forma complementaria se tienen a la vista los siguientes aspectos ^(13, 33) que se podrán considerar para la creación de un perfil de producto:

1. Un resumen prospectivo de las características de calidad de un fármaco que idealmente serían alcanzadas para asegurar la calidad deseada, teniendo en cuenta la seguridad y eficacia del fármaco.
2. Identificar los atributos críticos de calidad del perfil del producto farmacéutico.

3. Investigar los atributos calidad de el/los principio/s activo/s y el resto de componentes de formulación.
4. Seleccionar un proceso específico de fabricación y establecer los parámetros críticos del proceso.
5. Determinar estrategias pertinentes de control de calidad.
6. Enfocarse en la optimización y reproducibilidad del proceso.
7. Realizar controles primarios a través de las especificaciones establecidas para el perfil del producto, repitiéndolas durante y el final del proceso.
8. Calidad durante el ciclo de vida del producto obtenida a través de la resolución de problemas y acciones correctivas, para garantizar la robustez del proceso. Esto al mismo tiempo es una estrategia de control de riesgos, partiendo de que el producto y el proceso se conocen bien.
9. Tomando en cuenta propiedades fisicoquímicas inherentes a todo desarrollo farmacéutico, como lo son: estabilidad, temperatura, humedad, oxidación, capacidad fotolítica; así como propiedades biológicas de permeabilidad, coeficiente de partición y sistema de clasificación biofarmacéuticas.
10. Tomar en cuenta que las fuentes de variabilidad que pueden impactar en la calidad del producto deben ser identificadas, comprendidas a fondo y controladas apropiadamente.
11. Poseer una justificación técnica para la elección de procesos de fabricación el equipo y materia prima a utilizar y los controles durante el proceso.
12. Justificación de la realización o no realización de pruebas de límite microbiano para fármacos no estériles.
13. Tomar en cuenta evidencia de efectividad de conservación tanto en su empaque, transporte, almacenamiento y su vida de anaquel.
14. En el caso de preparados extemporáneos, la compatibilidad del producto farmacéutico con diluyentes de reconstitución en el que se deberá prever rango de diluyentes y diluciones, tipo de contenedor y recomendaciones de almacenamiento luego de reconstituido.

15. Se deberá justificar la elección del sistema contenedor cierre según el estado físico y propiedades fisicoquímicas del medicamento; así como, según el material de embalaje a seleccionar y que cumplirá con la idoneidad del sistema contenedor cierre.
16. Es imprescindible el estudio de la compatibilidad, dosis segura toxica y letal tanto de los activos como de los excipientes en los que se formulará teniendo en cuenta las interacciones químicas activos-excipiente.
17. En la pre-formulación se deberá tomar en cuenta la inocuidad de los excipientes nuevos, así como las propiedades físicas de apariencia, tamaño de partícula, densidad, forma cristalina, higroscopicidad y contenido de agua, solubilidad y perfil pH de solución/dispersión.
18. Es importante identificar dentro del perfil del producto los siguientes elementos, según aplique a la fórmula farmacéutica: ensayo o valoración de principio activo en el producto farmacéutico, pureza, uniformidad de contenido del principio activo en el producto farmacéutico, y en el caso de tabletas, desintegración/disolución del producto farmacéutico, fiabilidad y dureza; estabilidad y adecuabilidad del sistema contenedor-cierre y la bioequivalencia.
19. Se debe documentar cada uno de los procesos así como todo lo que está involucrado en ellos.

3.4.1.1.2. Componentes que se incluyen en el perfil del producto de una suspensión extemporánea.

Los preparados de suspensiones extemporáneas toman en cuenta dos cuerpos, uno sólido en forma de polvo y otro líquido que será para reconstituir el medicamento que será el vehículo basándose en que las características de los principios activos deben ajustarse a las características deseadas en la forma farmacéutica terminadas, pues la adición de excipientes dará al principio activo las características o funcionalidades terapéuticas, de estabilidad y

reproducibilidad o reconstitución deseadas. Todo lo anterior se complementa con metodología apropiada de procesamiento. ⁽³⁹⁾

Los componentes a tomar en cuenta en el perfil del producto de una suspensión son:⁽³⁹⁾

- *Principio/s activo/s*, estos dependerán de la función farmacológica del producto; pudiendo ser según la indicación terapéutica. Para tal caso deberá ser principios insolubles en el vehículo. Entre los activos que se encuentran comercializados en forma de suspensión extemporánea como los betalactámico como las penicilinas la formulación magistral u oficial también puede generar causalidades que conlleve a preparados extemporáneos, y bajo este criterio se pueden formular otro tipo de fármacos en forma de suspensión extemporánea, como ejemplo se puede mencionar Hidroclorotiazida, Espironolactona.
- *Las propiedades del principio activo* son la principal limitante para la formulación y definen como es que este principio activo responde a las condiciones de estrés que ocurre durante la fabricación y el uso por el paciente.
- Una vez conocidas las propiedades fisicoquímicas del principio activo, se pueden *seleccionar los excipientes* que definirán el método de fabricación que permita superar las deficiencias aparentes del fármaco en forma individual, y así transformarlo en un medicamento con forma farmacéutica idónea a su administración. Esto enfatiza la importancia de la funcionalidad de cada excipiente así como los beneficios de cada operación de fabricación a fin de cumplir con el perfil del producto. La selección de excipientes durante el desarrollo de un producto farmacéutico se enfoca sobre las características y propiedades fisicoquímicas que se desean o se buscan en el excipiente,

por ejemplo, funcionalidad, consistencia del material, aceptación por autoridades sanitarias, el costo, su disponibilidad y su origen. Una selección sin prudencia, tanto de excipientes así como de los proveedores puede crear problemas que podrían conducir al fracaso del desarrollo del producto.

- La aplicación de los conceptos de la *calidad a través del diseño* (Quality by Design) descritas por el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) en sus directrices para el desarrollo farmacéutico (Q8), enfatiza la necesidad de caracterizar las propiedades de los materiales, por ejemplo, sus propiedades de tamaño y distribución del mismo, sus propiedades térmicas, químicas, reológicas y mecánicas. Sin embargo, es necesario también caracterizar su comportamiento tecnológico como materia prima y hacer explícito su desempeño en la formulación y en el proceso de manufactura.⁽¹³⁾

- La selección de los excipientes requiere un *balance entre la eficiencia en tiempo, en costo y en el desempeño esperado en el producto*. Los excipientes se utilizan para convertir un fármaco en una forma farmacéutica que el paciente puede utilizar para tener un beneficio terapéutico. Los excipientes se incluyen en una formulación por poseer propiedades que en conjunto con un proceso permiten fabricar un medicamento con las especificaciones requeridas. Las propiedades deseadas de un excipiente se refieren a su desempeño funcional o funcionalidad. La funcionalidad de un excipiente se refiere a su contribución en la elaboración, la liberación, identidad y en la forma de dosificación. Esta no sólo dependería de las propiedades intrínsecas del excipiente, sino también de la aplicación a una fórmula y a un proceso específico; la funcionalidad va más allá del excipiente. Cada formulación o producto tiene sus propios requisitos o exigencias para la funcionalidad de un excipiente, lo que podría considerarse

una funcionalidad para un producto podría ser la disfuncionalidad para otro. Las características relacionadas con la funcionalidad serían Características físicas y/o fisicoquímicas que son críticas para los usos típicos de un excipiente.

- El *desempeño funcional de los excipientes* puede ser múltiple y esta multiplicidad sería benéfica en el diseño de una formulación. La razón para buscar la multifuncionalidad en los excipientes es la disminución de su número en una formulación así como la disminución de las etapas de procesamiento.
- En los excipientes se evalúan *propiedades físicas, mecánicas y/o químicas* que ayudan a resolver problemas de la formulación como la fluidez de los polvos, compresibilidad y compactibilidad; y entre estas se pueden mencionar la fluidez, compresibilidad, distribución del tamaño de partícula, forma, porosidad, higroscopicidad, palatabilidad, disolución, desintegración, Adhesión y generación de polvo.⁽⁴³⁾
- *Excedente*: este no se recomienda pues puede generar problemas de sobredosificación del activo en el fármaco; además porque se prevé un riesgo en la seguridad del paciente. En salud aunque las industrias utilicen excedentes en el proceso de fabricación para compensar las pérdidas durante el proceso de fabricación, estas están calculadas en base al producto neto y no a las concentraciones individuales de las formas.
- *Proceso de fabricación*: este debe coincidir con las propiedades físicas, químicas y biológicas del producto a elaborar; debe presentar claramente los puntos críticos que afecten el proceso; ya que de esto depende la técnica que se llevará a cabo. Dicho proceso debe ser tal que demuestre que los

componentes seleccionados son los idóneos para obtener un producto que cumpla con su respectivo perfil.

- También se debe contemplar de los *equipos y materiales* idóneos al proceso y a la cantidad de producto a fabricar; manteniendo siempre la seguridad farmacológica y biológica del producto, y que eviten cumplir con el perfil del producto.

- Dentro de todo proceso de fabricación se debe realizar *estudios de procesos de desarrollo* los cuales evalúan la idoneidad de la fabricación y brinda información para la posterior validación del proceso.

- *Acondicionamiento* de la suspensión: Las formas de administración oral suelen ir envasadas en recipientes tanto de plástico como de vidrio, con capacidad variable: desde 5 mL (ampollas y viales bebibles), hasta 200 mL en el caso de jarabes, soluciones o suspensiones orales. Los envases de mayor capacidad son poco frecuentes.

- Según el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) número 11.01.04:05⁽⁴¹⁾, el acondicionamiento de todo producto farmacéutico contempla dos tipos de acondicionamiento, el empaque primario, que está en contacto directo con el medicamento; y el empaque secundario, el cual contiene al empaque primario; siendo este último opcional en el caso de preparados magistrales y oficinales.⁽⁴¹⁾ De forma general el acondicionamiento es importante para todo producto o preparado farmacéutico, por que cumple funciones de proporciones identificación e información sobre su correcta administración y uso e indicaciones terapéuticas, proteger de agentes externos de tipo mecánico, químico, ambiental y biológico lo que además garantiza su inviolabilidad.

- Dentro de la clasificación de los diferentes tipos de empaque primario y secundario ya sean estos unidos o multidosis, bien cerrados, hermético, o de cierre inviolable se deben cumplir las siguientes características: ⁽⁴³⁾

1. No debe reaccionar con el preparado
2. No tiene que ceder ningún componente al preparado
3. No se ha de producir ni absorción ni adsorción del preparado sobre el mismo.
4. No debe afectar a la identidad, estabilidad, seguridad, potencia o calidad del preparado.

- En el caso de la selección del *sistema de cierre* del contenedor debe estar fundamentada en las siguientes consideraciones: forma de uso del medicamento, forma de almacenamiento, si se trata de un fármaco a administrarse en unidos o multidosis; el empaque secundario en el cual podría o no almacenarse; movilización del granel por presentación o lote de producción y el transporte. Además de considerar su selección en base a cualidades de: ⁽⁴¹⁾

1. Resistencia y compatibilidad con el contenido
2. Prevención o limitación del intercambio con el exterior hasta un nivel permisible, evitando la entrada de humedad, líquidos o gases, así como las pérdidas de contenido.
3. Capacidad para seguir siendo efectivo al cerrarlo, una vez abierto por primera vez.
4. Aptitud para ser acoplado en las cadenas automatizadas de alta velocidad, necesarias para una producción industrial rentable.

5. Posibilidad de ofrecer funciones adicionales en los casos en los que se estime necesario. Por ejemplo, facilitar salida del producto, dosificación, administración, ofrecer resistencia a su apertura por los niños.
- Otro aspecto importante a tomar en cuenta en el momento de individualizar un producto de preparado farmacéutico es el etiquetado, el cual según el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) número 11.01.02:04, es imprescindible para informar a quien utilice el producto sobre todos los aspectos del mismo. Dentro de este mismo reglamento se toma en cuenta que para productos oficinales (fórmulas magistrales) la información mínima que deben consignar los productos oficinales (fórmulas magistrales) es la siguiente:⁽⁴¹⁾
1. Denominación del medicamento.
 2. Nombre y dirección de la farmacia y nombre del farmacéutico responsable. Composición del producto por unidad de medida, indicando los principios activos con su concentración e incluyendo en el texto excipientes o vehículo abreviaturas equivalentes
 3. Vía de administración
 4. Dosis y forma de administración, ejemplo: administrar 5 mL de este producto por vía oral una hora antes de comer.
- Unos de los puntos críticos del perfil del producto para preparados y productos farmacéuticos es determinar la *estabilidad* que este puede presentar luego de preparado; y el cual se refiere a pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o terminados, según sea el caso. Las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar la vida útil del

medicamento en su envase original y en condiciones de almacenamiento especificadas.

- Dentro del diseño del perfil del producto se deben realizar las siguientes *evaluaciones concernientes al estudio de estabilidad* de un medicamento:^(26, 41)

1. El estudio de estabilidad de un medicamento, debe incluir las pruebas requeridas para cada forma farmacéutica. Cuando el medicamento no requiere alguna de las pruebas indicadas, deberá sustentarse técnicamente.
2. La determinación de las sustancias relacionadas y/o productos de degradación, se realizará cuando la monografía lo establezca.
3. Para obtener un período de vencimiento tentativo, se requiere que los datos analíticos de los estudios acelerados de estabilidad demuestren que los resultados no se salgan de las especificaciones de estabilidad. Se considera que un medicamento sometido a este tipo de estudio ha sufrido cambios significativos cuando:
 - 3.1. El Porcentaje de pérdida de potencia inicial está por debajo del límite inferior especificado en la monografía del producto.
 - 3.2. Los productos de degradación o sustancias relacionadas exceden el criterio oficial de aceptación u otro establecido por el fabricante, si no existiera un criterio oficial.
 - 3.3. El pH del producto excede las especificaciones aceptadas por el fabricante, en los casos en que sea aplicable.
 - 3.4. La disolución excede el criterio de aceptación oficial hasta un máximo de 24 unidades ensayadas, en los casos en que sea aplicable.

3.5. El producto no reúne los criterios de aceptación para las características físicas, de apariencia o ambas de acuerdo con las especificaciones del fabricante y según la forma farmacéutica (por ejemplo: color, olor, sabor, homogeneidad, dureza, friabilidad, viscosidad, facilidad de resuspensión, etc.), siempre y cuando estas características sean relevantes para la calidad seguridad y eficacia del producto y estén vinculadas con un cambio de potencia del mismo. Se aceptarán desviaciones en los parámetros de apariencia debidamente sustentadas y documentadas por el titular del registro.

3.6. Se excede el límite microbiano según el caso.

4. Estos datos anteriormente expresados deben ser confirmados con Estudios de estabilidad a largo plazo o estantería.
5. El período de validez será asignado por el fabricante y autorizado por la autoridad competente.
6. El período de validez asignado por el fabricante, puede ser ampliado cuando se justifique con la presentación del estudio de estabilidad a largo plazo o estantería de tres lotes de producción, por medio de un dictamen. Sin embargo, no puede ser mayor a 5 años.⁽²⁶⁾

3.4.2. Preformulación de un Producto o Preparado Farmacéutico.

En esta etapa del desarrollo farmacéuticos se comprende el estudio de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de los componentes de la formulación; siendo por lo tanto que se iniciará con el abordaje de las propiedades biofarmacéuticas a través de las propiedades farmacocinéticas de los fármacos para abordar posteriormente los aspectos fisicoquímicos de los activos y excipientes a incluirse en la formulación de la suspensión extemporánea. ⁽²⁶⁾

3.4.2.1. Propiedades farmacocinéticas de los fármacos.

Los requerimientos de dosificación más actuales y específicos para la edad se basan en la influencia de la ontogenia sobre el comportamiento farmacocinética de los fármacos. Los cambios en el desarrollo en la fisiología producen muchos cambios asociados a la edad en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos que culminan en una farmacocinética alterada y sirven como determinantes de los requerimientos de dosis específicas para la edad.

Las lagunas actuales en nuestro conocimiento (la carencia de perfiles completos del desarrollo de los enzimas hepáticos y extra-hepáticos que intervienen en el metabolismo de los fármacos, y cuestiones como la expresión de los transportadores de fármacos que pueden influenciar su aclaramiento o biodisponibilidad) excluyen el uso de fórmulas simples de dosificación y escalas alométricas. Tales métodos pueden tener utilidad clínica potencial en niños mayores de 8 años de edad y en adolescentes, cuya función de órganos y composición corporal se aproximan a los adultos jóvenes, pero tienen un valor limitado en niños menores, que tienen diferencias importantes relacionadas con la edad en la farmacocinética de los fármacos. (10, 14)

Hay diferencias considerables para numerosos fármacos en la dosis y en los intervalos en niños con relación a los adultos. Los esquemas de dosificación específicos para fármacos habituales con diferencias farmacocinéticas dependientes de la edad deben conocerse o consultarse en la bibliografía.

En ausencia de datos farmacocinéticas completos o de directrices bien establecidas, un método de aproximación para la dosis inicial de un lactante sobre la base de la dosis establecida en adultos podría ser corrección según tamaño corporal (peso corporal ideal ajustado a la altura o según su superficie corporal). (10, 14)

3.4.2.1.1. Liberación.

Dentro de este factor se toma en cuenta que constituye el proceso por el que debe sufrir el fármaco para abandonar la forma farmacéutica en la que fue formulado y sea dispuesto en la luz del tracto gastrointestinal para la posterior absorción del fármaco. Según estudios realizados durante estudios de biodisponibilidad, se ha encontrado que la viscosidad del vehículo utilizado para suspender las partículas insolubles tiene un efecto sobre la velocidad de liberación del fármaco y por ende afecta la farmacocinética del mismo.

A pesar de lo anterior se puede esperar que las suspensiones de un fármaco tengan mejor biodisponibilidad si se comparan con formulaciones farmacéuticas en estado sólido. Esto es porque la suspensión ya contiene partículas discretas de droga. ⁽¹⁰⁾

3.4.2.1.2. Absorción.

Es el proceso mediante el cual el fármaco se absorbe en el tracto gastrointestinal, casi siempre, por difusión pasiva; luego de haber sido administrado por vía oral. Un número importante de variables pueden afectar a la velocidad y cuantía de la absorción. Cambios en el pH intraluminal en diferentes segmentos del tracto gastrointestinal afectan de modo directo a su estabilidad y grado de ionización, influenciando a la cantidad relativa disponible para su absorción. Durante el periodo neonatal, el pH gástrico es relativamente elevado (mayor de 4) debido a disminución en la producción ácido-base y al volumen de las secreciones gástricas. ⁽¹⁴⁾

Las propiedades farmacocinéticas que presenta un fármaco posterior a ser absorbido son la distribución, el metabolismo y la eliminación.^(10, 14)

3.4.2.2. Propiedades fisicoquímicas de los componentes del producto farmacéutico.

Toda suspensión debe formularse con dos componentes que son, el o los activos y los excipientes; dentro los excipientes se deberá tomar en cuenta el agente suspensor, preferiblemente en el caso de suspensiones orales los más utilizados son los derivados de la celulosa, principalmente los no iónicos. Esto para evitar cualquiera incompatibilidad de cargas con el activo que pudiese o no ser eléctricamente aniónico o catiónico. (36)

3.4.2.2.1. Principios activos de la suspensión extemporánea a formular.



FIGURA N° 1. Estructura química del principio activo Hidroclorotiazida.

Principio Activo N° 1: HIDROCLOROTIAZIDA.

Es un diurético tiazídico que se presenta como un polvo cristalino, blanco o prácticamente blanco, inodoro o casi inodoro, tiene un ligero sabor amargo; en agua es poco soluble o prácticamente insoluble, es insoluble en cloroformo, éter, y en ácidos minerales diluidos.

Es soluble en 200.0 mL de alcohol, 20.0 mL de acetona, dimetilformamida, N-butilamina y soluciones de hidróxidos alcalinos. En metanol es ligeramente soluble. Funde a 268°C aproximadamente y con descomposición. Su estructura presenta carga negativa. (6, 23)

Es una sustancia fácilmente degradada por la luz en estado puro, por lo que se debe almacenar en recipientes oscuros.

El pKa de este fármaco oscila en un rango entre 7.2 a 9.0, y presenta una permeabilidad baja.

La combinación de tiazidas con otros antihipertensivos aumenta su eficacia. El efecto adverso más común es la hipopotasemia, por lo que deben vigilarse los valores plasmáticos de potasio. Dado que muchos pacientes no alcanzan el objetivo terapéutico con un solo fármaco, si no existen contraindicaciones, debería incluirse un diurético en cualquier pauta terapéutica que asocie fármacos antihipertensivos. (6, 36)

La Hidroclorotiazida se administra por vía oral. El comienzo de la acción diurética se observa a las dos horas, siendo los efectos máximos a las 4 horas, manteniéndose después 6-8 horas más. La absorción intestinal de la Hidroclorotiazida depende de la formulación y de la dosis, pero por regla suele ser del 50-60%.

El fármaco cruza la barrera placentaria pero no la barrera hematoencefálica. La Hidroclorotiazida no se metaboliza siendo eliminada como tal en la orina.

La semi-vida de eliminación es de 2.5 horas en los pacientes con la función renal normal, pero puede aumentar hasta 12-20 horas en pacientes con insuficiencia renal grave (Aclaramiento de creatinina < 10 ml/min). (6, 23, 31, 36)

La dosis habitual es: de 1-4 mg por Kg de peso por día. Para niños menores de 6 meses es de 2-4 mg por Kg de peso por día cada 12 horas (con una dosis máxima de 37.5 mg por Kg de peso por día) y para niños mayores de 6 meses, de 2 mg por Kg de peso por día cada 12 horas (con un máximo de 200 mg/día).

(6, 23, 31)

En el tratamiento del edema, la dosis habitual es de 25-100 mg/día de ser necesario, que se reduce a 25-50 mg/día o a días alternos.

En algunos casos graves, se han aconsejado dosis de hasta 200 mg/día, pero en estos pacientes se prefieren los diuréticos del asa, más potentes. (6, 31, 36)

En el tratamiento de la diabetes insípida nefrótica, se puede utilizar una dosis inicial de hasta 200 mg/día. Una dosis inicial descrita para niños ha sido de 1,2 mg/kg en una sola toma o fraccionada en 2 tomas, Los niños menores de 6 meses pueden necesitar dosis de hasta 3mg/kg/día. (31, 36)

Altas dosis pueden causar marcados cambios en: potasio plasmático (hipokalemia), ácido úrico (hiperuricemia), glucosa y lípidos, con poco efecto sobre el control de la presión sanguínea.

En cuanto a la acción terapéutica como diurético tiazídico, su mecanismo de acción se basa en actuar a nivel de la porción inicial del túbulo contorneado distal donde inhiben el cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ y aumentan la excreción renal de ambos iones. (6, 23, 31, 36)

En menor medida interfiere con la corriente electrolítica en el túbulo proximal e inhibe moderadamente la anhidrasa carbónica. Como consecuencia se produce una excreción moderada de Na^+ (entre 5 y 10%), Cl^- y agua; e incrementa la eliminación de K^+ y Mg^{2+} mientras que reduce la de bicarbonato, Ca^{2+} y ácido úrico.

No modifica el flujo renal pero disminuye la presión de filtrado glomerular, acción que se basa en inhibir la resorción de sodio en el túbulo distal lo que origina incremento de la excreción de sodio y agua y asimismo de potasio, hidrógeno, magnesio, fosfato, calcio y de iones bicarbonato. (6, 36)

En cuanto a su posología es 2 veces al día, para ser administrada junto a las comidas o leche para evitar molestias gastrointestinales.

Sus contraindicaciones son: Hipersensibilidad a Hidroclorotiazida o cualquier componente; sensibilidad cruzada con otros tiazídicos o sulfonamidas; anuria, debido a pertenecer al grupo de los AINES éstas Interaccionan disminuyendo su efecto antihipertensivo, con anfotericina B aumenta la pérdida de potasio.

La Hidroclorotiazida aumenta las reacciones de hipersensibilidad del alopurinol y disminuye la eficacia de fármacos antidiabéticos en el control de la glucemia. Con diazóxido aumenta la hiperglucemia. La colestiramina reduce su absorción.

(6, 23, 31, 36)

Sus reacciones adversas: son Hipotensión, cefalea, vértigo, hipokalemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, náuseas, vómitos, diarrea, debilidad muscular, foto sensibilidad.

La Teratogenicidad es de categoría B.

Y sus presentaciones son Comprimidos de 12,5 mg. Preparado magistral: suspensión 2 mg/mL.

La Hidroclorotiazida no está disponible actualmente en formulación líquida. La suspensión oral líquida es muy sencilla de preparar a partir de la materia prima y se obtiene una formulación muy estable, entre 7 a 70 días a temperatura ambiente, lo que facilita su disposición. (31, 36)

En suspensión es estable en un periodo de 60 días produce una viscosidad con característica de un fluido sesudo plástico, con pH con tendencias alcalinas y presenta bajas tasas de sedimentación. (42)

Son fármacos más recomendados para el tratamiento inicial de la hipertensión arterial por su bajo coste, pero también por su eficacia y tolerabilidad tanto en monoterapia como en combinación.

El uso de tiazidas reduce la incidencia de ictus y de enfermedad coronaria, como han demostrado numerosos ensayos clínicos. (6, 23, 31, 36)

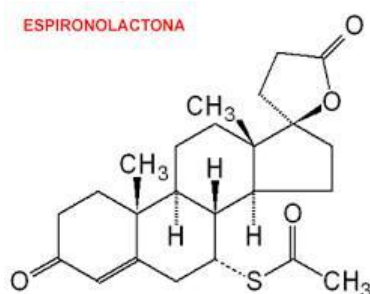


FIGURA N° 2. Estructura química del principio activo Espironolactona.

Principio Activo N° 2: **ESPIRONOLACTONA:**

Es prácticamente insoluble en agua y soluble en alcohol. Es menos estable en condiciones alcalinas con una estabilidad máxima a pH 4,5. Espironolactona preparado extemporáneamente líquidos orales parecen ser estables durante al menos 30 días y por lo general tienen un pH final en el rango de 3.5 a 6.5. (6, 23, 31, 36)

La Espironolactona tiene un sabor desagradable, amargo que puede ser difícil de enmascarar.

Suspensiones compuestas son a menudo muy susceptibles a la sedimentación y apelmazamiento y pueden ser difíciles de volver a suspender, lo que lleva a una dosificación errática. (9)

Dada la presencia de un anillo lactónico, esta presenta resonancia electrónica que afecta los sitios de disociación de forma tal que presentan valores de pKa menores a cero; este efecto permite un equilibrio de ionización de la molécula con efecto positivo en la concentración de su estado no disociado.

Presenta el inconveniente de ser fácilmente hidrolizado, principalmente en el medio alcalino. (31, 36)

Es un fármaco que no está disponible en forma farmacéutica líquida, por lo que para su uso común en neonatos y niños, debe formularse extemporáneamente para ser administrada.

Las formulaciones estudiadas son suspensiones estables de 28 días a 3 meses, dependiendo de la formulación.

Se debe tomar en cuenta que el tratamiento debe iniciarse a dosis bajas, para evitar descensos bruscos de la presión arterial, aun mas está comprometido el sistema respiratorio. (23)

En cuanto a su acción terapéutica es un diurético ahorrador de potasio comúnmente utilizado en niños. Es un antagonista de la aldosterona y aumenta la retención de potasio y la excreción de sodio y agua en el tubo distal. (6, 23)

Dado su mecanismo de acción, compite con la aldosterona por los sitios receptores en los túbulos renales distales, aumentando la excreción de cloruro de sodio y agua y conservando a la vez iones de potasio de las e hidrógeno; también bloquea el efecto de la aldosterona en el músculo liso arteriolas.

Es un diurético indicado a pacientes edematosos (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática y síndrome nefrótico). Además se prescribe como coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión, para el diagnóstico y

tratamiento en el corto y largo plazo del hiperaldosteronismo primario e hipokalemia, prevención y tratamiento de la hipopotasemia. (6)

Puede combinarse con otros diuréticos para reducir la pérdida urinaria de potasio.

La dosis por vía Oral es en el caso de neonatos como Diurético: 1-3 mg por kilogramos de peso por día o 60 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día en fracciones cada 6 a 24 horas; en casos de diagnóstico de aldosteronismo: 100 a 400 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día en una a dos dosis. (6, 36)

La dosis en adultos varían según sea el caso, en edema, hipertensión, hipokalemia de 25 a 200 mg por día en una a dos fracciones, en diagnóstico de aldosteronismo primario es de 400 mg por día; si se establece un diagnóstico positivo, continuar el tratamiento; 100 a 400 mg por día en una a dos fracciones. En hirsutismo en mujeres es de 50 mg a 200 mg por día en una a dos fracciones. (6, 23)

Las dosis de Espironolactona a nivel magistral son: Neonatos: 0,5-1 mg por kilogramos de peso cada 8 horas. Niños: 1-3 mg por kilogramos de peso por día, en una única dosis o repartido en 2-4 dosis.

Dosis máxima de 200 mg al día. La dosis debe ser reducida a 1-2 mg por kilogramos de peso para mantenimiento o cuando se asocie a otros diuréticos.

En cuanto a la estabilidad en la administración, esta se puede administrar con alimentos. (6, 23)

Dentro de sus contraindicaciones se encuentran: Hipersensibilidad a la droga, insuficiencia renal, anuria. Hay que tomar en cuenta que un niño tratado con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de

los receptores II de la angiotensina puede causar una grave hiperkalemia. No utilizar en caso de alergia a sulfamidas. (31, 36)

La Espironolactona es un esteroide que puede interactuar con antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina, sales de potasio generando un alto riesgo de Hiperkalemia. Debido a que puede ocurrir potenciación de los efectos de las drogas antihipertensivas y de otros diuréticos. Se puede administrar con las comidas. (6, 23)

Dentro de sus reacciones adversas están: Hiperkalemia, hiponatremia, cefalea, anorexia, náuseas, diarrea, vómitos, ginecomastia en varones, disturbios menstruales en mujeres. (6, 23, 31, 36)

Teratogenicidad: Categoría C.

PRESENTACIONES: Comprimidos: 25-100 mg. Preparado magistral: Suspensión: 4 mg/mL.

3.4.2.2.2. Excipientes de la suspensión extemporánea.

3.4.2.2.2.1. Consideraciones respectivas a los excipientes de una formulación.

Aunque se espera que los excipientes sean farmacológicamente inactivos, ciertos pacientes pueden experimentar una variedad de efectos adversos, que van desde hipersensibilidad o reacción alérgica asociada por ejemplo, a un agente colorante en una forma de dosificación oral; al uso de conservantes como el alcohol bencílico formulado en presentaciones farmacéuticas de dosificación intravascular que ha generado casos de hemorragia intracraneal.

Todos los edulcorantes que contienen sacarosa y fructosa pueden causar diarrea osmótica; así como, los sintéticos sorbitol y xilitol.

La lactosa se debe evitar en pacientes que son intolerantes a la lactosa. Uno de los vehículos muy poco utilizados en formulaciones pediátricas es el etanol, el cual es un disolvente que por sus características farmacocinéticas ha sido reemplazado por otros excipientes. (17)

El glicol de propileno se usa comúnmente como disolvente en fármacos orales, tópicos, e inyectables (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, diazepam, lorazepam). Este vehículo es especialmente útil para solubilizar fármacos con solubilidad en agua limitada.

Entre los pacientes a tratar y en los que está contraindicado este vehículo están los pacientes menores de 4 años porque pueden acumular propilenglicol debido a que presentan un metabolismo bajo respecto a este excipiente; y aquellos que reciben fármacos múltiples que contienen este disolvente se encuentran en alto riesgo de desarrollar depresión del sistema nervioso central y hiperosmolalidad.

Algunas de las suspensiones preparadas en el momento, sin el suficiente conservante, pueden plantear riesgos asociados con la contaminación microbiana. (17)

3.4.3. Formulación de un Producto o Preparado Farmacéutico.

3.4.3.1. Forma de dosificación actual en la Farmacoterapia Pediátrica.

Los niños tienen necesidades terapéuticas que posiblemente no pueden ser satisfechas si los medicamentos que representan grandes avances terapéuticos en adultos no son probados y catalogados para uso pediátrico.

En la práctica, una vez que un medicamento está disponible en el mercado para los adultos, se le utiliza en niños fuera de las indicaciones autorizadas.

De este modo, el uso de medicamentos en niños sin aprobación y fuera de las indicaciones autorizadas ha sido una práctica común por décadas, lo cual no ofrece a los niños la misma calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que a los adultos.

En tratamientos de por vida para enfermedades crónicas, la duración total es más larga si comenzó en la infancia. Esto puede exponer al paciente a un riesgo elevado de toxicidad a los fármacos y a sus efectos adversos. (7, 18)

Intentar adaptar presentaciones comerciales disponibles para lograr una dosificación deseada es comúnmente la primera opción para resolver problemas de disponibilidad de fármacos que se comercializan en presentaciones y concentraciones no adecuadas a las características de la población pediátrica.

Muchas veces, la transformación tecnofarmacéutica de medicamentos huérfanos conlleva incluso a los familiares a realizar modificaciones de la forma farmacéutica para adecuar la dosis en países desarrollados donde se educan para darles facultades especializadas y conocimiento técnico en materia de dosificación pediátrica. (7, 18, 15, 20, 24)

El diagrama de necesidades terapéuticas pediátricas (ver Figura N° 3), por ejemplo, es una herramienta diseñada para ser utilizada por farmacéuticos españoles como protocolo de actuación ante el vacío terapéutico generado por medicamentos huérfanos; mismo que se complementa con medidas aplicables que garanticen la existencia de formulaciones pediátricas y que contemplan tres aspectos los cuales son: (20, 24)

1. Adaptar formas farmacéuticas comerciales a las necesidades de dosificación.
2. Elaborar formulaciones magistrales y la que compete a la industria.
3. Promover la disponibilidad de formulaciones pediátricas.

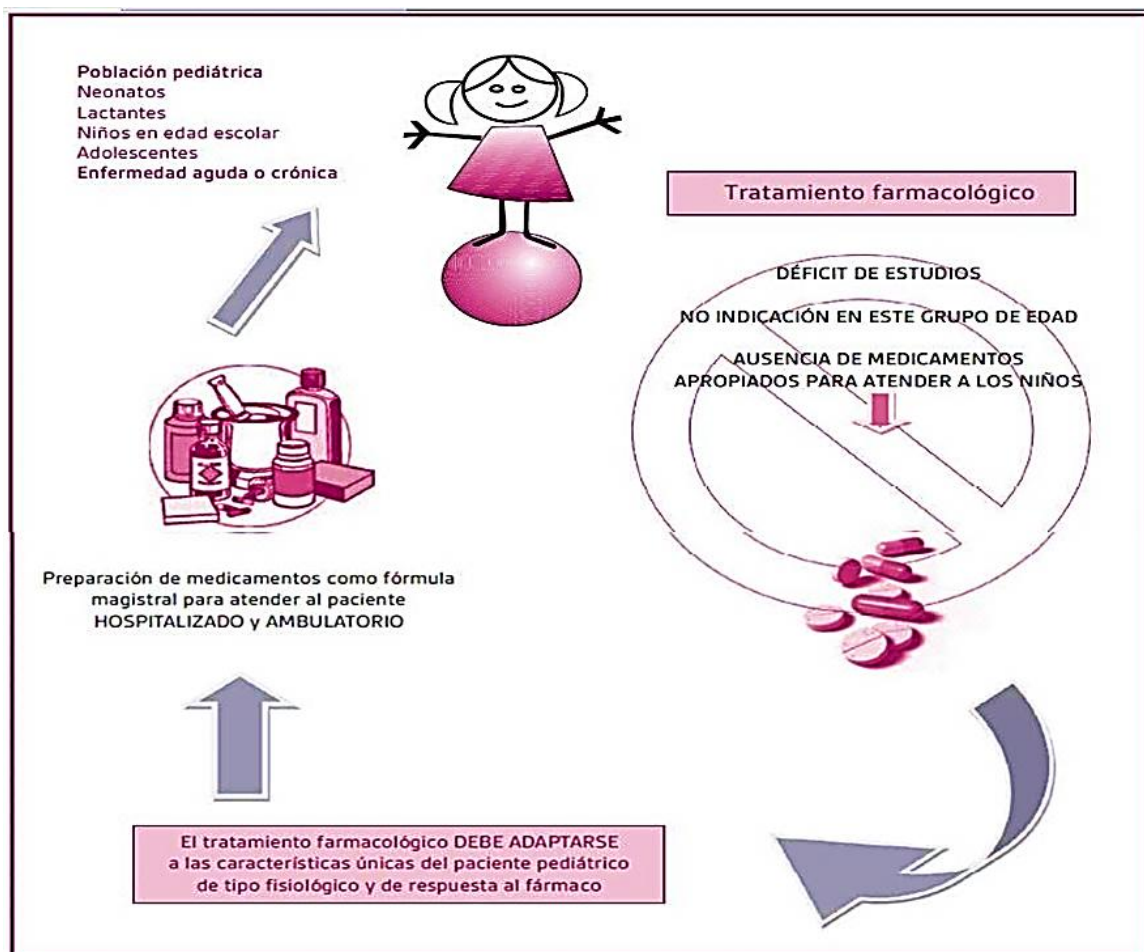


FIGURA N° 3. Diagrama de necesidades terapéuticas pediátricas

En estudios de desarrollo farmacéutico realizados en países como España, se ha demostrado que fármacos no disponibles en presentaciones farmacéuticas en las que son requeridos, como en el caso de las tabletas, pueden transformarse y fraccionarse mediante la utilización de aparatos específicos diseñados para obtener fracciones de medicamentos equivalentes a las dosis idóneas en las que son requeridos; sin embargo, esto no evita que se afecte el margen terapéutico porque en estos casos se asume una distribución del fármaco homogénea, pero no es seguro. (7, 18)

El contar con un listado de fórmulas de preparados oficinales y magistrales permite disponer de datos de indicación, posología, estabilidad y

biodisponibilidad que sirvan de base para nuevas formulaciones. Todo esto supone un factor determinante para la forma farmacéutica y concentración tanto de activos y excipientes seguros para el paciente pediátrico, ya que los componentes utilizados dentro de la fórmula poseen un periodo de caducidad corto y requieren de condiciones especiales de conservación para garantizar su vida útil. Además de que se estima un el tiempo aproximado que se requiere para su elaboración. (7, 18, 15, 20, 24)

3.4.3.2. Requerimientos para la formulación de fármacos en forma de suspensión líquida oral.

1. Estabilidad como sistema fisicoquímico (que no sedimente rápidamente y si lo hace que no se forme una pasta dura sino que sea redispersable con un mínimo de esfuerzo). Al menos debe ser uniforme entre la agitación y la retirada de la dosis.
2. Buena conservación frente a microorganismos.
3. Estabilidad química del principio activo. La velocidad de degradación es función de la cantidad de droga en solución y no de la concentración total.
4. Buena disponibilidad biológica (reproducibile).
5. Presentación aceptable
6. Sabor agradable
7. Viscosidad equilibrada: que retarde la sedimentación pero también que se pueda verter.
8. Tamaño de partícula suspendida constante en el almacenamiento por tiempo prolongado (no debe resultar arenosa). (5, 7, 8)

3.4.3.3. Consideraciones básicas para la formulación extemporánea.

1. Considerar la formulación extemporánea como último recurso.

2. Explorar estrategias alternativas para la preparación y administración de la dosis, especialmente si la preparación de una preparación eficaz y seguro no se puede asegurar.
3. Considerar el uso de una forma de dosificación autorizada como el punto de partida.
4. Pulverizar las tabletas o usar el contenido de las cápsulas con y proceda la suspensión del vehículo en lugar de la preparación de los productos químicos y de ingredientes activos excipientes. Hay muchas formulaciones disponibles con vida útil validado, pero el abastecimiento de agentes de suspensión puede ser difícil y / o costoso.
5. Consultar bibliografía y las guías si están disponibles.
6. Utilizar siempre una formulación validada (es decir, basado en la literatura, estudios de estabilidad y orientaciones). Consultar las últimas guías y / o especialistas nacionales e internacionales centros de información, si es posible.
7. Emplear los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura. Esto implica los procesos puestos en marcha para dar el más alto nivel de seguridad posible que el producto será eficaz y seguro cuando se administra al paciente. Se acepta que pocas unidades podrán ajustarse a los requisitos de una instalación de GMP. Sin embargo, el son posibles y esencial principios de aseguramiento de la calidad en todas las condiciones. Además se da orientación en las reglamentaciones.
8. Explicar la importancia de la resuspensión. Si el fármaco es insoluble, por lo general ser más químicamente estable en una formulación líquida pero la uniformidad de la dosificación puede ser un problema. Se requerirá un agente de suspensión. Compruebe siempre que la preparación acabada resuspende bajo condiciones de uso y explicar la importancia de la resuspensión de los pacientes / cuidadores.

9. Agitar todos los preparativos antes de administrar la dosis. Si el fármaco es soluble generalmente será menos estable en una preparación líquida. Como el banquillo es soluble la inclusión de un agente de suspensión es menos importante. Como excipientes y otros componentes de la formulación pueden afectar a la solubilidad Todas las formulaciones extemporáneas deben estar sacudido antes de la administración como todo el fármaco puede no estar en solución, incluso si es altamente soluble. La única excepción sería si la preparación se hace de droga pura y puede ser la seguridad de que todo el fármaco se encuentra en solución.
10. Precaución en la extrapolación de otras formulaciones. Se debe tener precaución en extrapolar la formulación de un estudio publicado o formulario. Las formulaciones a base de un fármaco puro pueden ser más estables que las formulaciones a base de formas de dosificación sólida y viceversa. Los excipientes de tabletas y cápsulas pueden aumentar o disminuir la estabilidad del fármaco en una preparación líquida oral; sin embargo, cuando se cuenta únicamente con el fármaco en una forma farmacéutica definida y no en forma de materia prima pura se puede formular partiendo de esta. Aunque es importante tener en cuenta que, por ejemplo un fármaco utilizado en forma de sal en un estudio determinado podría presentar resultados diferentes si se realiza otro estudio en el que se utilice otra presentación química del fármaco puesto que esta diferencia puede afectar al mismo fármaco en cuanto a su solubilidad y estabilidad. Excepcionalmente, cuando no hay formulación publicada que está disponible, el farmacéutico deberá:
 - 10.1 Evaluar los riesgos para las diferentes opciones y utilizar el conocimiento y la experiencia para formular un producto.
 - 10.2 Obtener propiedades fisicoquímicas del fármaco si está disponible la solubilidad del fármaco y el perfil de estabilidad de pH pueden ser

útiles cuando se considera el enfoque a la formulación o administración de la dosis. Si es posible, obtener físico-química básica información sobre la droga, especialmente la solubilidad acuosa del fármaco en la concentración esperada en el producto final.

- 10.3 Prueba de las características físicas del paciente antes de su uso formulaciones de tabletas / cápsulas varían en todo el mundo (especialmente con respecto a excipientes contenido) y los ingredientes utilizados en formulaciones también varían. Estas diferencias pueden influir en la eficacia y aceptabilidad de la preparación. Rendimiento básico pruebas deben realizarse antes del uso del paciente, sobre todo en las formulaciones preparadas por primera vez. Esto incluye; facilidad de resuspensión y vertido, grado de apelmazamiento el almacenamiento, la observación del comportamiento físico y características.
11. Considerar el riesgo de crecimiento microbiano. Todas las formulaciones extemporáneas son altamente susceptibles al crecimiento microbiano. Un conservante antimicrobiano se debe incluir a menos que se utilizará el producto final completamente dentro de 2 -3 días y se almacena bajo refrigeración. Los líquidos orales que no son adecuadamente conservado apoyará rápido crecimiento de bacterias y hongos, especialmente en caliente a temperaturas calientes y pueden plantear riesgos para los pacientes, especialmente si inmunosuprime La preparación de los líquidos extemporáneos debe llevarse a cabo en las condiciones que reducir al mínimo la introducción de contaminación microbiana.
12. Usar envases finales apropiados recipientes finales y los cierres deben estar limpias y libres de polvo y otros residuos. Los envases que han sido re-utilizados deben ser lavados a fondo, se aclaró con estéril o agua recién hervida y se seca. (Plástico o ámbar oscuro, por ejemplo, de vidrio) se

deben utilizar generalmente envases ligeros de protección. Además de considerar el uso de una envoltura protectora de luz tal como papel de aluminio en el caso que no se cuente con un envase protector de luz cuando sea requerido.

13. Considerar el uso de almacenamiento. El en uso las condiciones de almacenamiento pueden variar considerablemente de los de un estudio publicado.
14. Recomendar un formulario: Siempre se debe considerar si será posible almacenar y utilizar la preparación en las condiciones óptimas descritas en el estudio, que por lo general son de refrigeración, la protección de la luz y con la mínima posibilidad de contaminación durante el uso. Si estas condiciones no son posibles de forma local se puede suponer que la preparación será menos estable y más susceptible al crecimiento microbiano. Reducir el tiempo de conservación (por ejemplo, de un mes a una semana) de acuerdo con el juicio profesional. Si es posible consultar el asesoramiento de expertos.
15. Considerar las fechas de caducidad y vida útil. La estabilidad química y su potencial para el crecimiento microbiano en condiciones de uso real de los pacientes rara vez probado en estudios publicados. Se recomienda que una fecha de caducidad de un máximo de un mes (o menos si se advierte en el estudio publicado o si conservantes antimicrobianos no pueden estar se utiliza) se aplica a todas las formulaciones extemporáneas. ⁽⁴⁴⁾

3.4.3.4. Tipos de excipientes utilizados la formulación de una suspensión extemporánea.

Las formas farmacéuticas formuladas para pacientes pediátricos se limitan a los líquidos especialmente jarabes y suspensiones, cuando la vía de administración

es oral; además del estudio respectivo de la farmacocinética y farmacodinamia, la cual es muy variable según la edad pediátrica. (6, 45)

La presentación farmacéutica clasificada fisicoquímicamente como suspensión, es una forma farmacéutica líquida de administración oral, que puede ser o no extemporánea; está compuesta por una fase dispersa que comúnmente son los activos insolubles, en una fase dispersante (excipientes) que está compuesta por el vehículo y todas las sustancias solubles en él. (6, 7, 18, 43, 45)

3.4.3.4.1. Excipientes requeridos dentro de la fase dispersante.

- *El agente Suspensor*, es importante ya que es el elemento condicionante del proceso que permite superar la fuerza que ejerce la tensión superficial existente entre las partículas de sólidos y el medio en el que están suspendidos. Permite que las partículas permanezcan distribuidas homogéneamente luego de superar el punto de fluencia (yield stress), que reológicamente es el umbral a superar para lograr una dispersión de la fase dispersa en la fase dispersante. Además es de quien depende lograr la velocidad de sedimentación y de dispersión idónea para el perfil del producto, parámetros que deberán garantizar la reconstitución homogénea de la suspensión para ser administrada y garantice la concentración dosificada. (6, 7, 45)
- *Sustancias de acondicionamiento o correctivos organolépticos*, son importantes para mejorar la percepción del medicamento, entre estos se pueden mencionar: son el edulcorante, saborizante, y colorante teniendo el cuidado de seleccionarlos en dependencia de a quién se le será administrado, la vía de administración y sobre todo la importancia de transformar el producto para cumplir exigencias organolépticas según el desarrollo de las papilas gustativas. Los pacientes neonatos aun no

desarrollan sentido de gusto por lo que en ellos no es crítico acondicionar organolépticamente el producto. (43, 45)

- *Preservantes o conservantes*, su función es inhibir el crecimiento microbiológico al incluirlos se garantiza la calidad microbiológica de las suspensiones como ejemplo de estos se mencionan: los parabenos y las sales sódicas como el benzoato de sodio utilizado en formulaciones pediátricas. Sus selección está condicionada por el riesgo de toxicidad que pueda generar o por su capacidad alergénica, aun mas en pacientes pediátricos por su falta de desarrollo de sus sistema inmunológico. (6, 7)
- *Vehículo*, es el componente que contendrá ya se de forma dispersa o disuelta todo el contenido de la formula por lo que es importante su adecuada selección para garantizar el proceso gel sol gel, aunque universalmente el más utilizado por la industria farmacéutica es el agua purificada. (43, 45)
- Cuando sea necesario se deberá incorporar un agente regulador de la viscosidad y regulador de pH; no deberán ser incompatibles con el o los activos, ni aportar cargas o afectar de forma negativa el proceso gel sol gel.
(6, 7, 18)

3.4.3.4.2. Ejemplos de excipientes aplicados en la preparación de suspensiones extemporáneas orales pediátricas de Hidroclorotiazida y Espironolactona.

Debido al uso de diuréticos en pacientes pediátricos neonatos, la Organización Mundial de la Salud los ha incluido en su formulario de preparaciones

extemporáneas ya que el mantenimiento del balance hidroeléctrico es difícil porque su función renal esta inmadura.

Entidades como la Organización de Farmacia Hospitalaria, La Asociación de Profesionales Independientes de Farmacéuticos Formuladores, Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas, La Representación Europea de Salud, entre otras Entidades proponen formulaciones magistrales en vista de responder al vacío terapéutico generado por los medicamentos huérfanos.

Para citar ejemplos que demuestren la aplicabilidad de lo expuesto anteriormente en cuanto a la existencia de preparados oficinales de medicamentos diuréticos y el uso de diferentes excipientes, necesarios para formular una suspensión extemporánea, se presentan las siguientes formulaciones con sus respectivos procedimientos de preparación: ⁽²⁾

Formulación 1. ^(2, 11)

- Nombre genérico del activo: Hidroclorotiazida.
- Indicación: Como diurético en casos de hipertensión
- Forma farmacéutica: Suspensión
- Concentración: 5 mg/mL
- Estabilidad: 60 días
- Almacenamiento: Refrigerar y proteger de la luz

Fórmula Cualitativa:

| | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg | 20 Tabletas pulverizadas |
| Vehículo de reconstitución | c.s.p. 100 mL |

Proceso de preparación:

1. Triturar tabletas en un mortero y con ayuda de un pistilo para convertirlas en polvos finos.
2. Si es necesario, tomar comprimidos en una pequeña cantidad de vehículo
3. Añadir vehículo en pequeñas cantidades hasta que se forme una pasta suave. Añadir más vehículos a la pasta. Hasta que se forma un líquido.
4. Transferir el contenido a un cilindro graduado.
5. Uso vehículo adicional para enjuagar el medicamento restante del mortero y agregarlo al graduado.
6. Completar hasta el volumen final con vehículo. Agitar moderadamente.
7. Transferencia de suspensión de recipiente final.
8. Rotular el frasco con la respectiva etiqueta. ⁽¹¹⁾

Formulación 2. ^(2, 11)

- Nombre genérico del activo: Espironolactona
- Indicación: edema y ascitis en la cirrosis del hígado, insuficiencia cardíaca congestiva
- Forma farmacéutica: Jarabe
- Concentración: 2,5 mg/mL
- Estabilidad: 60 días
- Almacenamiento: Refrigerar (preferible) o/a temperatura ambiente, conteniéndose en frasco de vidrio de color ámbar.
-

Fórmula Cualitativa:

| | |
|-----------------------------------|-------------------------|
| Tabletas de Espironolactona 25 mg | 4 Tabletas pulverizadas |
| Agua estéril para inyección | 5 mL |
| Jarabe simple | 40 mL |

Proceso de preparación:

1. Triturar tabletas en un mortero y con ayuda de un pistilo para convertirlas en polvos finos.
2. Levigar el polvo con agua estéril para inyección hasta que se forma una pasta suave.
3. Añadir el jarabe simple a la pasta hasta que se forma un líquido y transferir el líquido en el recipiente.
4. Usar jarabe simple adicional para enjuagar el medicamento restante del mortero y verter en el envase.
5. Completar hasta el volumen final, con jarabe simple.
6. Agitar bien la suspensión.
7. Rotular el frasco con la respectiva etiqueta. ⁽¹¹⁾

Formulación 3. ^(2, 11)

Dada la necesidad de la utilización de diuréticos tiazídicos en combinación con ahorradores de potasio, lo que garantiza utilizar concentraciones bajas de fármacos. Se ha hecho necesario la formulación del tiazídico y ahorrador de potasio comúnmente utilizado en neonatología. Un ejemplo de esta formulación es la siguiente:⁽¹¹⁾

Fórmula Magistral:

Suspensión de Espironolactona/Hidroclorotiazida 5 mg/mL.

Unidad de dosificación: Iniciar con dosis de 1 mg/Kg/día, fraccionados en 2 a 3 tomas (máximo 3 mg/Kg/día en menores de 6 meses).

Fórmula Cualitativa:

| | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg | 20 Tabletas pulverizadas |
| Tabletas de Espironolactona 25 mg | 20 Tabletas pulverizadas |
| Vehículo de reconstitución | c.s.p. 100 mL |

Vehículo de reconstitución: Elaborar una mezcla con Metilcelulosa y Jarabe simple en proporción (70:30)

Estabilidad:

Presenta una caducidad de 14 días, al ser almacenada en refrigeración. (2, 11)

3.4.4. Evaluación del preparado farmacéutico para verificación de la calidad.

Los controles en proceso que se realizan a una suspensión, en todo caso pudiéndose extrapolar a una suspensión extemporánea, contempla diferentes pruebas fisicoquímicas para evaluar el desempeño del granel y optimizarlo a fin de cumplir con los atributos establecidos en el perfil del producto.

3.4.4.1. Pruebas de Control en Proceso para la formulación de suspensiones:

- *Volumen de sedimentación*, que es el cociente de la relación del volumen final del sedimento entre el volumen inicial de la suspensión el cual se debe expresar en porcentajes. A mayor valor de este parámetro se concluye que se tiene una mejor suspensión, aunque este valor solo es cualitativo.
- *Facilidad de redispersión del sedimento*, este consiste en colocar la suspensión en una probeta de 100 mL y se rota 360° a una velocidad constante hasta que la base de la probeta no presente sedimento y la

dispersión sea homogénea. El número de rotaciones necesarias para resuspender el sedimento será el resultado.

- *Viscosidad*, la cual es la fuerza necesaria para mover de manera continua una superficie plana sobre otra, en condiciones constantes, cuando el espacio entre ellas está ocupado por el líquido en cuestión. Esta puede ser medida mediante un viscosímetro cuyo torque dependerá del grado de viscosidad de la suspensión.
- Caracterización organoléptica (olor, color, sabor, apariencia física, consistencia homogeneidad).
- Control de tiempo de agitación. ⁽¹⁹⁾

3.4.4.2. Pruebas de Control de Calidad para suspensiones como producto terminado:

El análisis fisicoquímico de formas farmacéuticas orales líquidas cuya clasificación fisicoquímica sea suspensión, no está expresado como tal dentro de las Farmacopeas (Libros Oficiales de Referencia para Análisis Farmacéutico), pero si se pueden encontrar diferentes pruebas de control de calidad en los diferentes apartados descritos entre los Capítulos Generales de las mismas, y entre las que se encuentran:

- Peso específico.
- Densidad
- pH
- Viscosidad.
- Volumen de llenado. ⁽⁴¹⁾

Análisis químico mediante las pruebas de:

- Identificación de los principios activos
- Cuantificación de los activos en la formulación. ⁽⁴¹⁾

La vigencia de usos de las Farmacopeas no está limitada por reglamento; sino más bien, la edición a utilizar puede depender de la factibilidad de la metodología analítica sugerida por la misma, siendo que las ediciones más recientes presentan metodologías sistematizadas a base de equipos modernos y tecnológicos, y es por ello su poco uso a nivel nacional. Actualmente la edición más reciente y en uso es la número 34 que acompaña del formulario Nacional N°29.⁽⁴¹⁾

3.4.5. Transferencia de Documentación.

La Transferencia de tecnología es el proceso por el cual se lleva a cabo la transmisión del saber hacer (know-how), de conocimientos científicos y/o tecnológicos y de tecnología de una organización a otra. Se trata por tanto de un proceso de transmisión de conocimientos científicos y tecnológicos para desarrollar nuevas aplicaciones, por lo que es un factor crítico para el proceso de innovación y la competitividad. ^(11, 30, 35)

Las fuentes de transferencia u orígenes de la tecnología transferida son de muy diverso tipo tales como universidades, centros de investigación, laboratorios, centros tecnológicos, otras empresas. Hay que tener en cuenta que transferir tecnología implica adquirir, ceder, compartir, licenciar, acceder o posicionar conocimiento innovador en el mercado. ^(11, 35)

3.4.5.1. Mecanismos básicos para la transferencia de tecnología.

3.4.5.1.1. Contratos de Transferencia de Tecnología.

Dentro de los Contratos de Transferencia de Tecnología existen diversas modalidades las cuales son: ⁽³⁵⁾

-Contratos de Investigación y Desarrollo.

- Asesoría y Asistencia Científico Tecnológico.
- Elaboración de Informes, Estudios o Dictámenes.
- Servicios Técnicos, Ensayos.
- Formación.
- Comodato (préstamo de equipamientos científicos-tecnológicos). ⁽¹¹⁾

3.4.5.1.2. Proyectos de “Investigación y Desarrollo e Investigación (I+D+I) Colaborativa”.

Se trata de la participación conjunta entre empresas o entre empresas y Universidades o Centros Tecnológicos en proyectos de I+D+I. Normalmente, el proceso de Transferencia viene regulado por las bases de la convocatoria a la que se presenta el proyecto. ⁽¹¹⁾

3.4.5.1.3. SPIN-OFF: Creación de Empresas de Base Tecnológica.

Este mecanismo consiste en la puesta en marcha de un Proyecto Empresarial a partir de un proyecto anterior, bien sea universitario o igualmente empresarial. El proyecto del que nace el "spin-off" se conoce a veces como proyecto matriz. Un ejemplo de proyecto matriz institucionalizado son las incubadoras de empresas.

Una incubadora de empresas es un proyecto o empresa que tiene como objetivo la creación o el desarrollo de pequeñas empresas o microempresas y el apoyo a las mismas en sus primeras etapas de vida. Las incubadoras de empresas son en muchos casos proyectos de iniciativa pública con el objetivo de crear nuevas empresas en una zona geográfica concreta. ⁽¹¹⁾

Las incubadoras suelen dar apoyo a los nuevos empresarios en aspectos tanto de gestión empresarial (plan de negocio, marketing, finanzas, etc.) como en el acceso a instalaciones y recursos a muy bajo precio e incluso de forma gratuita (local, teléfono, etc.). Con este apoyo se pretende disminuir el riesgo inherente a la creación de un nuevo negocio. ⁽¹¹⁾

3.4.5.1.4. Patentes y Modelos De Utilidad.

Son *Títulos de Propiedad* que otorgan el derecho a explotar en exclusiva y en un país determinado una invención, impidiendo a otros explotarla comercialmente. Las patentes tienen una validez de 20 años y los modelos de utilidad de 10. ⁽¹¹⁾

Una invención debe reunir unos *requisitos para poder ser patentable*:

-*Novedad*: Esto significa que no esté comprendida en el Estado de la Técnica.

-*Actividad Inventiva*: Que no pueda deducirse a partir del Estado de la Técnica.

-*Aplicación Industrial*: Que pueda ser fabricado en cualquier industria.

-*Suficiencia en la Descripción*: Que un experto pueda reproducir la invención a partir de la documentación de la patente. ⁽¹¹⁾

3.4.5.2. Requisitos para considerar patentable formulaciones farmacéuticas.

Los componentes de una formulación deben estar contenidos en una fórmula maestra en términos cuali y cuantitativos. Además *La Fórmula Maestra* debe incluir:

– El nombre y código del producto correspondiente a su especificación.

- Una descripción de la forma farmacéutica, concentración del principio activo y tamaño del lote.
- Fórmula cuali-cuantitativa expresada en unidades del sistema internacional, de las materias primas a emplearse, (debe hacer mención de cualquier sustancia que pueda desaparecer durante el proceso), usando el nombre y código que es exclusivo para cada material.
- Una lista de material de empaque primario y secundario a emplearse, indicando la cantidad de cada uno, usando el nombre y código que es exclusivo para cada material.
- Una indicación del rendimiento esperado con los límites de aceptabilidad y de los rendimientos intermedios pertinentes, en los casos que corresponda.
- Indicación del área y de los principales equipos a ser empleados.
- Instrucciones detalladas de los pasos a seguir en el proceso de producción.
- Instrucciones referentes a los controles durante el proceso, con sus límites.
- Cuando fuere necesario, instrucciones para el almacenamiento de los productos, incluyendo el contenedor, el etiquetado y cualesquiera otras condiciones de almacenamiento.
- Precauciones especiales que deben tomarse en cuenta.
- Nombre, firma y fecha de las personas responsables de aprobar la fórmula maestra. ⁽¹¹⁾

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLÓGICO

4.0 DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. TIPO DE ESTUDIO.

Experimental, ya que tuvo como base ensayos de formulaciones de suspensiones realizadas en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, siguiendo la metodología previamente optimizada y con la que se logró cumplir con la “Calidad por Diseño”.

El resultado generado fue la Fórmula Cualitativa que cumplió con el “Perfil del Producto”, específico para la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL, la cual se preparó a partir de tabletas de estos medicamentos.

Campo, debido a la necesidad de recolectar información referente a la administración, dosis y demanda de los medicamentos en estudio. Además, para conocer la metodología tecnofarmacéutica utilizada en farmacia para preparar las unidades de dosis solicitadas.

4.2. INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Se inició mediante un estudio dirigido con el fin de recolectar información en materia de desarrollo farmacéutico, farmacoterapia, farmacología y patologías pediátricas; se realizaron visitas en las siguientes bibliotecas:

- Dr. Benjamín Orozco. (Facultad de Química y Farmacia)
- Central de la Universidad de El Salvador
- Internet

4.3. INVESTIGACIÓN DE CAMPO.

Se visitaron los centros asistenciales de salud pública “Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom”, (HNNBB), y “Hospital Nacional de la Mujer Dra. María Isabel Rodríguez”, (HNM); así como la Dirección de Tecnologías Sanitarias (DIRTEC´S) del MINSAL, donde se entrevistó a los siguientes profesionales:

- Jefe Unidad de Medicina Interna del HNNBB; quien resaltó la información correspondiente a la dosis de Hidroclorotiazida y Espironolactona que le es prescrita a los pacientes pediátricos ingresados en el área y que presentan patologías como hidrocefalia, displasia broncopulmonar, entre otras.
- Jefe de Farmacia del HNM quien detalló que los medicamentos huérfanos como Hidroclorotiazida y Espironolactona genera demanda en su administración por parte de pacientes neonatos y que por no contar con una forma farmacéutica idónea para su administración recurren a la farmacia magistral; y que estos fármacos son de prioridad 1 en pacientes que los requieren.
- Profesional Químico Farmacéutica en turno en el área de preparaciones magistrales (HNM). Comentó que el manual de Procedimientos de Buenas Prácticas de Preparaciones Magistrales en el que se ha integrado la transformación tecno farmacéutica de las tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg está en creación, y se preparan mediante pulverización y fraccionamiento de estas según la dosis a administrar. Además externó su satisfacción de crear una formulación idónea para administrar los fármacos Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg en pacientes neonatos puesto que esto garantizaría la reproducibilidad y seguridad en la dosis.

- Luego que se confirmó que sí existe la necesidad de formular una suspensión de Hidroclorotiazida y Espironolactona de 5 mg/mL apto para ser administrado en pacientes pediátricos, principalmente neonatos se procedió a solicitar y programar una entrevista con el Jefe de la DIRTEC´S, se le explicaron los objetivos del trabajo, así como su finalidad en general la cual es garantizar la reproducibilidad, calidad y seguridad de la dosis de Hidroclorotiazida y Espironolactona en pacientes pediátricos, principalmente neonatos que requieran de su administración en casos de hidrocefalia o displasia broncopulmonar quien luego de analizar los beneficios del proyecto ante la problemática de administración de los medicamentos huérfanos Espironolactona 100 mg e Hidroclorotiazida 25 mg en pacientes pediátricos y neonatos a nivel de la red de establecimientos de salud del MINSAL, accedió a colaborar para llevar a cabo nuestro trabajo de graduación.

- Colaboradora Técnico de la DIRTEC´S. Manifestó la necesidad de formular formas farmacéuticas idóneas para la administración de algunos medicamentos que han sido declarados huérfanos por la entidad, entre estos la Espironolactona 100 mg e Hidroclorotiazida 25 mg. Además fue nuestra asesora delegada por la DIRTEC´S en cuanto a los diferentes trámites administrativos que se llevaron a cabo y que estuvieron relacionados a permisos y solicitudes de materias primas (tabletas de Espironolactona e Hidroclorotiazida) presentadas ante el MINSAL.

Con la aprobación del anteproyecto presentado ante el MINSAL, representado por la DIRTEC´S, se elaboró y firmó un acuerdo de cooperación por medio del cual como partes se adquirieron compromisos según sea su actividad. Antes de iniciar con la etapa experimental se realizó una solicitud escrita de tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg ante la DIRTEC´S. Las

tabletas provistas fueron de licitación MINSAL provenientes de Laboratorios López y Laboratorios PAHILL respectivamente.

4.4. PARTE EXPERIMENTAL.

EL DESARROLLO FARMACÉUTICO DE “CALIDAD POR DISEÑO”

Se inició redefiniendo las especificaciones contenidas en el “Perfil del Producto”, y por tanto también la formulación de la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg Espironolactona 100 mg, manteniendo la base en la “Calidad por Diseño”.

Lo anterior, fue indispensable luego de conocer la farmacoterapia de los fármacos Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg a nivel de pacientes pediátricos que presentan retención de líquidos en el organismo, signo evidente de enfermedades como la Hidrocefalia, Displasia Broncopulmonar, y Cardiopatías Congénitas. También posterior a constatar la necesidad de formular un preparado con forma farmacéutica idónea para paciente pediátricos y neonatos.

4.4.1. Diseño del "Perfil del Producto".

Se definió un nuevo “Perfil del Producto” donde se analizaron las siguientes especificaciones resultantes de la investigación de campo que se llevó a cabo:

- Concentración dosis-respuesta de cada uno de los activos (0.75 mg a 1.50 mg dosis de Hidroclorotiazida/Espironolactona) la cual se determinó luego de la entrevista realizada a la Jefe de Farmacia del Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”.

- Operaciones tecnofarmacéuticas que se han empleado para la transformación de las tabletas, es decir, su pulverización y fraccionamiento.
- Factibilidad para reproducir la preparación del producto diseñado, es decir, se conoció que en Hospital Nacional de la Mujer “María Isabel Rodríguez” (HNM) el departamento de Farmacia cuenta físicamente con un área de preparados magistrales que cuenta con equipos y materiales de laboratorio acorde a las operaciones tecno farmacéuticas que allí se realizan.
- Existencia de marcas comerciales, se diseñó un vehículo de reconstitución de la suspensión, que sea aplicable a diferentes marcas comerciales, debido que las licitaciones son con diferentes proveedores.
- Idoneidad del diseño versus las características de la población a la que se dirigió la investigación. El enfoque de la formulación fue para responder la necesidad de una forma farmacéutica líquida oral a pacientes pediátricos y neonatos que fuese dosificable en el menor volumen posible.
- Presentación de las materias primas de los activos, que luego de realizar los trámites administrativos pertinentes se definieron en forma de tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg; y que fueron proporcionados por la DIRTEC´S.

El “Perfil del Producto” que se redefinió luego de tomar en cuenta lo expresado anteriormente, además, de haber tomado en cuentas las diferentes variables de las que depende su posterior reproducción dentro del Hospital Nacional de la Mujer “María Isabel Rodríguez” y del Hospital Nacional de Niños “Benjamín Bloom”; este se presenta en el Cuadro N° 1.

CUADRO N° 1. Diseño del "Perfil del Producto": Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL (Pediátrica).

| Descripción General del Producto | | | |
|--|--|--|---|
| SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL (PEDIÁTRICA) | | | |
| Forma Farmacéutica: Suspensión | Empaque primario: Frasco de vidrio 30 mL transparente o ámbar | Dosis: mL. Según prescripción médica, tomando en cuenta su concentración. | |
| Vía de administración: Oral para ingerir. | Forma de dosificación: Jeringa graduada de capacidad según volumen a administrar | | |
| Diseño del "Perfil del Producto": | | | |
| SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL (PEDIÁTRICA) | | | |
| Atributos de Medicamentos Líquidos | | | |
| Atributo | Característica | Unidad en Sistema Internacional | Datos idóneos que deberá presentar la fórmula (Límites de aceptación) |
| Apariencia | Color (Homogeneidad) | --- | De blanco a amarillo claro |
| | Olor | --- | Inodora |
| | Sabor | --- | Agradable |
| | Brillo | --- | Sin brillo |
| | Trasparencia | --- | Sin transparencia |
| | Partículas Extrañas | --- | Sin partículas extrañas |
| | Homogeneidad de dispersión de partículas | --- | Sistema heterogéneo bifásico con distribución homogénea |
| | Fluidez | --- | Moderada o media |
| Consistencia | Viscosidad | cP | A documentar |
| pH | | --- | 4-5 |
| Densidad | --- | g/cm ³ | A documentar |
| Comportamiento de fase dispersa en fase dispersante | Tiempo de sedimentación | cm ³ /hora(día) | A documentar |
| | Dispersabilidad | --- | Fácilmente dispersable |
| Límites de aceptación del contenido químico | Porcentaje sobre lo rotulado | % | 85 a 115 |

4.4.2. Preformulación.

Se inició con una revisión bibliográfica de los siguientes parámetros fisicoquímicos de análisis: solubilidad, pH y valores de pKa de los activos.

Posteriormente se investigaron y corroboraron, mediante ensayos experimentales, las propiedades fisicoquímicas que afectaron directamente el cumplimiento de las especificaciones descritas en el “Perfil del Producto” son solubilidad, pH, y consistencia.

Se inició con “Pruebas desolubilidad individuales” para cada uno de los activos correspondientes, tanto en solventes probables en un futuro análisis fisicoquímico como en los posibles vehículos del cuerpo 2 (vehículo de reconstitución) (**ver resultados de ensayos iniciales intermedios y finales descritos en 5.0 RESULTADOS**).

Con los resultados de ensayos de las pruebas de solubilidad, se definió posteriormente, la compatibilidad, estabilidad y solubilidad de la Hidroclorotiazida y Espironolactona en el solvente y vehículo seleccionado. A la vez, se definió el rango de pH idóneo para el “Perfil del Producto”, el cuál fue compatible con la estabilidad de ambos activos dentro del preparado final. El procedimiento utilizado durante las respectivas pruebas de solubilidad fue el siguiente:

- **Procedimiento General para la Determinación de la Solubilidad de los activos Hidroclorotiazida y Espironolactona en diferentes sustancias de prueba:**
 1. Pesar, en un tubo de ensayo limpio y seco, 10 mg del sólido (materia prima estandarizada) al cual se le está determinando la solubilidad, haciendo uso de una balanza semianalítica.

2. Incorporar una gota del solvente seleccionado al tubo de ensayo que contiene el sólido. Reportar el peso de la gota de sustancia incorporada. (Ver Tabla N° 1, N° 2, N° 3 y N°4)
3. Agitar mecánicamente, y de forma moderada, el tubo de ensayo que contiene la mezcla; de no lograr solubilizar completamente el sólido; proseguir y,
4. Agitar la mezcla formada durante cinco minutos, con la ayuda de un sonicador. Al observar solubilidad completa reportar, peso total de la sustancia incorporada y tipo de solubilidad resultante.
5. De no observar solubilidad completa adicionar 2 gotas más del solvente; documentar el peso de la sustancia incorporada.
6. Agitar durante cinco minutos la mezcla formada, haciendo uso de un sonicador. Al observar solubilidad completa reportar, peso total de la sustancia solubilizante incorporada y tipo de solubilidad resultante.
7. De no observar solubilidad completa adicionar 5 gotas más del solvente, documentando el peso de la sustancia incorporada.
8. Agitar la mezcla formada durante cinco minutos, con la ayuda de un sonicador. De observar solubilidad completa reportar, peso total de la sustancia solubilizante incorporada y tipo de solubilidad resultante.
9. Si no se logra obtener una solubilidad completa, incorporar 10 gotas más del solvente sobre la mezcla que no se ha logrado disolver. Reportando siempre el peso de la sustancia añadida.
10. Agitar durante cinco minutos la mezcla formada, haciendo uso de un sonicador. Al lograr solubilidad completa reportar, peso total de la sustancia solubilizante incorporada y tipo de solubilidad resultante. *De ser necesario repetir la operación 9 y 10 sólo una vez más.*
11. Si no hay solubilidad completa del activo, continuar e incorporar 20 gotas más de la sustancia de prueba sobre la mezcla que no se ha logrado disolver.

12. Agitar la mezcla formada durante 10 minutos, con la ayuda de un sonicador, y observar. De observarse solubilidad completa reportar, peso y tipo de solubilidad resultante. *De ser necesario repetir la operación 11 una vez más.*

Posteriormente a la prueba de solubilidad para cada uno de los fármacos (Ver Tabla N° 1, N° 2, N° 3 y N°4), se determinó experimentalmente el pH respectivo a cada uno de ellos, haciendo uso del pHmetro (Ver Tabla N° 5). Los valores de pH obtenidos fueron comparados con el comportamiento de la estabilidad de cada activo en las diferentes sustancias utilizadas para la prueba de solubilidad, para así de esta forma poder determinar un rango de pH idóneo para la formulación. Se aclara que los activos se analizaron a partir de materia prima estandarizada, proporcionada por el MINSAL.

Seguidamente al análisis de los datos anteriores, el proceso de fabricación propuesto para la elaboración de la suspensión extemporánea ya que se parte de polvos previamente fraccionados y pulverizados se redefinió y adaptó, con el fin de cumplir con el “Perfil del Producto” rediseñado.

4.4.3. Formulación.

4.4.3.1. Metodología para la formulación de la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL para pacientes pediátricos.

Los ensayos experimentales se dividieron en tres momentos:

Los ensayos iniciales; partieron con la preparación de 30 mL de suspensiones extemporáneas de Hidroclorotiazida/Espironolactona a una concentración de 10

mg/mL, basadas en la formula cuali-cuantitativa propuesta previamente, y solo se prepararon con tabletas provenientes del MINSAL.

Los ensayos intermedios (dos etapas); durante la primera etapa de estos ensayos (formulados a 30 mL), se retomaron las formulaciones correspondientes a los ensayos iniciales seleccionados, esto para comenzar a optimizar las características organolépticas de las respectivas formulas cuali-cuantitativas utilizando los correctivos organolépticos de sabor y olor.

Para optimizar la percepción gustativa amarga de las suspensiones extemporáneas de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 10 mg/mL de los ensayos iniciales (Ver Tabla N° 6), se procedió a la incorporación de materia prima edulcorante (Stevia) en combinación con materia prima saborizante de prueba (esencia de menta, esencia de canela, esencia de cereza y esencia de naranja) a través de ensayos individuales y por separado para cada esencia.

Para llevar a cabo los ensayos intermedios, primero se procedió a formular cuatro fracciones de cada una de las cuatro formulaciones iniciales. Luego a cada fracción se le incorporó, de forma simultánea, el edulcorante de prueba y sólo una de las esencias de prueba, con el objetivo de comprobar la eficiencia de cada una de las esencias para enmascarar el sabor amargo de los activos. (Ver Figura N° 5). Lo anterior permitió la preselección de mezclas edulcorante – saborizante que fueron utilizadas en los ensayos posteriores.

La segunda etapa (formulaciones a 100 mL), se desarrolló para determinar el tipo y concentración de los correctivos organolépticos (sabor-olor) que permitieron, en los siguientes ensayos, cumplir con las características organolépticas establecidas en el “Perfil del Producto”.

Paralelo a la selección de los correctivos organolépticos, idóneos para la formulación, también se fue optimizando el proceso de fabricación de la suspensión.

Los ensayos finales (o escalados a 100 mL) de la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona se formularon utilizando el proceso de fabricación ya optimizado y con todas las materias primas definidas, mismas que fueron seleccionadas mediante los ensayos previos.

En esta etapa del proceso experimental se concluyó, luego de un análisis técnico farmacéutico de las características físicas de los ensayos iniciales e intermedios, disminuir la concentración de los activos contenidos en la suspensión, de 10 mg/mL a 5 mg/mL.

El cambio fue porque la primera concentración generó suspensiones con una viscosidad mayor a la correspondiente de una suspensión; además, dentro de estos preparados se evidenció la presencia de grumos que generaron fluidez casi nula. A la vez, el sabor fue un factor que se mejoró al disminuir la concentración de los activos, y siendo este un atributo crítico del “Perfil del Producto”, finalmente se seleccionó la concentración 5 mg/mL.

4.4.3.2. Cálculos utilizados en la formulación de una suspensión extemporánea pediátrica de Hidroclorotiazida y Espironolactona 5 mg/mL, a partir de tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg.

- **Concentración final de la “SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA”:**
Hidroclorotiazida 5 mg/mL; Espironolactona 5 mg/mL
- **Volumen a preparar:** 100 mL.

Dado que se partió de tabletas a una concentración establecida del correspondiente activo, se estableció lo siguiente:

- **Concentración de tabletas 1:** Hidroclorotiazida 25 mg
- **Concentración de tabletas 2:** Espironolactona 100 mg

Primero se calculó la cantidad de mg necesarios, tanto de Hidroclorotiazida como Espironolactona, para elaborar la suspensión extemporánea pediátrica a una concentración de 10 mg/mL; sin embargo, estos mismos cálculos se repitieron para preparar las mismas fórmulas cuali-cuantitativa optimizadas a 5 mg/mL para ambos fármacos, y que son los que se muestran a continuación:

- **Fármaco 1: Hidroclorotiazida**

5 mg de Hidroclorotiazida _____ 1 mL de suspensión

X mg de Hidroclorotiazida _____ 100 mL de suspensión

$$X = \frac{\left(\begin{array}{l} \text{Hidroclorotiazida} \\ \text{tableta 5 mg} \end{array} \right) (100 \text{ mL de suspensión})}{1 \text{ mL de suspensión}} = 500 \text{ mg de Hidroclorotiazida para 100 mL.}$$

- **Fármaco 2: Espironolactona**

5 mg de Hidroclorotiazida _____ 1 mL de suspensión

X mg de Espironolactona _____ 100 mL de suspensión

$$X = \frac{\left(\begin{array}{l} \text{Espironolactona} \\ \text{tableta 5 mg} \end{array} \right) (100 \text{ mL de suspensión})}{1 \text{ mL de suspensión}} = 500 \text{ mg de Espironolactona para 100 mL}$$

Después de cuantificar la cantidad que se requirió de cada activo, se procedió a calcular la cantidad de tabletas tanto de Hidroclorotiazida 25 mg equivalente a 500 mg, como de Espironolactona 100 mg equivalente a 500 mg; necesarios para la preparación de la suspensión extemporánea, tal como sigue:

– **Fármaco 1: Hidroclorotiazida**

25 mg de Hidroclorotiazida _____ 1 tableta de Hidroclorotiazida

500 mg de Hidroclorotiazida _____ X tabletas de Hidroclorotiazida

$$X = \frac{\left(\begin{array}{c} 500 \text{ mg de} \\ \text{Hidroclorotiazida} \end{array} \right) \left(\begin{array}{c} 1 \text{ tableta de} \\ \text{Hidroclorotiazida} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{c} 25 \text{ mg de} \\ \text{Hidroclorotiazida} \end{array} \right)} = 20 \text{ tabletas de Hidroclorotiazida}$$

– **Fármaco 2: Espironolactona**

100 mg de Espironolactona _____ 1 tableta de Espironolactona

500 mg de Espironolactona _____ X tableta de Espironolactona

$$X = \frac{\left(\begin{array}{c} 500 \text{ mg de} \\ \text{Espironolactona} \end{array} \right) \left(\begin{array}{c} 1 \text{ tableta de} \\ \text{Espironolactona} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{c} 100 \text{ mg de} \\ \text{Espironolactona} \end{array} \right)} = 5 \text{ tabletas de Espironolactona}$$

4.4.3.3. Desarrollo del Proceso de Manufactura.

Antes de escribir la metodología de formulación utilizada se definió que, paralelo al desarrollo de las sub-etapas: inicial, intermedio y final o de

formulación a escala; se desarrollasen las evaluaciones de los diferentes ensayos experimentales, puesto que el diseño metodológico se elaboró bajo la finalidad que cada etapa posterior fuese permitiendo la optimización de los ensayos previos, lo cual se cumplió.

En las etapas intermedia y final se formularon suspensiones utilizando de forma simultánea dos vehículos de preparación (seleccionados en base a las pruebas de solubilidad de los activos), los cuales son: Solución de Dextrosa 5% y Sorbitol 70% calidad materia prima, tanto para las suspensiones que se elaboraron utilizando tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg provenientes del MINSAL como las que se obtuvieron de la venta comercial en farmacias.

Cabe destacar que estas fueron pruebas anexas, que aunque no se contemplan dentro de los objetivos del estudio, permitieron conocer el comportamiento del vehículo de reconstitución formulado al ser utilizado para preparar suspensiones extemporáneas con tabletas que presentan diferentes excipientes.

Los formatos de los documentos utilizados para registrar los resultados de los ensayos farmacéuticos de la suspensión extemporánea (pediátrica) de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL se crearon como una adaptación a los propuestos en los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano, Desarrollo por “Calidad por Diseño” (ICHQ8).

Después de cuantificar la cantidad de tabletas necesarias para preparar cada formulación inicial a una concentración de 10 mg/mL (que luego se disminuyó a 5 mg/mL en las formulaciones finales), correspondiente a cada uno de los principios activos (fármaco 1 y fármaco 2), se procedió a la elaboración de

diferentes ensayos utilizando los materiales, equipos y el proceso de fabricación que se describen a continuación. (Ver Cuadro N° 2 y Proceso general de fabricación para una suspensión de suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL presentado a continuación).

CUADRO N° 2. Materiales y equipos utilizados en los ensayos de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL.

| Material y Equipo utilizados en la preparación de la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona | | |
|---|---|---|
| Cantidad | Material o Equipo | Capacidad |
| 4 | Agitadores de vidrio | Pequeños |
| 2 | Vaso de precipitado | 50 mL |
| 4 | Vaso de precipitado | 100 mL |
| 4 | Vaso de precipitado | 250 mL |
| 6 | Probeta de vidrio | 100 mL |
| 1 | Termómetro | 0-150 °C |
| 1 | Balanza semianalítica y/o granataria | 300 g |
| 100 | Papel glasin o bolsas plásticas ½ libra. O 1 libra. | --- |
| 1 | Tamiz plástico | Pequeño |
| 5 | Balón volumétrico | 50 mL |
| 1 | Viscosímetro con todos los accesorios | HV (Marca Brookfield Dv-1 Primer) |
| 1 | pHmetro con todos sus accesorios | ACCUMET AB150 (Marca Fisher Scientific) |
| 2 | Probeta de vidrio | 25 mL |
| 2 | Mortero y pistilo de porcelana | Mediano |

Proceso General de Fabricación para una Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL.

1. Realizar limpieza y sanitización del área de preparación.
2. Realizar lavado de cristalería.

3. Elaborar cuerpo 1: (Principios activos a reconstituir)

- 3.1. Pulverizar con la ayuda del mortero y pistilo 20 tabletas Hidroclorotiazida 25 mg, hasta obtener un polvo fino.
- 3.2. Pulverizar 5 tabletas Espironolactona 100 mg en el mismo mortero que contiene el polvo de tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg, hasta obtener un polvo fino.
- 3.3. Realizar controles en proceso a los activos a reconstituir.
 - 3.3.1. Tamaño de partícula del polvo
 - a) Observar el tamaño de las partículas del polvo obtenido mediante simple percepción.
 - b) El tamaño de partículas deberán ser de forma tal que constituyan un polvo fino.
- 3.4. Si la suspensión extemporánea no se reconstituirá el mismo día de la preparación del vehículo, guardar el polvo en una bolsa plástica, etiquetarla y almacenarla en un lugar seco y a temperatura no mayor a 35 °C.

4. Elaborar el cuerpo 2 (vehículo de reconstitución):

- 4.1. Pesar en balanza semianalítica las siguientes materias primas a utilizar:
 - Vehículo (sorbitol 70% o dextrosa al 5%)
 - Agente Suspensor
 - Preservante

- Edulcorante
- Saborizante
- Regulador de pH

4.2. Calibrar un vaso de precipitado de capacidad de 250 mL, con 100 mL de agua purificada.

4.3. Adicionar al vaso de precipitado calibrado el sorbitol 70% o dextrosa al 5% pesado.

4.4. Incorporar el agente Preservante al vaso de precipitado calibrado y que contiene el vehículo, dejar reposar por 5 minutos y luego agitar mecánicamente hasta disolver el sólido.

4.5. Incorporar a la mezcla con agitación constante el regulador de pH pesado.

4.6. Agregar a la mezcla anterior el agente edulcorante pesado y agitar hasta disolver.

4.7. Acondicionar a la mezcla obtenida con el correctivo de olor y sabor pesado.

4.8. Incorporar a la mezcla anterior el agente viscosante mediante tamización. Dejar reposar por 12 horas.

4.9. Agitar mecánicamente la mezcla hasta lograr hinchamiento del agente viscosante. De ser necesario reposar la mezcla hasta no observar grumos.

4.10. Homogenizar la mezcla mediante agitación mecánica, para simplificar los requerimientos de la operación farmacotécnica.

5. Preparación de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL.

5.1. Incorporar lentamente y poco a poco el Cuerpo 2 al mortero que contiene el Cuerpo 1.

- 5.2. Formar un núcleo entre el Cuerpo 2 sobre el Cuerpo 1 mediante movimientos rotatorios para lograr la humectación y formar el núcleo.
- 5.3. Verificar la distribución homogénea y la incorporación del Cuerpo 1 en el Cuerpo 2.
- 5.4. Transferir y rotular la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 5 mg/mL a un frasco vidrio ámbar de capacidad de 120 mL.
- 5.5. Almacenar la suspensión extemporánea preparada, de forma tal que cumpla con el perfil del producto.

4.4.4. Evaluación de los ensayos experimentales para cumplimiento del “Perfil del Producto”.

En cada sub-etapa se evaluaron parámetros físicos y organolépticos previamente determinados según los objetivos que se contemplaron en los respectivos ensayos que se llevaron a cabo.

Con los resultados de las evaluaciones de las formulas preparadas se fueron decidiendo los cambios a realizar para las siguientes formulaciones, con el fin de optimizar la formula cuali-cuantitativa y el proceso de fabricación hasta que se obtuvo la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL que cumplió con el “Perfil del Producto”.

El análisis organoléptico y fisicoquímico se realizó mediante pruebas no Farmacopéicas las cuales son: Caracterización organoléptica (olor, color, sabor, apariencia física, homogeneidad); Opacidad (que se realizó siguiendo el procedimiento de la prueba de Transparencia); Partículas extrañas y Homogeneidad de dispersión de las partículas.

Todos los procedimientos que se establecen a continuación, y que se establecen como pruebas realizadas específicamente a las formulas escaladas a 100 mL, se encontraron especificadas en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América N° 34 Formulario Nacional 29.

- Densidad. (Peso específico, según el apartado 841 de la USP 30 NF 25)
- pH, según el apartado 791 de la USP 34 NF 29.
- Viscosidad, según el apartado 911 de la USP 34 NF 29.

Al definir las Formulas Maestras que cumplieron con el “Perfil del Producto” se procedió a determinar el comportamiento de dispersabilidad de las suspensiones, realizándose las siguientes pruebas: Tiempo de Sedimentación y Dispersabilidad.

El proceso experimental de este estudio culminó con la elaboración de lotes piloto de las Formulas Maestras a transferir, los cuales fueron sometidos a análisis y estudio de estabilidad por parte de los compañeros que integran el grupo de trabajo de graduación que es el responsable del análisis farmacéutico del Producto elaborado.

4.4.5. Preparación de la documentación a transferir a la Dirección de Tecnologías Sanitarias del MINSAL.

El mecanismo seleccionado para la transferencia de tecnología a la entidad correspondiente fue el denominado Proyectos de “Investigación y Desarrollo e Investigación (I+D+I) Colaborativa”.

Para llevar a cabo la transferencia de la documentación de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL se han estipulado dos etapas:

1. Preparación de la documentación de la formulación de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL a transferir.
2. Proceso de transferencia del expediente de formulación y análisis de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL.

La Preparación de la documentación, a transferir a la Dirección de Tecnologías Sanitarias, fue la etapa contemplada dentro de este estudio y se inició con la recopilación de los documentos que fueron elaborados con la información recabada durante el desarrollo de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL, y entre los que se incluye:

- Formula cuali-cuantitativa (Lista Maestra de materias primas) de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL para Pacientes Pediátricos atendidos por el MINSAL. (Ver Tabla N° 21 y N° 22)
- Lista básica de materiales y equipos. (Ver Cuadro N° 2).
- Diagrama de Flujo del Proceso de Fabricación de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL para Pacientes Pediátricos atendidos por el MINSAL.

- Propuesta de solicitud de incorporación de la fórmula de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL dentro del Listado de Preparaciones Magistrales descritas dentro del Listado Oficial de Medicamentos del Ministerio de Salud (MINSAL). (Ver Anexo N° 2)

Los formatos de cada uno pueden ser consultados en el punto 5.5. dentro del capítulo (IV), el cual concierne a los resultados.

La segunda etapa, competente al **Proceso de transferencia del expediente de formulación y análisis de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/m**, se realizará de manera institucional a través de la Unidad de Proyección Social de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador y está fuera del alcance de este estudio.

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE
RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1. PERFIL DEL PRODUCTO.

CUADRO N° 3. “Perfil del Producto” para una suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL para pacientes pediátricos atendidos por el MINSAL.

| Descripción General del Producto | | | |
|--|--|--|---|
| SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL (PEDIÁTRICA) | | | |
| Forma Farmacéutica: Suspensión | Empaque primario: Frasco de vidrio 30 mL transparente o ámbar | Dosis: mL. Según prescripción médica, tomando en cuenta su concentración. | |
| Vía de administración: Oral para ingerir. | Forma de dosificación: Jeringa graduada de capacidad según volumen a administrar | | |
| Diseño del "Perfil del Producto": | | | |
| SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL (PEDIÁTRICA) | | | |
| Atributos de Medicamentos Líquidos | | | |
| Atributo | Característica | Unidad en Sistema Internacional | Datos idóneos que deberá presentar la fórmula (Límites de aceptación) |
| Apariencia | Color (Homogeneidad) | --- | De blanco a amarillo claro |
| | Olor | --- | Inodora |
| | Sabor | --- | Agradable |
| | Brillo | --- | Sin brillo |
| | Trasparencia | --- | Sin transparencia |
| | Partículas Extrañas | --- | Sin partículas extrañas |
| | Homogeneidad de dispersión de partículas | --- | Sistema heterogéneo bifásico con distribución homogénea |
| | Fluidez | --- | Moderada |

CUADRO N° 3. CONTINUACIÓN.

| Diseño del "Perfil del Producto": | | | |
|--|------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL (PEDIÁTRICA) | | | |
| Consistencia | Viscosidad | N/A | Característica a una suspensión |
| pH | | --- | 4-5 |
| Densidad | --- | g/cm ³ | 0.800 – 1.400 |
| Comportamiento de fase dispersa en fase dispersante | Tiempo de sedimentación | cm ³ /hora(día) | 0.6 – 7.0 |
| | Dispersabilidad | --- | Fácilmente dispersable |
| Límites de aceptación del contenido químico | Porcentaje sobre lo rotulado | % | 85 a 115 |

Dentro de los resultados correspondientes a la apariencia de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL se decidió mantener la esencia de cereza, ya que, además de ser un sabor agradable y de uso común en formulaciones pediátricas, también potenció el sabor dulce del edulcorante.

Dentro de las modificaciones realizadas durante el rediseño del "Perfil del Producto" inicial están las especificaciones de los parámetros fisicoquímicos de viscosidad, densidad y pH. Todos estos parámetros presentaron resultados que fueron dependientes a la estabilidad de los principios activos.

Para el caso de la viscosidad, no se reporta un valor cuantitativo al no poder obtenerlo de forma exacta con el viscosímetro, ya que no se contó con el spin requerido; en cuanto a la densidad, el cambio se debió a que el valor final de la misma resultó afectado al realizar el cambio de concentración de los activos.

Respecto al pH, parámetro fisicoquímico crítico para la formulación en estudio dado que de este depende la estabilidad de los activos, principalmente la Espironolactona; se estableció que la especificación de este no tendría que ser diferente a un rango fijo (4 a 5), cuyos valores se determinaron luego de un análisis técnico de las evidencias obtenidas a través de los ensayos de solubilidad.

En estos ensayos se constató que la Espironolactona no es estable en pH alcalino mayor de 5, ni en pH ácido menor de 3, ya que se solubiliza y degrada completamente (la evidencia es el color amarillo propio de la degradación de las lactona), en el caso de la Hidroclorotiazida genera un medio lechoso en pH menores de 3. A pH de 3 ambas sustancias disminuyen la solubilidad.

5.2. PREFORMULACIÓN DE SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL.

5.2.1. Resultados No Experimentales.

Mediante revisión bibliográfica se conoció que el principio activo de Hidroclorotiazida presenta un rango de pKa de 7.2 a 9.0; caso contrario la Espironolactona que presenta valores de pKa menores a 0 y tendencia positiva a su forma no disociada.

5.2.2. Resultados Experimentales de Preformulación.

Los primeros resultados experimentales que se obtuvieron en el presente estudio fueron para conocer la solubilidad de los activos Hidroclorotiazida y Espironolactona (ambos en forma de materia prima estandarizada) en las siguientes sustancias:

- Solventes de formulación: (Ver Tabla N° 1 y N° 2)

Propilenglicol, Sorbitol 70%, Glicerina y Agua Purificada (cuyos resultados se utilizaron inicialmente como base para el comportamiento de los activos en el solvente Dextrosa 5%).

- Solventes de análisis farmacéutico: (Ver Tabla N° 3 y N° 4)

Etol 95%, Metanol, Acetonitrilo, Ácido clorhídrico 10% e Hidróxido de sodio 10%.

Los solventes anteriormente propuestos se ensayaron de forma individual en tubos de ensayo y utilizando la relación peso – peso entre el sólido y el solvente. Para agitar el sólido y no interferir en el peso del contenido del tubo de ensayo se utilizó un sonicador.

Posteriormente se recopilaron los resultados de los ensayos en los que se determinó el pH de los activos Hidroclorotiazida y Espironolactona. Estos proporcionaron el rango de pH práctico (4 – 5) con el que se trabajó en la etapa de formulación. Esto tomando en cuenta que el valor de pH fue un punto crítico durante la formulación final de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL.

TABLA N° 1. RESULTADOS DE PRUEBA DE SOLUBILIDAD DE HIDROCLOROTIAZIDA (MATERIA PRIMA ESTANDARIZADA) EN SOLVENTES PROPUESTOS COMO VEHÍCULO DEL CUERPO DE RECONSTITUCIÓN PARA LA ETAPA DE FORMULACIÓN.





| Prueba de Solubilidad de Hidroclorotiazida (materia prima estandarizada) en Solventes propuestos | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|--|---|---------------------------|---|---|
| Datos teórico | | | | | Datos Experimentales | | | | | |
| Nombre de activo | Cantidad de activo | Nombre de solvente | Solubilidad reportada | Cantidad real del activo | Temperatura | Tiempo de agitación en baño de ultrasonido | Cantidad de solvente contenido en el tubo | Tiempo total de agitación | Observación | |
| Hidroclorotiazida (estándar secundario) | 1 g | Agua (tubo 1) | 10,000 partes de Agua | 0.011 g | 23 °C | 5 minutos | 0.033 g | 30 min |  | La fase acuosa repele al solido |
| | | | | | 23 °C | 5 minutos | 0.120g | | | |
| | | | | | 23 °C | 5 minutos | 0.181g | | | |
| | | | | | 23 °C | 5 minutos | 1.638 g | | | |
| | | | | | 25 °C | 10 minutos | 15.012 g | | | |
| | | Propilenglicol (tubo 2) | No reporta | 0.010 g | 23 °C | 5 minutos | 0.028 g | 30 min |  | Hay solubilidad completa |
| | | | | | 23 °C | 5 minutos | 0.128 g | | | |
| | | | | | 23 °C | 5 minutos | 0.222 g | | | |
| | | | | | 23 °C | 5 minutos | 1.237 | | | |
| | | | | | 25 °C | 10 minutos | 1.893 g | | | |
| | | Glicerina (tubo 3) | No reporta | 0.015 g | 23 °C | 5 minutos | 0.216 g | 20 min |  | Hay dispersión del sólido dentro del solvente pero no se logra solubilidad completa |
| | | | | | 23 °C | 5 minutos | 1.768 g | | | |
| | | | | | 25 °C | 10 minutos | 14.044 g | | | |
| | | Sorbitol 70% (tubo 4) | No reporta | 0.010 g | 23 °C | 5 minutos | 0.088 g | 30 min |  | Se observa muy poca solubilidad del solido en el solvente. |
| | | | | | 23 °C | 5 minutos | 0.229 g | | | |
| | | | | | 23 °C | 10 minutos | 1.557 g | | | |
| 25 °C | 10 minutos | | | | 14.354 g | | | | | |

TABLA N° 2. RESULTADOS DE PRUEBA DE SOLUBILIDAD DE ESPIRONOLACTONA (MATERIA PRIMA ESTANDARIZADA) EN SOLVENTES PROPUESTOS COMO VEHÍCULO DE RECONSTITUCIÓN PARA LA ETAPA DE FORMULACIÓN.





| Prueba de Solubilidad de Espironolactona (materia prima estandarizada) en Vehículos propuestos | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|--|---|---------------------------|---|
| Datos teórico | | | | | Datos experimentales | | | | |
| Nombre de activo | Cantidad de activo | Nombre de solvente | Solubilidad reportada | Cantidad real del activo | Temperatura | Tiempo de agitación en baño de ultrasonido | Cantidad de solvente contenido en el tubo | Tiempo total de agitación | Observación |
| Espironolactona | 1 g | Agua (tubo A) | 10,000 partes de Agua | 0.013 g | 23 ° C | 5 minutos | 0.217 g | 20 min |  La fase acuosa repele al sólido y no se logra incorporación |
| | | | | | 23 ° C | 5 minutos | 1.978 g | | |
| | | | | | 25 ° C | 10 minutos | 14.454 g | | |
| | | Propilenglicol (tubo B) | No reporta | 0.011 g | 23 ° C | 5 minutos | 0.030 g | 20 min | Luego de formarse una leche, se logra solubilidad completa  |
| | | | | | 23 ° C | 5 minutos | 0.057 g | | |
| | | | | | 23 ° C | 5 minutos | 0.152 g | | |
| | | | | | 23 ° C | 5 minutos | 0.690 g | | |
| | | Glicerina (tubo C) | No reporta | 0.012 g | 23 ° C | 5 minutos | 0.046 g | 25 min | El solvente se incorpora en el sólido pero no lo disuelve  |
| | | | | | 23 ° C | 5 minutos | 0.232 g | | |
| | | | | | 23 ° C | 5 minutos | 2.1555 g | | |
| | | | | | 25 ° C | 10 minutos | 14.669 g | | |
| | | Sorbitol 70% (tubo D) | No reporta | 0.010 g | 23 ° C | 5 minutos | 0.078 g | 25 min | Luego de verse que hay humectación se logra la formación de una pasta  |
| | | | | | 23 ° C | 5 minutos | 0.275 g | | |
| | | | | | 23 ° C | 5 minutos | 2.256 g | | |
| | | | | | 25 ° C | 10 minutos | 15.853 g | | |

TABLA N° 3. RESULTADOS DE PRUEBA DE SOLUBILIDAD DE HIDROCLOROTIAZIDA (MATERIA PRIMA ESTANDARIZADA) EN SOLVENTES PROPUESTOS PARA ANÁLISIS FISICOQUÍMICO.






| Prueba de Solubilidad de Hidroclorotiazida (materia prima estandarizada) en solventes propuestos | | | | | | | | |
|--|--------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|---|--|--|
| Nombre de activo | Cantidad de activo | Nombre de solvente | Solubilidad reportada | Cantidad real del activo | Temperatura | Cantidad de solvente contenido en el tubo | Tiempo total de agitación en baño de ultrasonido | Observación |
| Hidroclorotiazida | 0.5 mg | (tubo 1) Etanol 95% | 200 partes de Etanol 95% | 0.007 mg | 30 – 31 °C | 1.460 g | 15 min |  Hay solubilidad completa |
| | | (tubo 2) Metanol | 1 a 10 partes de Metanol | 0.007 mg | 30 – 31 °C | 0.358 g | 45 min | El solvente se incorpora en el sólido y logra disolverse  |
| | | (tubo 3) Ácido Clorhídrico al 10% | 10,000 partes del HCl | 0.006 mg | 30 – 31 °C | 1.371 g | 45min | Hay dispersión del sólido dentro del solvente pero no se logra solubilidad completa  |
| | | (tubo 4) Hidróxido de Sodio 10% | 20 partes de NaOH | 0.007 mg | 30 – 31 °C | 0.210 g | 45 min | Luego de formarse una dispersión lechosa el sólido no logra disolverse  |
| | | (tubo 5) Acetonitrilo | No reporta | 0.004 mg | 30 – 31 °C | 0.822 g | 25 min |  El sólido se incorpora en el solvente y se logra solubilidad |

TABLA N° 4. RESULTADOS DE PRUEBA DE SOLUBILIDAD DE ESPIRONOLACTONA (MATERIA PRIMA ESTANDARIZADA) EN SOLVENTES PROPUESTOS PARA ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO.






| Prueba de Solubilidad de Espironolactona (materia prima estandarizada) en solventes propuestos | | | | | | | | |
|--|--------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------|---|--|--|
| Nombre de activo | Cantidad de activo | Nombre de solvente | Solubilidad reportada | Cantidad real del activo | Temperatura | Cantidad de solvente contenido en el tubo | Tiempo total de agitación en baño de ultrasonido | Observación |
| Espironolactona | 0.5 mg | (tubo 1) Etanol | 80 partes de Etanol | 0.006 mg | 30 – 31 °C | 2.113 g | 35 min |  Hay solubilidad completa |
| | | (tubo 2) Metanol | 100 a 1,000 partes de Metanol | 0.005 mg | 30 – 31 °C | 0.260 g | 45 min | El solvente se incorpora en el sólido y hay una ligera solubilidad  |
| | | (tubo 3) Ácido clorhídrico al 10% | 10 a 30 partes de HCl | 0.007 mg | 30 – 31 °C | 1.354 g | 45min |  Hay dispersión del sólido en el solvente pero no se logra solubilidad completa |
| | | (tubo 4) Hidróxido de Sodio 10% | No reporta | 0.008 mg | 30 – 31 °C | 2.210 g | 45 min | Al estar en contacto el sólido con el solvente, se formó un precipitado color verdoso hasta formar una degradación y observarse un cambio de color amarillo intenso.  |
| | | (tubo 5) Acetonitrilo | No reporta | 0.006 mg | 30 – 31 °C | 2.442 g | 25 min |  El solvente logra dispersar el sólido, hasta una incorporación ligera. |

TABLA N° 5. VALORES DE pH DE MATERIA PRIMA ESTANDARIZADA DE HIDROCLOROTIAZIDA Y ESPIRONOLACTONA.

| PH DE LAS MUESTRAS CON AGUA DE HIDROCLOROTIAZIDA Y ESPIRONOLACTONA POR SEPARADO | | | |
|---|---|--------------------|-------------|
| Activos | | pH | Temperatura |
| Hidroclorotiazida |  | 5.87 | 25.8 °C |
| | | 5.76 | 25.9 °C |
| | | 5.78 | 25.9 °C |
| | | Media de pH = 5.80 | |
| Espironolactona | | 5.34 | 25.2 °C |
| | | 5.10 | 25.8 °C |
| | | 5.15 | 26.1 °C |
| | Media de pH = 5.20 | | |

Discusión de Resultados de Ensayos De Preformulación.

El desarrollo de pruebas de solubilidad y medición de pH dentro de esta etapa fue útil para seleccionar principalmente los solventes de formulación, y de forma secundaria identificar los solventes de análisis farmacéutico (objeto de estudio en un trabajo de graduación realizado por un equipo de trabajo paralelo al presente)

Dentro de los solventes de formulación ensayados, el que mejor resultado de consistencia, estabilidad y solubilidad generó fue el Propilenglicol, seguido de Sorbitol 70%, tanto en las pruebas de Hidroclorotiazida como en las de Espironolactona; sin embargo, cabe destacar que el Propilenglicol potenció el sabor amargo propio de la Espironolactona.

Los resultados de las pruebas de solubilidad realizadas determinaron que el Sorbitol 70% era el que mejor eficiencia presentó para ser tomado en cuenta como solvente de formulación. El otro solvente de formulación que se determinó por medio de los resultados de las pruebas de solubilidad en agua purificada fue la solución de Dextrosa 5% (ya que en su composición lleva 5% de dextrosa y en mayor cantidad agua dando resultados muy parecidos a las realizadas a las pruebas de solubilidad con agua purificada) como solvente alternativo, y por ser materia prima que está dentro de las farmacias de los hospitales en los que se espera se reproduzca este trabajo.

Además durante esta etapa se determinó experimentalmente que el pH de ambos activos es con tendencia a valores de pH ácidos, de 5.80 y 5.20 para Hidroclorotiazida y Espironolactona, respectivamente. Además de confirmar la baja solubilidad de ambos activos en disolventes acuosos y la incompatibilidad de la Espironolactona en medios alcalinos, posterior a ello, se confirmó que la luz no causa cambios físicos en ninguno de los dos activos.

5.3.FORMULACIÓN Y EVALUACIÓN DE FORMULACIONES DE SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL.

5.3.1. Resultados de Ensayo Iniciales.

La formulaciones correspondientes a los ensayos iniciales se realizaron con el objetivo de seleccionar el agente suspensor idóneo de la formulación en estudio, con el fin de cumplir con el perfil del producto, este mismo se encontraba entre los propuestos inicialmente. Además para observar el comportamiento de la concentración propuesta para la suspensión.

TABLA N° 6. FORMULACIONES CORRESPONDIENTES A ENSAYOS INICIALES PARA SELECCIÓN DE AGENTE SUSPENSOR A UTILIZAR EN LA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE TABLETAS DE HIDROCLOROTIAZIDA/ESPIRONOLACTONA 10 mg/mL (ENSAYO PARA 30 ML).

| Formulaciones correspondientes a ensayos iniciales para selección de agente suspensor a utilizar | | | | | | | | | |
|--|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Materia Prima | | Fx1 | Fx2 | Fx3 | Fx4 | Fx1 | Fx2 | Fx 3 | Fx4 |
| | | Peso en g | | | | %(m/v) | %(m/v) | %(m/v) | %(m/v) |
| CUERPO 1 | Hidroclorotiazida (Tabletas de 25 mg pulverizadas) (MINSAL) | 2,430 | 2,430 | 2,430 | 2,430 | 8,100 | 8,100 | 8,100 | 8,100 |
| | Espironolactona (Tabletas de 100 mg pulverizadas) (MINSAL) | 2,078 | 2,078 | 2,078 | 2,078 | 6,927 | 6,927 | 6,927 | 6,927 |
| CUERPO 2 | Hidroxietilcelulosa | 0,300 | 0,000 | 0,300 | 0,000 | 1,000 | 0,000 | 1,000 | 0,000 |
| | Carboximetilcelulosa | 0,000 | 0,300 | 0,000 | 0,300 | 0,000 | 1,000 | 0,000 | 1,000 |
| | Sorbato de potasio | 0,060 | 0,061 | 0,060 | 0,063 | 0,200 | 0,203 | 0,200 | 0,210 |
| | Solución de ácido cítrico 10% | 1,625 | 1,589 | 1,553 | 1,211 | 5,417 | 5,297 | 5,177 | 4,037 |
| | Sorbitol 70% | 23,633 | 23,658 | 0,000 | 0,000 | 78,777 | 78,860 | 0,000 | 0,000 |
| | Dextrosa 5% | 0,000 | 0,000 | 23,634 | 23,631 | 0,000 | 0,000 | 78,780 | 78,770 |
| Total de masa para 30 mL | | 30,126 | 30,116 | 30,055 | 29,713 | --- | --- | --- | --- |
| Total de % masa / volumen | | | | | | 100,420 | 100,387 | 100,183 | 99,043 |

Los resultados cuantitativos expresados en la Tabla N° 6 se tradujeron en los resultados cualitativos descritos a continuación en la Tabla N° 7 luego de realizar la respectiva evaluación analítica de cada uno de los ensayos.

TABLA N° 7. EVALUACIÓN DE ATRIBUTOS FISICOQUÍMICOS DE LAS FORMULACIONES EN ENSAYO INICIAL.

| Evaluación de atributos fisicoquímicos de las formulaciones en ensayo inicial | | | | | |
|---|---|---|---|--|--|
| Atributos de Calidad | Limites | 24 HORAS | | | |
| FORMULA | | Fx1 | Fx2 | Fx3 | Fx4 |
| Color | De blanco a amarillo claro | Blanco | Blanco | Blanco | Blanco |
| Olor | Inodora | Característico a Espironolactona | Característico a Espironolactona | Característico a Espironolactona | Característico a Espironolactona |
| Sabor | Agradable | Desagradable (Muy Amargo) | Desagradable (Amargo) | Desagradable (Muy Amargo) | Desagradable (Muy Amargo) |
| Brillo | Sin brillo | Sin brillo | Sin brillo | Sin brillo | Sin brillo |
| Transparencia | Sin transparencia | Sin transparencia | Sin transparencia | Sin transparencia | Sin transparencia |
| Partículas Extrañas | Sin partículas extrañas | Sin partículas extrañas | Sin partículas extrañas | Sin partículas extrañas | Sin partículas extrañas |
| Homogeneidad de dispersión de partículas | Sistema heterogéneo bifásico con distribución homogénea | Sistema heterogéneo bifásico con distribución moderadamente homogénea con mínima cantidad de espuma | Sistema heterogéneo bifásico con distribución poco homogénea (grumos) y gran cantidad de espuma | Sistema heterogéneo bifásico sin distribución homogénea, con presencia de aglomerado y poca cantidad de espuma | Sistema heterogéneo bifásico con distribución homogénea y mínima cantidad de espuma que aparece luego de la agitación pero desaparece con el tiempo. |

TABLA N° 7. CONTINUACIÓN.

| Evaluación de atributos fisicoquímicos de las formulaciones en ensayo inicial | | | | | |
|---|---------------------------------|--|--|--|---|
| Atributos de Calidad | Limites | 24 HORAS | | | |
| FORMULA | | Fx1 | Fx2 | Fx3 | Fx4 |
| Viscosidad | Característica a una suspensión | Consistencia parecida al aceite | Consistencia parecida a la miel | Consistencia parecida a la mayonesa | Consistencia parecida a la horchata |
| pH | 4-5 | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) |
| Densidad (g/cm ³) | A documentar | ----- | ----- | ----- | ----- |
| Tiempo de sedimentación | A documentar | ----- | ----- | ----- | ----- |
| Dispersabilidad | A documentar | ----- | ----- | ----- | ----- |
| Objetivo del Ensayo | | Conocer la eficiencia de la HEC como agente suspensor en Sorbitol 70% durante tiempo de estantería | Conocer la eficiencia de la CMC como agente suspensor en Sorbitol 70% durante tiempo de estantería | Conocer la eficiencia de la HEC como agente suspensor en Dextrosa 5% durante tiempo de estantería | Conocer la eficiencia de la CMC como agente suspensor en Dextrosa 5% durante tiempo de estantería |
| Conclusiones del Ensayo | | La eficiencia de la HEC al 1% como agente suspensor de los activos en Sorbitol 70% es baja. | La CMC al 1% no es eficiente como agente suspensor de los activos en Sorbitol 70%. | La eficiencia de la HEC al 1% como agente suspensor en Dextrosa 5% no fue la esperada porque formó una emulsión y no una suspensión. | La eficiencia de la CMC al 1% como agente suspensor de los activos en dextrosa 5% es moderada. |
| Concentración de la suspensión | | 10 mg/mL (teórico) | 10 mg/mL (teórico) | 10 mg/mL (teórico) | 10 mg/mL (teórico) |

CMC: Carboximetilcelulosa HEC: Hidroxietilcelulosa

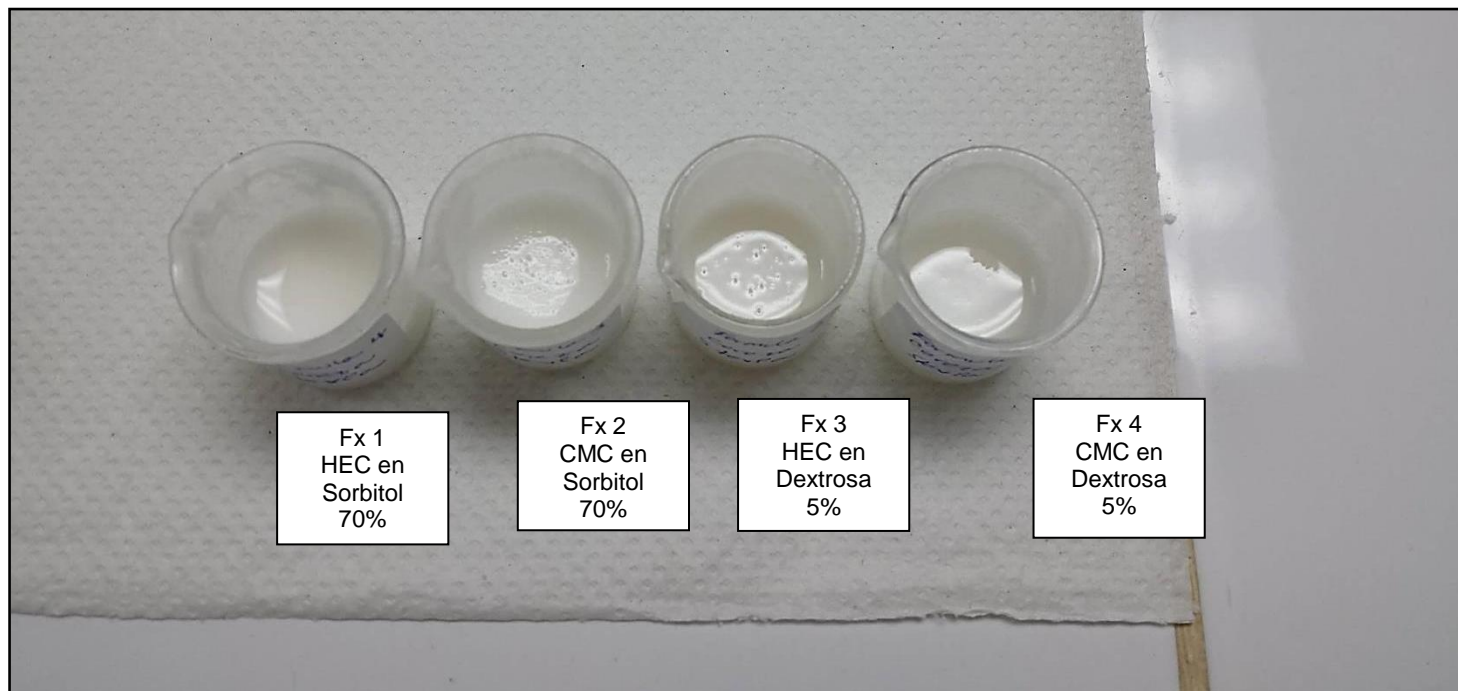


FIGURA N° 4. Ensayos iniciales de la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 10 mg/mL descritas en Tabla N° 6.

*HEC: Hidroxietilcelulosa

*CMC: Carboximetilcelulosa

Discusión de Resultados de Ensayos Iniciales: (30 mL a 10 mg/mL).

Los ensayos iniciales de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida/Espironolactona 10 mg/mL que se resumen en la Tabla N° 6 y N° 7, y que se evidencia a través de la Figura N° 4; contribuyeron generando sistemas heterogéneos bifásicos en fórmulas con diferencias físicas evidentes en cuanto a la homogeneidad de dispersión de la fase dispersa (sólido insoluble) en la fase dispersante (vehículo más sólido soluble).

En las suspensiones preparadas con Hidroxietilcelulosa se observó mayor cantidad de grumos muy compactos de difícil desintegración y mayor cantidad de espuma que en las preparadas con Carboximetilcelulosa. A la vez, se evidenció una baja efectividad de la concentración del agente suspensor ensayado (1% respectivamente) respecto al volumen de formulación; para el caso de la Hidroxietilcelulosa esta generó una fluidez baja contrario a la fluidez generada por la Carboximetilcelulosa que fue alta, esto respecto a la fluidez característica a una suspensión. Lo anterior fue tanto para las formulas preparadas con sorbitol 70% como con dextrosa 5%.

Al haber formulado ensayos simultáneos con dos agentes suspensores a la misma concentración (1%) pero con diferente carga eléctrica se constató que la Carboximetilcelulosa permitió la formación de aglomerados dispersos de forma más homogénea, respecto a la Hidroxietilcelulosa, los cuales eran resuspendidos con mayor facilidad luego de 24 horas en las que se dejó en reposo, tiempo dentro del cual se generó sedimento en todas las fórmulas.

El valor de pH osciló de 4 a 5 en cada una de las formulaciones en estudio; este fue un rango de valores que no se vio modificado ante el cambio de agente

suspensor, en cierta medida, debido a que se procuró mantener un control estricto del pH.

La importancia de controlar los valores de pH se debió a que este resultó ser un parámetro crítico para la formulación de la suspensión extemporánea en estudio; esto debido a la inestabilidad que presentan los activos, principalmente de la Espironolactona, en medios con pH ácido menores a 3 o pH alcalino (en el cual se degrada por completo); y cuya evidencia fue descrita en la Tabla N° 2.

En cuanto a las características organolépticas (sabor, color olor), las formulaciones que presentaron mejor resultado de sabor fueron las preparadas con Carboximetilcelulosa, tanto en sorbitol 70% como en dextrosa 5%. Sin embargo, de forma general, el sabor amargo fue constante en las cuatro formulaciones iniciales pero con variación en cuanto a la intensidad.

Las suspensiones formuladas en cuanto a brillo, partículas extrañas y transparencia presentaron los resultados deseados. La cuantificación química, viscosidad, densidad, volumen de Sedimentación y Dispersabilidad no se realizaron porque que no estaban contempladas a ser evaluadas dentro las formulaciones iniciales.

5.3.2. Resultados de Ensayos Intermedios.

En los ensayos intermedios (divididos en dos etapas) se seleccionaron los modificadores de características organolépticas que permitieron cumplir posteriormente con el “Perfil del Producto”.

En la primera fase, cada una de las cuatro formulaciones iniciales se fraccionó en cuatro muestras de igual peso, a cada una de estas se les incorporó sólo

una de las cuatro esencias de prueba. Se utilizó una cantidad estándar de esencia de canela, esencia de cereza, esencia de naranja y esencia de menta, con una variación de peso de ± 0.003 g (Figura N° 5). Esto permitió ensayar todas las formulaciones con todas las esencias de prueba.

La fórmula estándar con la que se experimentó en esta fase se resume en la Tabla N° 8, y los resultados cualitativos obtenidos, posterior a su evaluación, se describen en la Tabla N° 9, N° 10, N° 11 y N° 12, y en la Figura N° 6.

En la segunda fase se retomaron las formulaciones con mejores resultados físicos y organolépticos de la primera fase de los ensayos intermedios. En esta etapa se inició la optimización y selección de los componentes definitivos de la fórmula cuali-cuantitativa del vehículo de reconstitución de la suspensión extemporánea de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 10 mg/mL. La cual posteriormente, y en el culmine de este estudio, se definió en la formulación de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL

Por lo anterior, sólo se ensayó con esencia de naranja y esencia de cereza utilizando siempre un peso estándar con una variación de ± 0.003 g (Ver Tabla N° 13, N° 14 y N° 15), y se incorporó el edulcorante de prueba, Stevia, con el fin de obtener la mezcla edulcorante-esencia con mayor eficiencia en cuanto a enmascarar el sabor amargo de los activos. (Ver Figura N° 7 y N° 8).

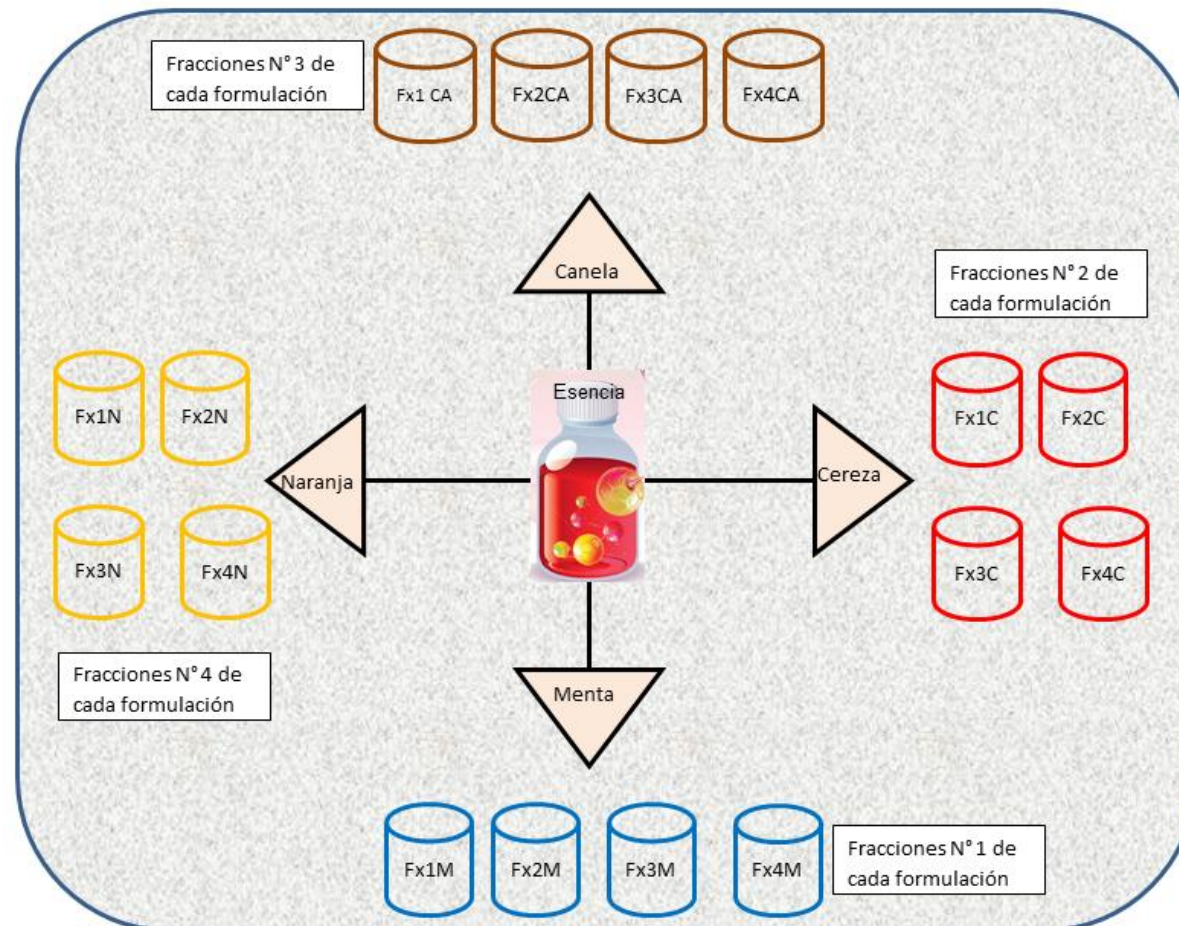


FIGURA N° 5. Esquema de ensayo de adición de las esencias de prueba en las fracciones individuales a ensayar.

TABLA N° 8. FORMULACIONES DE ENSAYOS INTERMEDIOS MODIFICADAS ORGANOLÉPTICAMENTE CON ESENCIA DE MENTA, CEREZA, NARANJA Y CANELA; CADA ESENCIA MEDIANTE ENSAYOS INDIVIDUALES POR CADA FORMULACIÓN.

| Formulaciones de ensayos iniciales modificadas organolépticamente con esencia de menta, cereza, naranja y canela | | | | | | | | | |
|--|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------|---------|---------|--------|
| Materia Prima | | Fx1AC | Fx2AC | Fx3AC | Fx4AC | Fx1AC | Fx2AC | Fx3AC | Fx4AC |
| | | peso (g) | | | | %(m/v) | %(m/v) | %(m/v) | %(m/v) |
| CUERPO 1 | Hidroclorotiazida (Tabletas de 25 mg pulverizadas) (MINSAL) | 2,430 | 2,430 | 2,430 | 2,430 | 8,100 | 8,100 | 8,100 | 8,100 |
| | Espironolactona (Tabletas de 100 mg pulverizadas) (MINSAL) | 2,078 | 2,078 | 2,078 | 2,078 | 6,927 | 6,927 | 6,927 | 6,927 |
| CUERPO 2 | Hidroxietilcelulosa | 0,300 | 0,000 | 0,300 | 0,000 | 1,000 | 0,000 | 1,000 | 0,000 |
| | Carboximetilcelulosa | 0,000 | 0,300 | 0,000 | 0,300 | 0,000 | 1,000 | 0,000 | 1,000 |
| | Sorbato de potasio | 0,060 | 0,061 | 0,060 | 0,063 | 0,200 | 0,203 | 0,200 | 0,210 |
| | Solución de ácido cítrico 10% | 1,625 | 1,589 | 1,553 | 1,211 | 5,417 | 5,297 | 5,177 | 4,037 |
| | Esencia (peso estándar para cada una de las cuatro esencia ensayadas) | 0,011 | 0,012 | 0,012 | 0,013 | 0,037 | 0,040 | 0,040 | 0,043 |
| | Sorbitol 70% | 23,633 | 23,658 | 0,000 | 0,000 | 78,777 | 78,860 | 0,000 | 0,000 |
| Dextrosa 50% | 0,000 | 0,000 | 23,634 | 23,631 | 0,000 | 0,000 | 78,780 | 78,770 | |
| Total de masa para 30 mL | | 30,137 | 30,128 | 30,067 | 29,726 | --- | --- | --- | --- |
| Total de % masa / volumen | | | | | | 100,457 | 100,427 | 100,223 | 99,087 |

AC: Fórmula con modificadores organolépticos.

*La cantidad de esencia reportada en esta tabla representa un peso estándar, cuyo valor se mantuvo con una variación constante de ± 0.003 g en las medidas para cada una de las cuatro esencias.

Luego de realizar la respectiva evaluación analítica de cada uno de los ensayos expresados en la Tabla N° 8, se obtuvieron los resultados cualitativos descritos en la Tabla N° 9, N° 10, N° 11 N° 12.

RESULTADOS DE LA PRIMERA ETAPA DE LOS ENSAYOS INTERMEDIOS:

TABLA N° 9. FORMULACIONES DE ENSAYOS INTERMEDIOS CON MODIFICACIÓN DE SUS CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS UTILIZANDO ESENCIA DE MENTA.

| Atributos de Calidad | Limites | FORMULACIONES DE ENSAYOS INTERMEDIOS CON ESENCIA DE MENTA | | | |
|-------------------------|----------------------------|---|---|--|--|
| FORMULA | | Fx1M | Fx2M | Fx3M | Fx4M |
| Color | De blanco a marrillo claro | Blanco | Beige claro | Blanco | Blanco |
| Olor | Inodora | Característico a menta | Característico a menta | Muy característico a menta | Muy característico a menta |
| Sabor | Agradable | Desagradable (refrescante pero amargo) | Desagradable (refrescante pero amargo) | Desagradable (refrescante pero muy amargo) | Desagradable (refrescante pero muy amargo) |
| pH | 4-5 | 4-5 (PAPEL pH) | | | |
| Objetivo del Ensayo | | Conocer la eficiencia de la esencia de menta como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con HEC en Sorbitol 70% | Conocer la eficiencia de la esencia de menta como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con CMC en Sorbitol 70% | Conocer la eficiencia de la esencia de menta como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con HEC en Dextrosa 5% | Conocer la eficiencia de la esencia de menta como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con CMC en Dextrosa 5% |
| Conclusiones del Ensayo | | La eficiencia de la esencia de menta como saborizante no fue la esperada porque no enmascaró el sabor amargo y si lo potenció. | | | |

CMC: Carboximetilcelulosa

HEC: Hidroxietilcelulosa

TABLA N° 10. FORMULACIONES DE ENSAYOS INTERMEDIOS CON MODIFICACIÓN DE SUS CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS UTILIZANDO ESENCIA DE CEREZA.

| Atributos de Calidad | Limites | FORMULACIONES DE ENSAYOS INTERMEDIOS CON ESENCIA DE CEREZA | | | |
|-------------------------|----------------------------|---|--|---|---|
| FORMULA | | Fx1C | Fx2C | Fx3C | Fx4C |
| Color | De blanco a marrillo claro | Blanco | Blanco | Blanco | Blanco |
| Olor | Inodora | Tenue y característico a cereza | Característico a cereza | Característico a cereza | Fácilmente perceptible y característico a cereza |
| Sabor | Agradable | Agradable (Característico a cereza, con un fondo levemente amargo) | Agradable (Característico a cereza, con un fondo amargo muy leve) | Poco agradable (Característico a cereza, con un fondo muy amargo) | Poco agradable (Característico a cereza, con un fondo amargo) |
| pH | 4-5 | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) |
| Objetivo del Ensayo | | Conocer la eficiencia de la esencia de cereza como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con HEC en Sorbitol 70% | Conocer la eficiencia de la esencia de cereza como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con CMC en Sorbitol 70% | Conocer la eficiencia de la esencia de cereza como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con HEC en Dextrosa 5% | Conocer la eficiencia de la esencia de cereza como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con CMC en Dextrosa 5% |
| Conclusiones del Ensayo | | La esencia de cereza como saborizante si fue útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos tanto en sorbitol 70% como en dextrosa 5%. Por lo anterior esta esencia es seleccionada para acondicionar las formulaciones de los siguientes ensayos. | | | |

CMC: Carboximetilcelulosa

HEC: Hidroxietilcelulosa

TABLA N° 11. FORMULACIONES DE ENSAYOS INTERMEDIOS CON MODIFICACIÓN DE SUS CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS UTILIZANDO ESENCIA DE NARANJA.

| Atributos de Calidad | Limites | FORMULACIONES DE ENSAYOS INTERMEDIOS CON ESENCIA DE NARANJA. | | | |
|-------------------------|----------------------------|---|---|--|--|
| | | FORMULA | Fx1N | Fx2N | Fx3N |
| Color | De blanco a marrillo claro | Blanco | Blanco | Blanco | Blanco |
| Olor | Inodora | Característico a naranja | Característico a naranja | Característico a naranja | Característico a naranja |
| Sabor | Agradable | Levemente agradable (Característico a naranja con un fondo cítrico y amargo) | Agradable (Característico a naranja con un fondo cítrico y levemente amargo) | Poco agradable (Característico a naranja, con un fondo muy cítrico pero poco amargo) | Poco agradable (Característico a naranja, con un fondo cítrico y levemente amargo) |
| pH | 4-5 | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) |
| Objetivo del Ensayo | | Conocer la eficiencia de la esencia de naranja como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con HEC en Sorbitol 70% | Conocer la eficiencia de la esencia de naranja como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con CMC en Sorbitol 70% | Conocer la eficiencia de la esencia de naranja como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con HEC en Dextrosa 5% | Conocer la eficiencia de la esencia de naranja como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con CMC en Dextrosa 5% |
| Conclusiones del Ensayo | | La esencia de naranja fue moderadamente eficiente para enmascarar el sabor amargo, volviéndolo más agradable y cítrico. Por lo anterior, esta esencia se tendrá como segunda opción de saborizante. | | | |

CMC: Carboximetilcelulosa

HEC: Hidroxietilcelulosa

TABLA N° 12. FORMULACIONES DE ENSAYOS INTERMEDIOS CON MODIFICACIÓN DE SUS CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS UTILIZANDO ESENCIA DE CANELA.

| Atributos de Calidad | Limites | FORMULACIONES DE ENSAYOS INTERMEDIOS CON ESENCIA DE CANELA. | | | |
|-------------------------|----------------------------|--|--|---|---|
| FORMULA | | Fx1CA | Fx2CA | Fx3CA | Fx4CA |
| Color | De blanco a marrillo claro | Amarillo mostaza | Amarillo mostaza | Amarillo a café | Amarillo a café |
| Olor | Inodora | Característico a canela | Característico a canela | Característico a canela | Característico a canela |
| Sabor | Agradable | Desagradable (Característico a canela con un fondo picante y amargo) | Desagradable (Característico a canela, con un fondo picante y muy amargo) | Desagradable (Característico a canela, con un fondo muy picante y amargo) | Desagradable (Característico a canela, con un fondo picante y amargo) |
| pH | 4-5 | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) |
| Objetivo del Ensayo | | Conocer la eficiencia de la esencia de canela como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con HEC en Sorbitol 70% | Conocer la eficiencia de la esencia de canela como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con CMC en Sorbitol 70% | Conocer la eficiencia de la esencia de canela como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con HEC en Dextrosa 5% | Conocer la eficiencia de la esencia de canela como saborizante útil para enmascarar el sabor desagradable de los activos suspendidos con CMC en Dextrosa 5% |
| Conclusiones del Ensayo | | La eficiencia de la esencia de canela no fue la esperada porque no pudo enmascarar el sabor amargo ya que potenció un sabor picante | | | |

CMC: Carboximetilcelulosa

HEC: Hidroxietilcelulosa

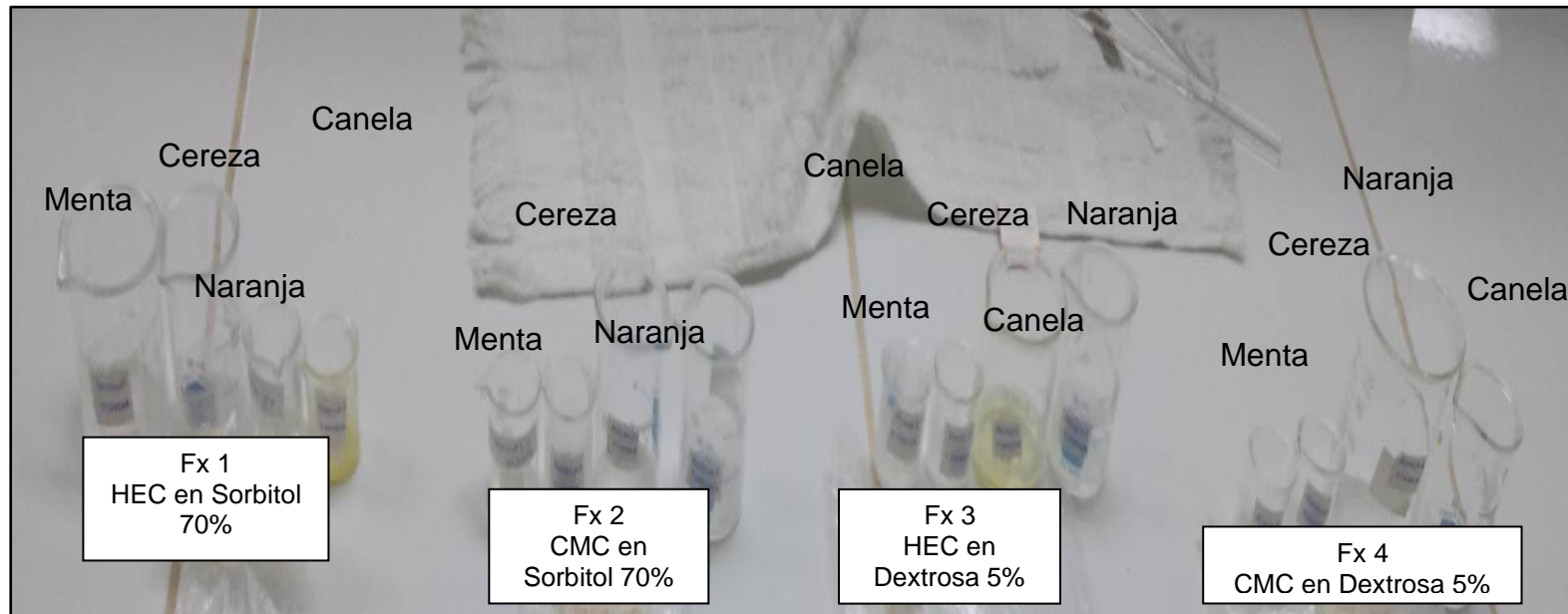


FIGURA N° 4. Formulaciones de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida/ Espironolactona 10 mg/mL con características organolépticas modificadas utilizando saborizantes.

*HEC: Hidroxietilcelulosa

*CMC: Carboximetilcelulosa

Discusión de Resultados de Ensayos Intermedios: (30 mL a 10 mg/mL).**Primera etapa de los ensayos intermedios:**

Con la incorporación del edulcorante de prueba, Stevia, y de las esencias de menta, cereza y naranja a las formulaciones intermedias no se observaron modificaciones en la consistencia (fluidez) ni el aspecto físico (presencia de grumos) de las mismas, tomando en cuenta que fue un resultado esperado, puesto que la cantidad y función de estas materias primas no deberían hacerlo; sin embargo la incorporación de la esencia de canela si cambió el color de la suspensión de blanco a diferentes tonalidades de amarillo.

Se constató durante en la primera etapa de estos ensayos que, a pesar del tono muy acentuado del saborizante a menta, esta no mejoró el sabor desagradable de la suspensión aunque si lo volvió más refrescante. La esencia de canela generó un sabor picante que potenció el sabor amargo de la suspensión, aún más en las preparaciones en Dextrosa 5% con Hidroxietilcelulosa como agente suspensor. La esencia de cereza aunque no enmascaró completamente el sabor amargo de los activos si cambió el sabor haciéndolo más agradable al paladar. En el caso de la esencia de naranja esta logró enmascarar en una pequeña cantidad el sabor amargo y desagradable, debido a la presencia de citratos en esta esencia. (Ver Tabla N° 9, N° 10, N° 11 y N° 12).

En cuanto a la verificación de pH de las formulaciones respectivas a cada una de las esencias por separado, se obtuvo un valor de 4 a 5, medido con papel pH, y sólo se observó una disminución hacia valores de 3 a 4 en las suspensiones extemporáneas que se formularon con esencia de naranja. Respecto a los resultados de irritación generados al degustar la suspensión extemporánea preparada con la esencia de canela y al no enmascaramiento del sabor amargo de la esencia de menta, estas fueron descartadas.

RESULTADOS DE LA SEGUNDA ETAPA DE LOS ENSAYOS INTERMEDIOS:

TABLA N° 13. FORMULACIONES INTERMEDIAS DE LA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE TABLETAS DE HIDROCLOROTIAZIDA/ESPIRONOLACTONA CON MODIFICACIÓN ORGANOLÉPTICA DE DULZOR Y OLOR UTILIZANDO LA COMBINACIÓN STEVIA/ESENCIA DE CEREZA/NARANJA.

| FORMULACIONES INTERMEDIAS CON MODIFICACIÓN DE DULZOR Y OLOR UTILIZANDO LA COMBINACIÓN STEVIA CON ESENCIA DE CEREZA/NARANJA. | | | | | | | | | |
|---|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------|---------|----------|---------|
| Materia Prima | | Fx1SC/N | Fx2SC/N | Fx 3SC/N | Fx4SC/N | Fx1SC/N | Fx2SC/N | Fx 3SC/N | Fx4SC/N |
| | | peso en (g) | | | | %(m/v) | %(m/v) | %(m/v) | %(m/v) |
| CUERPO 1 | Hidroclorotiazida (Tabletas de 25 mg pulverizadas) (MINSAL) | 2,430 | 2,430 | 2,430 | 2,430 | 8,100 | 8,100 | 8,100 | 8,100 |
| | Espironolactona (Tabletas de 100 mg pulverizadas) (MINSAL) | 2,078 | 2,078 | 2,078 | 2,078 | 6,927 | 6,927 | 6,927 | 6,927 |
| CUERPO 2 | Hidroxietilcelulosa | 0,300 | 0,000 | 0,300 | 0,000 | 1,000 | 0,000 | 1,000 | 0,000 |
| | Carboximetilcelulosa | 0,000 | 0,300 | 0,000 | 0,300 | 0,000 | 1,000 | 0,000 | 1,000 |
| | Sorbato de potasio | 0,060 | 0,061 | 0,060 | 0,063 | 0,200 | 0,203 | 0,200 | 0,210 |
| | Solución de ácido cítrico 10% | 1,625 | 1,589 | 1,553 | 1,211 | 5,417 | 5,297 | 5,177 | 4,037 |
| | Stevia | 0,007 | 0,016 | 0,010 | 0,021 | 0,023 | 0,053 | 0,033 | 0,070 |
| | Esencia* | 0,010 | 0,011 | 0,012 | 0,013 | 0,033 | 0,037 | 0,040 | 0,043 |
| | Sorbitol 70% | 23,633 | 23,658 | 0,000 | 0,000 | 78,777 | 78,860 | 0,000 | 0,000 |
| | Dextrosa 50% | 0,000 | 0,000 | 23,634 | 23,631 | 0,000 | 0,000 | 78,780 | 78,770 |
| Total de masa para 30 mL | | 30,143 | 30,143 | 30,077 | 29,747 | --- | --- | --- | --- |
| Total de % masa / volumen | | | | | | 100,477 | 100,477 | 100,257 | 99,157 |

*La cantidad de esencia reportada en esta tabla representa un peso estándar que se mantuvo una variación constante de ± 0.003 g en las medidas para las cuatro esencias.

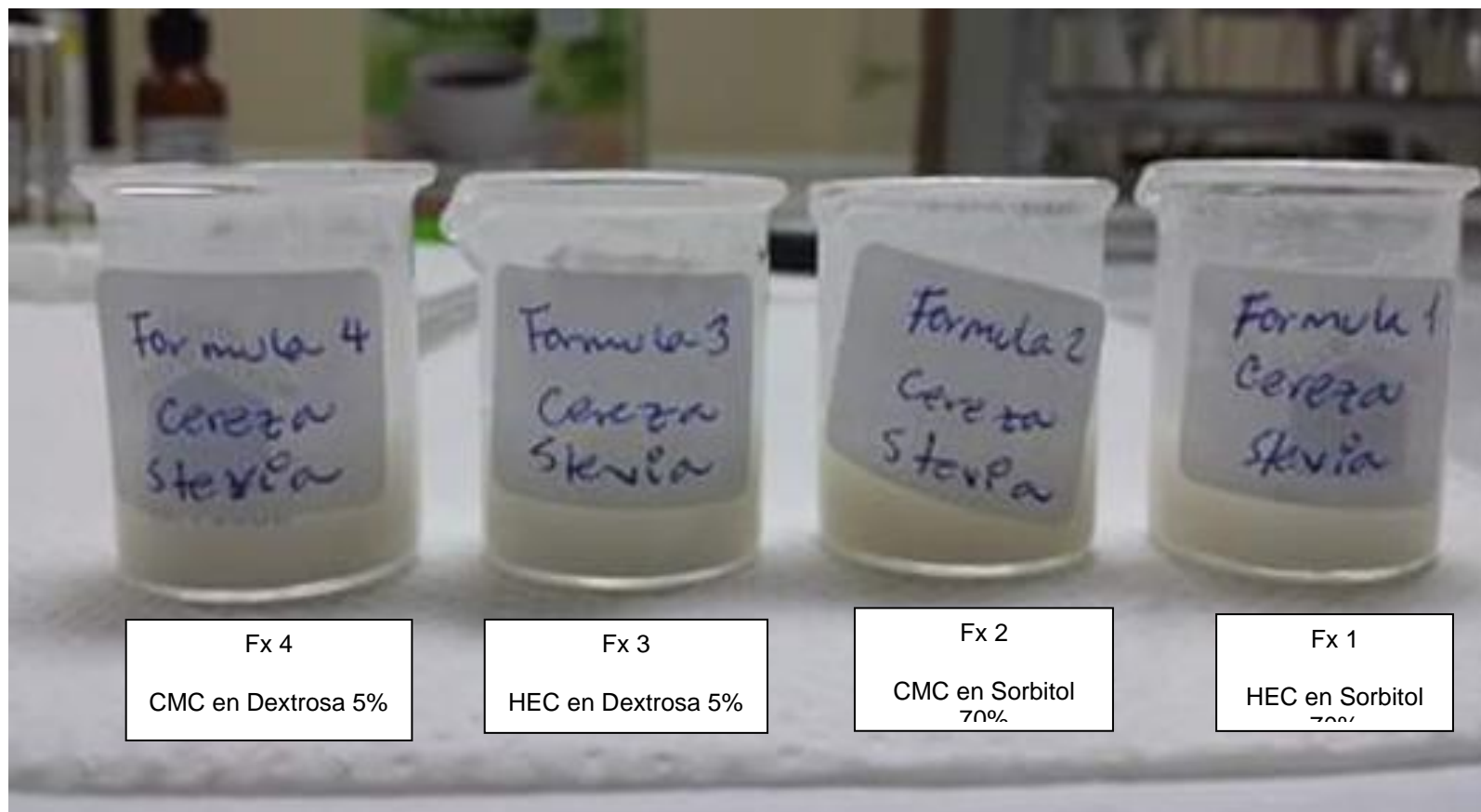
Los resultados cuantitativos de la Tabla N° 13 generaron los resultados cualitativos descritos en la Tabla N° 14 y N° 15, que se presenta a continuación.

TABLA N°14 EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES INTERMEDIAS DE LA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE TABLETAS DE HIDROCLOROTIAZIDA/ESPIRONOLACTONA CON MODIFICACIÓN ORGANOLÉPTICA DE DULZOR Y OLOR UTILIZANDO LA COMBINACIÓN STEVIA/ESENCIA DE CEREZA.

| Atributos de Calidad | Limites | EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES INTERMEDIAS UTILIZANDO LA COMBINACIÓN STEVIA/ESENCIA DE CEREZA | | | |
|-------------------------|----------------------------|---|--|--|--|
| FORMULA | | Fx1SC | Fx2SC | Fx3SC | Fx4SC |
| Color | De blanco a marrillo claro | Blanco | Blanco | Blanco | Blanco |
| Olor | Inodora | Característico a cereza (leve) | Característico a cereza | Característico a cereza | Característico a cereza. (fuerte) |
| Sabor | Agradable | Moderadamente Agradable (Levemente Característico a cereza, poco dulce y con un fondo amargo) | Moderadamente Agradable (Característico a cereza, con un fondo poco dulce y ácido y levemente amargo) | Poco agradable (Característico a cereza, no dulce y con fondo ácido y muy amargo) | Poco agradable (Característico a cereza, no dulce y con un fondo ácido y muy amargo) |
| pH | 4-5 | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) | 4-5 (PAPEL pH) |
| Objetivo del Ensayo | | Conocer la eficiencia de la esencia de cereza y el edulcorante Stevia, como correctivos organolépticos de la suspensión en formulación | Conocer la eficiencia de la esencia de cereza y el edulcorante Stevia, como correctivos organolépticos de la suspensión en formulación | Conocer la eficiencia de la esencia de cereza y el edulcorante Stevia, como correctivos organolépticos de la suspensión en formulación | Conocer la eficiencia de la esencia de cereza y el edulcorante Stevia, como correctivos organolépticos de la suspensión en formulación |
| Conclusiones del Ensayo | | La combinación de la esencia de cereza con el edulcorante Stevia no fue eficiente para enmascarar completamente el sabor amargo de los activos, por lo que se descarta el uso de Stevia como edulcorante por haber demostrada baja capacidad. | | | |

TABLA N°15. EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES INTERMEDIAS DE LA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE TABLETAS DE HIDROCLOROTIAZIDA/ESPIRONOLACTONA CON MODIFICACIÓN ORGANOLÉPTICA DE DULZOR Y OLOR UTILIZANDO LA COMBINACIÓN STEVIA/ESENCIA DE NARANJA.

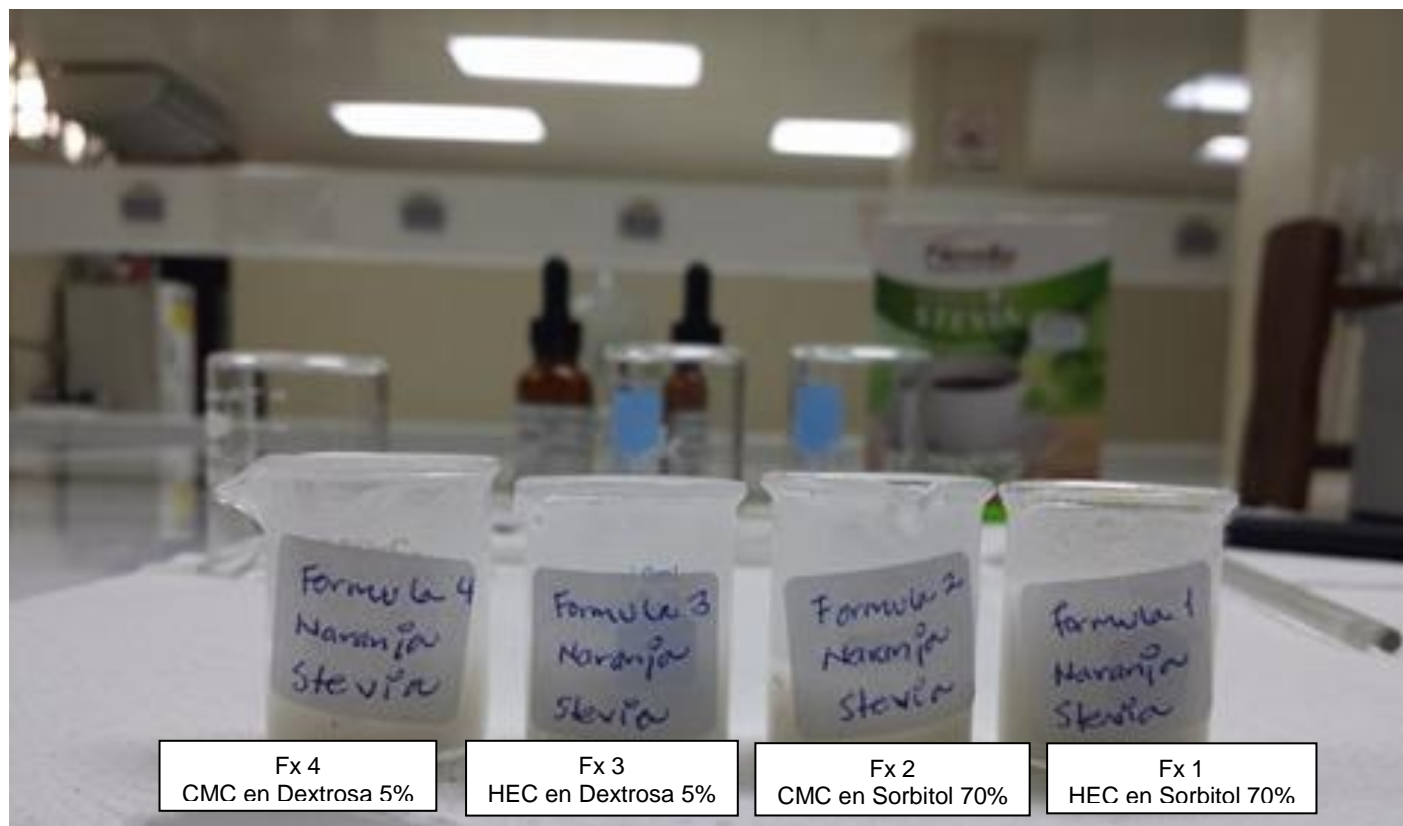
| Atributos de Calidad | Limites | RESULTADOS | | | |
|-------------------------|----------------------------|--|---|---|---|
| FORMULA | | Fx1SN | Fx2SN | Fx3SN | Fx4SN |
| Color | De blanco a marrillo claro | Blanco | Blanco | Blanco | Blanco |
| Olor | Inodora | Característico a naranja (leve) | Característico a naranja | Característico a naranja | Característico a naranja |
| Sabor | Agradable | Levemente agradable (Característico a naranja, ácida, levemente amarga y dulce) | Agradable (Característico a naranja con un fondo cítrico, poco dulce, levemente ácido y amargo) | Poco agradable (Característico a naranja, no dulce y con un fondo levemente ácido y amargo) | Poco agradable (Característico a naranja, con un fondo ácido y amargo y levemente dulce) |
| Objetivo del Ensayo | | Conocer la eficiencia de la esencia de naranja y el edulcorante Stevia, como correctivos organolépticos de la suspensión en formulación | Conocer la eficiencia de la esencia de naranja y el edulcorante Stevia, como correctivos organolépticos de la suspensión en formulación | Conocer la eficiencia de la esencia de naranja y el edulcorante Stevia, como correctivos organolépticos de la suspensión en formulación | Conocer la eficiencia de la esencia de naranja y el edulcorante Stevia, como correctivos organolépticos de la suspensión en formulación |
| Conclusiones del Ensayo | | La capacidad de enmascarar el sabor amargo generado por los activos no fue eficiente al combinar esencia de naranja con el edulcorante Stevia. | | | |



CMC: Carboximetilcelulosa

HEC: Hidroxietilcelulosa

FIGURA N° 7. Ensayos intermedios de suspensiones extemporáneas preparadas a partir de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 10 mg/mL modificadas con esencia de cereza y Stevia



CMC: Carboximetilcelulosa

HEC: Hidroxietilcelulosa

FIGURA N° 8. Ensayos intermedios de suspensiones extemporáneas preparadas a partir de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 10 mg/mL modificadas con esencia de naranja y Stevia.

**Discusión de Resultados de Ensayos Intermedios: (30 mL a 10 mg/mL).
Segunda etapa de los ensayos intermedios:**

Los resultados descritos en la Tabla N° 13 permitieron seleccionar las esencias de cereza y naranja para una segunda fase de prueba, en la cual se incluyó Stevia como edulcorante.

Al realizar la degustación de cada una de las suspensiones se constató que de forma general el edulcorante Stevia modificó la percepción de cada suspensión mejorándolas hacia una sabor más agradable, pero no lo suficiente para enmascarar el sabor amargo de los activos (ver los datos documentados en lo concerniente a las características organolépticas en la Tabla N° 13, N° 14 y N° 15; además, de la Figura N° 7 y N° 8), por lo que se decidió cambiar al edulcorante sacarina sódica con la cual si se logró un sabor dulce y aceptable, esto fue reflejado en los resultados cualitativos de los ensayos finales. (Tabla N° 17)

En el último ensayo de esta fase se definió que la combinación de esencia de cereza con sacarina sódica fue la que generó los mejores resultados en cuanto a sabor ya que si fue agradable al paladar puesto que logró enmascarar el sabor amargo desagradable que inicialmente se percibía en las suspensiones.

Se decidió descartar todas las formulaciones preparadas con Hidroxietilcelulosa y las modificadas con esencia de naranja en combinación con Stevia, ya que aportó un sabor cítrico que potenciaba la sensación amarga generada por los activos; además porque en las formulaciones que contenían Hidroxietilcelulosa como agente suspensor afectó de forma negativa el pH requerido para cumplir con el “Perfil del Producto” (disminuyendo el valor) haciendo que este estuviese fuera del rango de especificación.

5.3.3. Resultados de Ensayos Finales.

Esta fase correspondió a la optimización de las formulaciones con mejores resultados en la fase anterior, con el fin de llegar al “Perfil del Producto”, tanto para las formulaciones con Dextrosa 5% como las preparadas con Sorbitol 70%. Hasta estos ensayos se realizó un análisis farmacéutico completo (determinación de pH, densidad, viscosidad, tiempo de sedimentación, dispersabilidad y contenido químico) el cual garantizó la selección de la suspensión extemporánea idónea para cumplir con el objetivo general del estudio,

Los resultados de esta fase de ensayos corresponden a preparados, en escala de 100 mL, de suspensiones extemporáneas de tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg las cuales, a medida se le fueron evaluando los atributos de calidad en las primeras formulaciones preparadas a concentración de 10 mg/mL, se evidenció que no era una concentración idónea para cumplir con el “Perfil del Producto”, principalmente porque se observó la formación de grumos de difícil desintegración dentro de la suspensiones que contenían Hidroxietilcelulosa; además, por presentar una consistencia pastosa con muy poca fluidez que no permitía la reconstitución de la suspensión.

La disminución de la concentración de 10 mg/mL a 5 mg/mL, mejoró la consistencia (fluidez y reconstitución) de la suspensión extemporánea en estudio. Se aclara que además de la consistencia se tuvo a la vista lo siguiente: no afectar la dosis en cuanto a volumen a administrar, optimizar la consistencia obtenida de forma tal que cumpla con la requerida en una suspensión; y la eficacia de los agentes suspensores para lograr formar aglomerados fácilmente redispersables y además disminuir la dificultad de enmascarar el sabor amargo proporcionado por los activos.

TABLA N° 16. RESULTADOS DE ENSAYOS FINALES LA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL PREPARADAS A VOLUMEN ESCALA DE 100 mL.

| Materia Prima | | Fórmula teórica (%) | RESULTADOS DE ENSAYOS FINALES LA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|---|--|---|--------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|
| | | | Fx22 | | | | Fx32 | | | | Fx42 | | | |
| | | | Fx22C | | Fx22M | | Fx32C | | Fx32M | | Fx42C | | Fx42M | |
| | | | (%m/v) | (%m/m) | (%m/v) | (%m/m) | (%m/v) | (%m/m) | (%m/v) | (%m/m) | (%m/v) | (%m/m) | (%m/v) | (%m/m) |
| CUERPO 1 | Hidroclorotiazida (Tabletas de 25 mg pulverizadas) (MINSAL) | CANTIDAD EQUIVALENT E A 500 MG DE ACTIVO | 3.73 | 3.58 | 3.73 | 3.59 | 3.73 | 3.58 | 3.73 | 3.58 | 3.73 | 3.58 | 3.73 | 3.59 |
| | Espironolactona (Tabletas de 100 mg pulverizadas) (MINSAL) | | 3.62 | 3.48 | 3.62 | 3.49 | 3.62 | 3.48 | 3.62 | 3.48 | 3.62 | 3.48 | 3.62 | 3.49 |
| CUERPO 2 | Carboximetilcelulosa | 0.3-1.2 | 0.40 | 0.38 | 0.40 | 0.39 | 0.50 | 0.48 | 0.50 | 0.48 | 1.20 | 1.15 | 1.20 | 1.16 |
| | Sorbato de potasio | 0,2 | 0.21 | 0.20 | 0.21 | 0.20 | 0.20 | 0.19 | 0.20 | 0.19 | 0.20 | 0.19 | 0.20 | 0.19 |
| | Solución de ácido cítrico 10% | 4 | 4.23 | 4.06 | 4.02 | 3.87 | 4.07 | 3.91 | 4.00 | 3.85 | 4.01 | 3.85 | 4.02 | 3.87 |
| | Sacarina sódica | 0,2 | 0.20 | 0.19 | 0.20 | 0.19 | 0.20 | 0.19 | 0.20 | 0.19 | 0.20 | 0.19 | 0.20 | 0.19 |
| | Correctivo de olor y sabor a cereza | 0,05 | 0.06 | 0.06 | 0.02 | 0.02 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.02 | 0.29 | 0.28 | 0.02 | 0.02 |
| | Sorbitol 70% | 91,580 | 91.59 | 88.04 | 91.59 | 88.25 | 91.69 | 88.13 | 91.69 | 88.19 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Dextrosa 5% | 90,88 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 90.88 | 87.28 | 90.89 | 87.50 |
| *TOTAL DE % DE LA MEZCLA | | | 104.0 | 100.0 | 103.7 | 100.0 | 104.0 | 100.0 | 103.9 | 100.0 | 104.1 | 100.0 | 103.8 | 100.0 |
| | | | 3 | 0 | 8 | 0 | 3 | 0 | 6 | 0 | 3 | 0 | 8 | 0 |

C: TABLETAS DE ORIGEN COMERCIAL

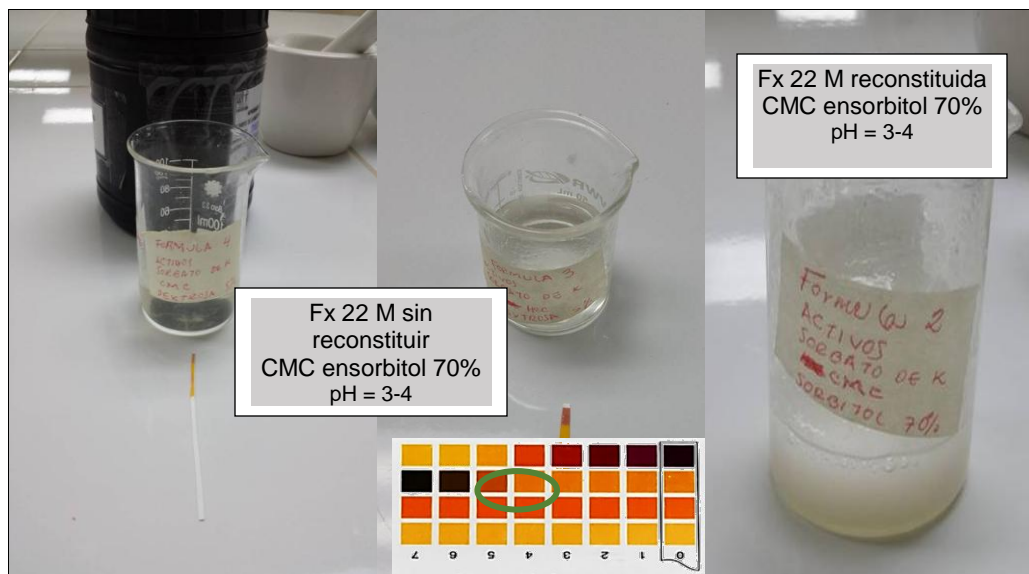
M: TABLETAS PROPORCIONADAS POR EL MINSAL

TABLA N° 17: CONTINUACIÓN.

| SUSPENSIONES EXTEMPORÁNEAS PREPARADA A VOLUMEN DE 100 mL (5mg/mL) | | | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|--|--|
| Atributos de Calidad | Limites | EVALUACIÓN ORGANOLÉPTICA Y FISICOQUÍMICA DE LOS ENSAYOS FINALES DE LA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL | | | | | |
| FORMULA | | Fx22C | Fx22M | Fx32C | Fx32M | Fx42C | Fx42M |
| Homogeneidad de dispersión de partículas | Sistema heterogéneo bifásico con distribución homogénea | Sistema heterogéneo bifásico con distribución homogénea, con sedimentación por floculación. (CMC 0.5% p/v) | Sistema heterogéneo bifásico con distribución homogénea, con sedimentación por floculación. (CMC 0.5% p/v) | Sistema heterogéneo bifásico con distribución homogénea, con sedimentación por floculación. (CMC 0.4% p/v) | Sistema heterogéneo bifásico con distribución homogénea, con sedimentación por floculación. (CMC 0.4% p/v) | Sistema heterogéneo bifásico con distribución homogénea, con sedimentación no estratificada. (CMC 1.2 % p/v) | Sistema heterogéneo bifásico con distribución homogénea, con sedimentación no estratificada. (CMC 1.2 % p/v) |
| Viscosidad | Característica a una suspensión | Característica a una suspensión | Característica a una suspensión | Característica a una suspensión | Característica a una suspensión | Característica a una suspensión | Característica a una suspensión |
| pH | 3-5 | 4.18 | 3.67 | 3.18 | 3.95 | 4.42 | 4.52 |
| Densidad (g/cm ³) | A documentar (g/mL) | ----- | ----- | 1.292 | 1.301 | 0.883 | 0.91 |
| Tiempo de sedimentación | A documentar | 24 horas | 6 horas | 6 horas | 6 horas | 1 hora | 1 hora |
| Dispersabilidad (N° de oscilaciones 180°) | A documentar | 5 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 |

TABLA N° 17. CONTINUACIÓN.

| SUSPENSIONES EXTEMPORÁNEAS PREPARADA A VOLUMEN DE 100 mL (5mg/mL) | | | | | | | |
|---|------------|---|---|-------|--|--|---|
| Atributos de Calidad | Limites | EVALUACIÓN ORGANOLÉPTICA Y FISICOQUÍMICA DE LOS ENSAYOS FINALES DE LA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL | | | | | |
| FORMULA | | Fx22C | Fx22M | Fx32C | Fx32M | Fx42C | Fx42M |
| Objetivo del Ensayo | | Escalar el volumen de la suspensión extemporánea a preparar para obtener una formula robusta que cumple con el "Perfil del Producto" | | | | | |
| Conclusiones del Ensayo | | Con la diferencia de concentración del agente suspensor no hay mayor variabilidad en cuanto al comportamiento reológico del fluido de ambas fórmulas; pero si se muestrea una leve diferencia en el valor de pH. Siendo el pH idóneo, el obtenido con la Carboximetilcelulosa al 0.4 % en sorbitol 70%. | | | El pH del fluido está dentro del límite estipulado en el diseño del producto, y aunque el tiempo de sedimentación es bajo es fácilmente redispersable. | | |
| Contenido Químico | 85 – 115 % | 4.96 mg/mL (99.2%) Espironolactona 5.19 mg/mL (103.8%) Hidroclorotiazida | 4.77 mg/mL (95.4%) Espironolactona 5.17 mg/mL (103.4%) Hidroclorotiazida | ----- | | 4.26 mg/mL (85.2%) Espironolactona 4.36 mg/mL (87.2%) Hidroclorotiazida | 3.95mg/mL (79%) Espironolactona 4.27 mg/mL (85.4%) Hidroclorotiazida |



*CMC: Carboximetilcelulosa

FIGURA N° 9. Verificación preliminar de pH de la fórmula de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida y Espironolactona 5 mg/mL a transferir.

En la Figura N° 9 se muestra el valor de pH de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL seleccionada luego de terminar la etapa de ensayos finales. Corresponde a la formulación preparada con sorbitol 70% como solvente del vehículo de reconstitución y Carboximetilcelulosa como agente suspensor.

La Figura N° 9 también evidencia, de forma gráfica, el comportamiento del pH en el vehículo de reconstitución o cuerpo 2 (imágenes de la izquierda) y en la suspensión extemporánea ya reconstituida (imagen derecha); se observa la medición preliminar de pH con papel pH.

La Figura N° 10 proyecta las suspensiones extemporáneas de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona 5 mg/mL que luego de la evaluación y análisis farmacéutico cumplieron con el “Perfil del Producto”. Estas corresponden a cada solvente propuesto para preparar el vehículo de reconstitución (Cuerpo 2).

El preparado ubicado en la izquierda se formuló utilizando Sorbitol 70% y el de la derecha con Dextrosa 5%, ambas corresponden a las fórmulas que contienen Carboximetilcelulosa como agente suspensor.

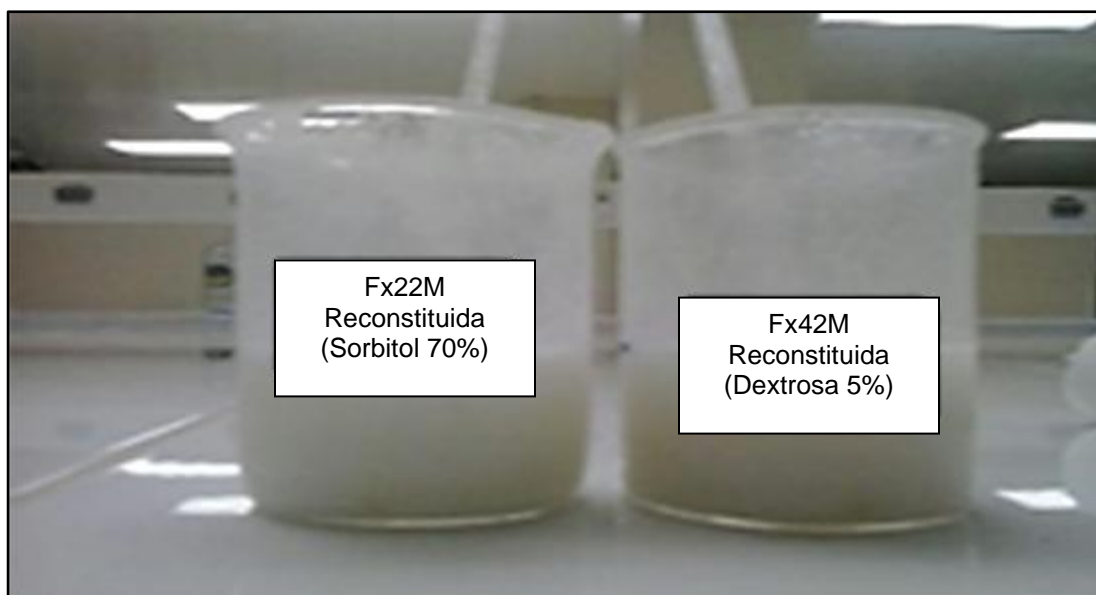


FIGURA N° 10. Ensayos finales que cumplen con el “Perfil del Producto” de una suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL.

Discusión de Resultados de Ensayos Finales (a escala) de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL

Al escalar las formulaciones de las suspensiones preparadas a 100 mL, se evaluaron todos los atributos de calidad respectivos al “Perfil del Producto” ya que a este volumen se obtuvieron datos confiables y reproducibles.

Dentro de los datos que se presentan en la Tabla N° 16 se incluyen las fórmulas cuali-cuantitativas de las suspensiones extemporáneas preparadas tanto con tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y tabletas de Espironolactona 100

mg provenientes de licitación del MINSAL (Fx22M, Fx32M y Fx42M), como con las preparadas con tabletas de igual presentación que se encuentran en libre comercio (Fx22C, Fx32C y Fx42C).

Los resultados de la evaluación organoléptica de las suspensiones extemporáneas preparadas con Carboximetilcelulosa (agente suspensor), esencia de cereza y sacarina sódica (correctivos organolépticos de dulzor, sabor y olor) determinaron que las formulaciones con Sorbitol 70% (solvente de vehículo de reconstitución) fueron más agradables al paladar que las formulaciones que se prepararon utilizando Dextrosa 5% como solvente del vehículo de reconstitución;

Las formulaciones con Sorbitol 70% se formularon a dos concentraciones de Carboximetilcelulosa, 0.4% y 0.5%, de estas, la de mayor concentración fue la que presentó mejor consistencia, adecuada para una suspensión.

En el caso de las formulaciones con Dextrosa 5% estos requirieron una concentración de Carboximetilcelulosa al 1.2% para lograr cumplir con los requerimientos fisicoquímicos propios de una suspensión en cuanto a características de consistencia se refiere.

Las formulaciones con Dextrosa 5% como solvente del vehículo de reconstitución presentaron mayor fluidez que las formuladas con Sorbitol 70%.

Se observa además, que el tipo de sedimentación originada en los preparados con Dextrosa 5% fue no estratificada, con la formación de sedimento compacto en el fondo del recipiente, mismo que se redispersó fácilmente en las primeras 6 horas. Este comportamiento de redispersabilidad fue independiente al origen

de las tabletas utilizadas, ya sea las del MINSAL o las Comerciales. (Ver Tabla N° 17).

En cuanto al pH, el límite de aceptación estuvo condicionado a dos pruebas, las cuales fueron:

1. **Prueba de solubilidad de los activos**, documentada en Tabla N° 1, N°2, N° 3 y N° 4, condicionaron el rango de pH luego de que sus resultados evidenciaron, además del grado de solubilidad de los activos, la estabilidad de estos en sustancias con diferente valor de pH. En estos resultados se tomó en cuenta la evidente degradación de los activos en medios alcalinos o medios ácidos, principalmente del activo Espironolactona el cual resultó estable en sustancias que presentaron un valor pH de 3.0 a 5.0. (Ver Tabla N° 1, N°2, N° 3 y N° 4)
2. **Determinación del valor de pH correspondiente a cada activo en medio acuoso**; también condicionaron el rango de pH debido a que los resultados obtenidos en esta prueba permitieron conocer el valor de pH que brindaron los activos por sí mismos a la formulación y el valor de pH al cuál no sufren degradación. (Ver Tabla N° 5)

En la Tabla N° 17 se puede observar que las fórmulas preparadas con 0.5% de Carboximetilcelulosa en Sorbitol 70% (Fx22C y Fx22M) presentaron un valor de pH óptimo (4.18 y 3.67 respectivamente) para cumplir con el “Perfil del Producto”, puesto que está dentro del límite de aceptación. Caso contrario la formulación que contiene 0.4 % de este agente suspensor para el mismo vehículo, que reporta un valor de pH menor al de los límites.

Las suspensiones formuladas con 1.2% de Carboximetilcelulosa en Dextrosa 5% reportaron un valor de pH que está dentro del límite de aceptación.

Existe una pequeña diferencia entre los valores de pH de las fórmulas preparadas con tabletas proveídas por el Ministerio de Salud de El Salvador (MINSAL), las cuales si cumplen con los límites previstos; respecto a las adquiridas en venta libre. Esta diferencia no es significativa en suspensiones extemporáneas formuladas con Dextrosa 5% pero sí en las fórmulas preparadas con Sorbitol 70% y que contienen Carboximetilcelulosa al 0.5%. (Ver Tabla N°17)

La secuencia de imágenes de la Figura N° 9 evidencia que el valor de pH ajustado entre 3 a 4 durante la preparación del cuerpo 2, no se modificó luego de incorporar el cuerpo 1 en el proceso de reconstitución.

Las suspensiones extemporáneas elaboradas a partir de tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y Espironolactona 100 mg, indistintamente de la procedencia de estas, presentaron una consistencia dependiente del solvente de formulación del Cuerpo 2 (vehículo de reconstitución).

Las formulaciones con tabletas de Hidroclorotiazida y Espironolactona provenientes de la licitación del MINSAL preparadas con Sorbitol 70%, generaron sistemas heterogéneos bifásicos que sedimentaron en un tiempo de 6 horas al utilizar Carboximetilcelulosa al 0.5%; el tipo de sedimentación observada fue tipo estratificada en forma de flóculos que se dispersaron homogéneamente en el volumen del vehículo.

La redispersión completa del sedimento requirió de una agitación moderada con tres giros a 180°.

Las suspensiones extemporáneas elaboradas con Carboximetilcelulosa al 1.2% en Dextrosa 5% presentaron una sedimentación de tipo no estratificada, el sedimento se compactó en el fondo del recipiente que la contenía luego de transcurrido un tiempo igual a una hora. Al inicio de la sedimentación se observó una leve formación de flóculos que sedimentaron rápidamente hacia el fondo. La redispersión total requirió tres giros a 180° con una fuerza moderada.

En cuanto al contenido químico de los activos, determinado en un estudio paralelo al presente trabajo de graduación, se observaron concentraciones diferentes al 100% de la concentración de formulación.

Las tabletas provenientes de la licitación del MINSAL reportaron valores de 4.77 mg/mL (95.4%) para Espironolactona y 5.17 mg/mL (103.4%) para Hidroclorotiazida en la formulación cuyo vehículo fue en sorbitol 70%; en el caso de la formulación con dextrosa 5% las concentraciones fueron de 3.95 mg/mL (79%) para Espironolactona y 4.27 mg/mL (85.4%) para Hidroclorotiazida.

En las formulaciones tanto con Sorbitol 70% como con Dextrosa 5% se observó que la cuantificación de Espironolactona fue menor que el contenido de Hidroclorotiazida, esto podría deberse a la poca estabilidad que presenta la Espironolactona en medios líquidos; así como también la mayor estabilidad que presenta la Hidroclorotiazida en el vehículo.

La Espironolactona presentó menor contenido químico tanto en la formulación de tabletas provenientes de la licitación del MINSAL, como de las que se adquirieron de forma comercial.

El porcentaje sobre lo rotulado correspondiente a ambos activos se encuentra dentro de los límites establecidos en el “Perfil del Producto” en el caso de las formulaciones preparadas con Sorbitol 70%(m/v), no así las formulaciones tanto comercial y del MINSAL preparadas con Dextrosa al 5%.

El anterior resultado propone al Sorbitol 70% como el solvente idóneo para la formulación de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL, ya que cumple con los atributos del “Perfil del Producto” en cuanto al contenido químico y demás atributos ya descritos. Y aunque dentro de las condiciones a tomar en cuenta para determinar la fórmula maestra se encontraba la utilización de materias primas existentes dentro de farmacia, por ejemplo la dextrosa al 5%, este criterio se tornó inaplicable al observar el resultado del contenido químico en las formulaciones que se ensayaron con Dextrosa 5%.

El bajo contenido químico de los activos en las formulaciones con Dextrosa 5% podría deberse a la baja estabilidad que presentan los activos en medios acuosos, además de la utilización de un método analítico en desarrollo.

5.3.4. Optimización de Ensayos Finales (preparados con Dextrosa 5%) para la Posterior Transferencia.

La optimización consistió en realizar pequeños ajustes de fórmula y del proceso de elaboración de la suspensión extemporánea de tableta de Hidroclorotiazida/Espironolactona 5 mg/mL para que las formulaciones transferidas cumplan con la calidad prevista en el “Perfil del Producto”.

Dentro de los ajustes tomados en cuenta para optimizar las formulaciones finales de la suspensión extemporánea en estudio, están: (Ver Tabla N° 18)

- Cambio en la concentración de sacarina sódica, la cual se aumentó respecto a los ensayos intermedios.
- Cambio en la concentración de esencia de cereza, ya que la intensidad del sabor no era suficiente para enmascarar el sabor amargo en los ensayos finales.
- Etapa de incorporación del agente regulador de pH (ácido cítrico).
- Tiempo de hinchamiento del agente suspensor (Carboximetilcelulosa), luego de comprobar que no requería del tiempo predispuesto.

Se aclara que se optimizaron únicamente las formulaciones preparadas en Dextrosa 5%, ya que las formulaciones finales preparadas en sorbitol 70% cumplieron con el “Perfil del Producto” luego de finalizar los ensayos finales.

TABLA N° 18. ENSAYO CORRESPONDIENTE A LA OPTIMIZACIÓN DE LA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL FORMULADA EN DEXTROSA 5%.

| Optimización de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL | | | | | | | | |
|---|---|---|------------------------|------------------------|---------|--------|---------|--------|
| Materia Prima | | Fórmula teórica (%) | Fx42Op | | | | | |
| | | | Fx42COp | Fx42MOp | Fx42COp | | Fx42MOp | |
| | | | Peso en gramos | | (%m/v) | (%m/m) | (%m/v) | (%m/m) |
| CUERPO 1 | Hidroclorotiazida (Tabletas de 25 mg pulverizadas) (MINSAL) | CANTIDAD EQUIVALENTE A 500 MG DE ACTIVO | 3.726 (20 TABLETAS) | 3.726 (20 TABLETAS) | 3.726 | 3.543 | 3.726 | 3.545 |
| | Espironolactona (Tabletas de 100 mg pulverizadas) (MINSAL) | | 3.623 (5 TABLETAS) | 3.623 (5 TABLETAS) | 3.623 | 3.445 | 3.623 | 3.447 |
| CUERPO 2 | Carboximetilcelulosa | 2.000 | 2.004 | 2.003 | 2.004 | 1.905 | 2.003 | 1.905 |
| | Sorbato de potasio | 0.200 | 0.203 | 0.292 | 0.203 | 0.193 | 0.292 | 0.278 |
| | Solución de ácido cítrico 10% | 4.000 | 4.062 | 4.085 | 4.062 | 3.884 | 4.085 | 3.886 |
| | Sacarina sódica | 0.600 | 0.400 | 0.401 | 0.400 | 0.380 | 0.401 | 0.381 |
| | Esencia de cereza | 0.100 | 0.120 | 0.102 | 0.120 | 0.114 | 0.102 | 0.097 |
| | Dextrosa 50% | 91.000 | 91.038 | 90.887 | 91.038 | 86.558 | 90.887 | 86.461 |
| | Total de CUERPO 2 (g) (para 100 mL de suspensión) | | | 97.827 | 97.770 | | | |
| Total para 100 mL de MEZCLA (g) | | | 103.882 | 105.119 | | | | |
| Total de % | | | | | 105.17 | 100.02 | 105.11 | 100.00 |



FIGURA N° 11. Optimización de la suspensión extemporánea (en dextrosa 5%) de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL.

Discusión de Resultados de la Optimización de Fórmula Preparada con Dextrosa 5% para Transferir.

La fórmula preparada con Dextrosa 5% como diluyente del vehículo de reconstitución, se optimizó hasta que esta cumplió con los atributos de calidad descritas en el “Perfil del Producto” (Ver Cuadro N° 3).

Fue necesario duplicar la concentración de la esencia de cereza, así como de la sacarina sódica utilizada en los ensayos formulados con sorbitol 70%.

Al incrementar la concentración del agente suspensor de 1.5% a 2.0 % m/v, la consistencia obtenida en la suspensión fue mayor que la idónea, por lo que se realizó un segundo ensayo con Carboximetilcelulosa al 1.2% que sí cumplió con el “Perfil del Producto” (Ver Tabla N° 18) en cuanto a consistencia (Ver Figura N° 11).

Con el ensayo de optimización se observó un límite de uso del agente suspensor en dextrosa 5%, puesto que al utilizarla al 2% se generaron grumos que no se percibieron a la concentración del 1.2%.

El uso de la Carboximetilcelulosa a concentraciones menores al 1.2% generaron suspensiones fluidas y que no correspondían a una suspensión.

5.4. DETERMINACIÓN DE LA RELACIÓN CUERPO 1 – CUERPO 2, PARA LA RESPECTIVA CUANTIFICACIÓN DEL VOLUMEN DEL VEHÍCULO DE RECONSTITUCIÓN.

5.4.1. Ensayo para la Determinación de Densidad de la Suspensión Extemporánea Seleccionada para Transferir.

Debido a que se trata de una formulación líquida oral, preparada como suspensión extemporánea pediátrica a partir de tabletas de Hidroclorotiazida/Espironolactona, se tomó en cuenta el estudio de densidad de la misma ya que es un factor crítico tanto para la redispersabilidad como para la unidad de dosis a administrar a los pacientes pediátricos. Ya que un valor de densidad mayor es equivalente a un menor volumen de administración para alcanzar la dosis terapéutica y viceversa.

Además, la densidad fue fundamental para determinar la concentración inicial de la formulación, puesto que la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL, luego de haberlo desarrollado, será administrada a una población cuya ingesta es restringida al menor volumen posible.

Por lo anterior, para lograr la mejor relación polvo para reconstitución – vehículo de reconstitución primero se determinó la densidad del producto para verificar que cumpliera con lo especificado en el “Perfil del Producto”.

TABLA N° 19. DETERMINACIÓN DE DENSIDAD DE LA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL EN DEXTROSA 5%.

| PRUEBA DE DENSIDAD | | | | |
|------------------------------|---|--|------------------------|---------------------------|
| Atributo | Formula Fx2 MINSAL (Sorbitol 70%) | Formula Fx3 COMERCIAL (Sorbitol 70%) | Formula Fx 4 MINSAL | Formula Fx 4 COMERCIAL |
| | Cantidad (g) | | | |
| Peso de balón sin suspensión | 13.843 | 14.05 | 14.932 | 15.575 |
| Peso de balón con suspensión | 26.853 | 26.973 | 24.029 | 24.404 |
| Densidad (g/mL) | 1.301 | 1.292 | 0.91 | 0.883 |

Discusión de Resultados de la Prueba de Densidad para la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL.

La densidad que resultó luego de preparar las suspensiones extemporáneas fue mayor en las fórmulas preparadas con Sorbitol 70% tanto para las tabletas de licitación MINSAL como las tabletas de procedencia comercial.

La densidad reportada en la formulación con Sorbitol 70% fue de 1.301 g/mL para tabletas provenientes del MINSAL y 1.292 g/mL para tabletas comerciales. Estos valores de densidad fueron favorables al “Perfil del Producto” puesto que constituyeron una mejor administración de la suspensión, ya que se requirió de menor volumen para una misma masa de medicamento.

Las suspensiones elaboradas con dextrosa 5% reportaron valores de densidad de 0,91 g/ml para los preparados con tabletas provenientes del MINSAL y 0,883 g/mL para los preparados con tabletas de procedencia comercial (VerTabla N° 19).

Estos valores de densidad fueron favorables al “Perfil del Producto” ya que mejoró la reproducibilidad de la dosis de administración de la suspensión, al presentar una velocidad de sedimentación y tiempo de redispersión característicos a una suspensión.

5.4.2. Cuantificación del Volumen de Cuerpo para Reconstitución.

La suspensión en estudio fue de tipo extemporánea por tanto, esta requirió de dos componentes, un Cuerpo 1 constituido por las tabletas de los activos Hidroclorotiazida/Espironolactona transformados en forma de polvo y un Cuerpo

2 al que se le llamó “Vehículo de reconstitución” el cual se presentó en forma líquida para ser el medio de redispersión.

Debido a lo antes expuesto, surgió la necesidad de cuantificar la cantidad de Cuerpo 2 necesario para redispersar la cantidad de Cuerpo 1 (cantidad fija determinada por la equivalencia en la concentración de los activos) y así obtener un volumen estándar de la suspensión a un volumen de 100 mL.

TABLA N° 20. CUANTIFICACIÓN DEL VEHÍCULO DE RECONSTITUCIÓN NECESARIO PARA LA PREPARACIÓN DE 100 mL DE SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA (PEDIÁTRICA) DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL EN DEXTROSA 5%.

| CUANTIFICACIÓN DE VOLUMEN DE RECONSTITUCIÓN | | | | |
|--|---|--|--|---|
| Atributo | Formula Fx2 MINSAL (sorbitol 70%) | Formula Fx2 COMERCIAL (sorbitol 70%) | Formula Fx4 MINSAL (Dextrosa 5%) | Formula Fx4 COMERCIAL (Dextrosa 5%) |
| | Cantidad (g) | | | |
| Peso de balón vacío | 40.494 | 40.998 | 63.889 | 62.806 |
| Peso de balón + polvo de tabletas | 44.726 | 43.488 | 71.238 | 69.129 |
| Peso de balón + polvo de tabletas + vehículo | 92.344 | 92.762 | 160.842 | 161.701 |
| Cantidad de Suspensión preparada | 50 mL | 50 mL | 100 mL | 100 mL |

Discusión de Resultados de la Determinación del Volumen de Reconstitución.

Este ensayo se realizó con la finalidad de determinar la cantidad de vehículo de reconstitución necesaria para preparar la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL.

Con el valor obtenido se pudo calcular el volumen de reconstitución, respectivo a cada uno de los vehículos, requerido para elaborar formulaciones con diferente volumen de preparación, y tomando en cuenta que el resultado se determinó utilizando instrumentos volumétricos, estos pueden ser escalados a mayores o menores volúmenes de preparación en dependencia de la cantidad que se requiera fabricar (Ver Tabla N° 20).

Calcular un valor de volumen de vehículo de reconstitución permite reproducir preparados robustos y más exactos en cuanto al contenido de activos en la fórmula ya que estos estarían dispersos en un volumen definido.

Cabe destacar que la diferencia de peso entre las tabletas proveídas por el MINSAL respecto a las adquiridas de forma comercial, no fue significativa y proporcionó similares resultados de contenido químico.

5.5. PREPARACIÓN DE LA TRANSFERENCIA DE DOCUMENTACIÓN RELATIVA A LA FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA (PEDIÁTRICA) DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL.

Luego de dividir el proceso de transferencia de la documentación del desarrollo de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y

Espironolactona 5 mg/mL en dos etapas, **Preparación de la documentación de la formulación y Proceso de transferencia del expediente de formulación y análisis**, se procedió a recolectar la documentación correspondiente a la formulación de la suspensión.

Los resultados descritos en este apartado sólo competen a la etapa de “Preparación de la documentación” a ser transferida a la Dirección de Tecnologías Sanitarias del MINSAL. Específicamente a los concerniente a la formulación de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL. Ya que la documentación del análisis fisicoquímico de la formulación es un trabajo de graduación paralelo a este estudio.

Los resultados del “Proceso de transferencia del expediente de formulación y análisis” no fueron objeto de este estudio, puesto que se refiere a un compromiso institucional que conlleva trámites de largo plazo.

Luego de realizar los ensayos iniciales intermedios y finales se seleccionaron las fórmulas cuyos atributos de calidad cumplieron con los descritos en el “Perfil del Producto”, tomando en cuenta que estas fueron robustas al escalarlas a un volumen de 100mL.

Se tomó en cuenta la fórmula FxD1 (proveniente de la Fx4Op), preparada con Dextrosa 5% optimizada, y la fórmula FxS1 (proveniente de la Fx2SM), ya que estas cumplieron de forma favorable con los límites de aceptación con los atributos de calidad descritos en el perfil del producto.

5.5.1. Fórmulas Quali-Cuantitativas correspondientes a las Suspensiones Extemporáneas de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL a Transferir.

TABLA N° 21. FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA QUE CUMPLE CON “PERFIL DEL PRODUCTO” (CON DEXTROSA 5%).

| Materia Prima | | Fórmula teórica (%) | | Fx D1 | |
|---------------|--|----------------------------|-------------------|------------|------------|
| | | | | (%m/v) | (%m/m) |
| CUERPO 1 | *Hidroclorotiazida (Tabletas de 25 mg pulverizadas) (MINSAL) | 3.726 (5 mg del activo) | Contenido químico | 4.270 (mg) | 4.726 (mg) |
| | *Espironolactona (Tabletas de 100 mg pulverizadas) (MINSAL) | 3.623 mg del activo) (5 | | 3.950 (mg) | 4.361 (mg) |
| CUERPO 2 | Carboximetilcelulosa | 1.200 | | 1.200 | 1.153 |
| | Sorbato de potasio | 0.200 | | 0.201 | 0.193 |
| | Solución de ácido cítrico 10% | 2.000 | | 2.005 | 1.926 |
| | Sacarina sódica | 2.000 | | 2.000 | 1.922 |
| | Correctivo de olor y sabor a cereza | 0.100 | | 0.159 | 0.153 |
| | Dextrosa 5% | 90.887 | | 91.163 | 87.592 |
| TOTAL | | 100 mL | | 102.951 | 100.288 |

*Valores calculados luego de realizado el ensayo para determinar la potencia.

TABLA N° 22. FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA QUE CUMPLE CON “PERFIL DEL PRODUCTO”. (CON SORBITOL 70%)

| FORMULACIONES A TRANSFERIR | | | | | | |
|----------------------------|---|----------------------------|-------------------|-----------|-----------|------------|
| Materia Prima | | Fórmula teórica (%) | | Peso (g) | FxS1 | |
| | | | | FxS1 | (%m/v) | (%m/m) |
| CUERPO 1 | Hidroclorotiazida (Tabletas de 25 mg pulverizadas) (MINSAL) | 3.726 (5 mg del activo) | Contenido químico | 5.464(mg) | 5.464(mg) | 5.022 (mg) |
| | Espironolactona (Tabletas de 100 mg pulverizadas) (MINSAL) | 3.623 (5 mg del activo) | | 5.536(mg) | 5.536(mg) | 5.089 (mg) |

TABLA N° 22. CONITNUACIÓN.

| FORMULACIONES A TRANSFERIR | | | | | |
|----------------------------|-------------------------------------|---------------------|----------|---------|---------|
| Materia Prima | | Fórmula teórica (%) | Peso (g) | FxS1 | |
| | | | FxS1 | (%m/v) | (%m/m) |
| CUERPO 2 | Carboximetilcelulosa | 0.400 | 0.400 | 0.400 | 0.385 |
| | Sorbato de potasio | 0.200 | 0.201 | 0.201 | 0.194 |
| | Solución de ácido cítrico 10% | 2.000 | 2.062 | 2.062 | 1.985 |
| | Sacarina sódica | 2.000 | 2.001 | 2.001 | 1.927 |
| | Correctivo de olor y sabor a cereza | 0.100 | 0.153 | 0.153 | 0.147 |
| | Sorbitol 70% | 91.685 | 91.687 | 91.687 | 88.285 |
| TOTAL | | 100 mL | 103.853 | 102.727 | 100.273 |

*Valores calculados luego de realizado el ensayo para determinar la potencia.

Discusión de resultados del proceso de preparación de la documentación relativa a la formulación de una Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL

La preparación de la documentación referente a la formulación de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL se realizó al final del proceso de formulación, ya que hasta ese momento se contó con la fórmula cuali-cuantitativa definitiva, y a partir de esta se seleccionó la documentación restante.

Las formulas cuali-cuantitativas que cumplieron con el “Perfil del Producto” resultaron seleccionadas luego a haber sido analizadas a través de los atributos de calidad siguientes:

- pH
- Viscosidad
- Redispersabilidad
- Tipo De Sedimentación
- Contenido Químico O Concentración De Los Activos.

El reporte final del análisis de la potencia de los activos de la suspensión extemporánea se calculó a partir de los datos que se nos fue entregado por los compañeros que llevan el estudio paralelo al presente trabajo de graduación.

Las formulaciones cuyo diluyente fue dextrosa 5% presentaron valores de contenido químico de 85.81% para Espironolactona y 74.96% para Hidroclorotiazida, resultando la potencia de la Hidroclorotiazida fuera del límite de aceptación; caso contrario, los resultados obtenidos en sorbitol 70%, como diluyente del vehículo de reconstitución, fueron 110.71% de potencia para la Espironolactona y 109.27% para Hidroclorotiazida respectivamente.

La variación en estos resultados pudo deberse a la solubilidad de los activos, la estabilidad por el pH del medio principalmente en el caso de la Espironolactona la cual es altamente inestable en medios acuosos, así también a la potencia de los activos contenido en las tabletas.

5.5.2. Preparación de la Documentación de la formulación de la Suspensión Extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL.

TABLA N° 23. FORMULA CUALI-CUANTITATIVA (CON SORBITOL 70%).

| Materia Prima | Fórmula teórica (%) |
|---|----------------------------|
| Hidroclorotiazida (Tabletas de 25 mg pulverizadas) (MINSAL) | 3.726 (5 mg del activo) |
| Espironolactona (Tabletas de 100 mg pulverizadas) (MINSAL) | 3.623 (5 mg del activo) |
| Carboximetilcelulosa | 0.368 |
| Sorbato de potasio | 0.185 |
| Solución de ácido cítrico 10% | 1.895 |
| Sacarina sódica | 1.839 |
| Esencia de cereza | 0.141 |
| Sorbitol 70% | 84.279 |
| TOTAL | 100 mL |

TABLA N° 24. FORMULA CUALI-CUANTITATIVA (CON DEXTROSA 5%).

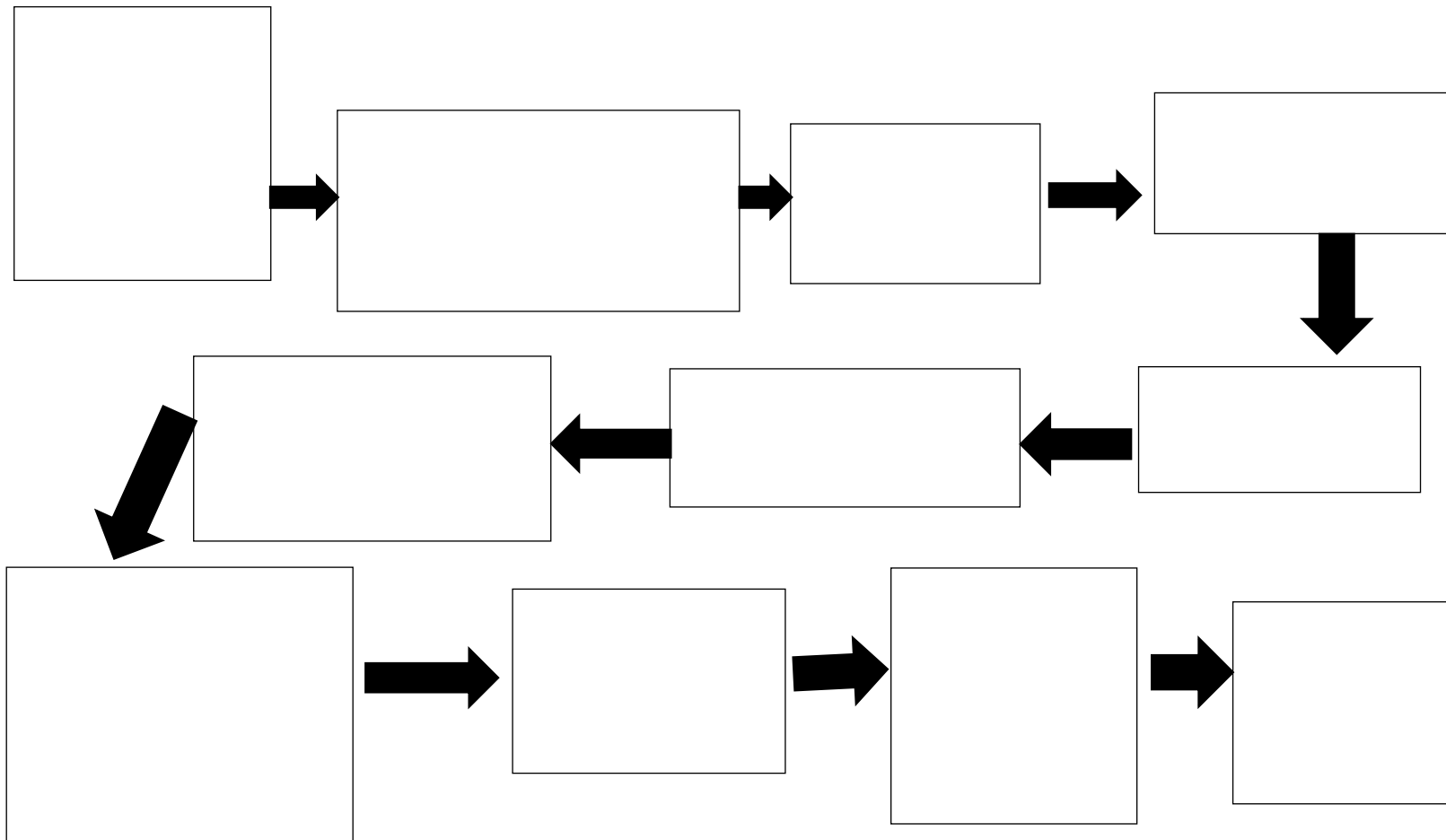
| Materia Prima | Fórmula teórica (%) |
|---|----------------------------|
| Hidroclorotiazida (Tabletas de 25 mg pulverizadas) (MINSAL) | 3.726 (5 mg del activo) |
| Espironolactona (Tabletas de 100 mg pulverizadas) (MINSAL) | 3.623 (5 mg del activo) |
| Carboximetilcelulosa | 1.200 |
| Sorbato de potasio | 0.201 |
| Solución de ácido cítrico 10% | 2.005 |
| Sacarina sódica | 2.000 |
| Esencia de cereza | 0.159 |
| Dextrosa 5% | 91.163 |
| TOTAL | 100 mL |

TABLA N° 25. LISTA BÁSICA DE MATERIALES Y EQUIPO.

| Cantidad | Material o Equipo | Capacidad |
|-----------------|---|---|
| 4 | Agitadores de vidrio | Pequeños |
| 2 | Vaso de precipitado | 50 mL |
| 4 | Vaso de precipitado | 100 mL |
| 4 | Vaso de precipitado | 250 mL |
| 6 | Probeta de vidrio | 100 mL |
| 2 | Probeta de vidrio | 25 mL |
| 2 | Mortero y pistilo de porcelana | Mediano |
| 1 | Cocina eléctrica | ----- |
| 1 | Maya de asbesto | ---- |
| 1 | Termómetro | 0-150 °C |
| 1 | Balanza semianalítica y/o granataria | ---- |
| 100 | Papel glassine o bolsas plásticas ½ libra. O 1 libra. | --- |
| 1 | Tamiz plástico | Pequeño |
| 5 | Balón volumétrico | 50 mL |
| 1 | Viscosímetro con todos los accesorios | HV (Marca Brookfield Dv-1 Primer) |
| 1 | pHmetro con todos sus accesorios | ACCUMET AB150 (Marca Fisher Scientific) |

- Propuesta de solicitud de incorporación de la fórmula de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL dentro del Listado de Preparaciones Magistrales descritas dentro del Listado Oficial de Medicamentos del Ministerio de Salud (MINSAL). (Ver anexo 2)

- Diagrama de Flujo del Proceso de Fabricación.



CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. La suspensión extemporánea elaborada con tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y tabletas de Espironolactona 100 mg, cumple con las especificaciones establecidas en el “Perfil del Producto”, el cual se diseñó para ser administrado en pacientes pediátricos, principalmente neonatos
2. Las materias primas Sorbitol 70%, Dextrosa 5% y Propilenglicol resultaron ser los disolventes de formulación idóneos para preparar formas farmacéuticas líquidas de los principios activos Hidroclorotiazida y Espironolactona al permitir obtener suspensiones estables en el tiempo.
3. Los disolventes idóneos para el análisis farmacéutico de los principios activos Hidroclorotiazida y Espironolactona fueron los siguientes: Etanol 95% y Ácido clorhídrico 10%. El hidróxido de sodio degrada la Espironolactona de forma instantánea por lo que no debe utilizarse en ningún análisis respectivo a estos activos.
4. El agente suspensor idóneo para formular suspensiones extemporáneas que contienen los principios activos Hidroclorotiazida y Espironolactona es la Carboximetilcelulosa, y el menos indicado es la Hidroxietilcelulosa.
5. Los ensayos iniciales en pequeña escala de volumen, son útiles para conocer el comportamiento de la fórmula cuali-cuantitativa inicial; además generan resultados corregibles en etapas subsecuentes, lo que permite cumplir con las especificaciones establecidas y evitar el gasto innecesario de materias primas.

6. Disminuir la concentración de los activos Hidroclorotiazida y Espironolactona (insolubles en medios acuosos) favorece de forma positiva a la fluidez y distribución homogénea de la fase dispersa de la suspensión, así como la percepción gustativa desagradable generada principalmente por la presencia de Espironolactona.
7. Los parámetros fisicoquímicos, que deben controlarse en la formulación de una suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida y Espironolactona son: apariencia, viscosidad, pH, velocidad de sedimentación, redispersabilidad; y como atributo crítico, el contenido químico.
8. Si es posible la formulación magistral y oficial de una suspensión extemporánea de los diuréticos Hidroclorotiazida y Espironolactona; partiendo de formas farmacéuticas (tabletas de Hidroclorotiazida, tabletas de Espironolactona, y solución inyectable de Dextrosa 5% como disolvente) existentes en las Farmacias de la red de establecimientos del Ministerio de Salud de El Salvador.
9. Los protocolos de fabricación, facilitan la transferencia de documentación desde la institución responsable del estudio hacia la institución responsable de su ejecución.
10. La calidad que presentan las suspensiones extemporáneas, elaboradas a partir de tabletas de Hidroclorotiazida 25 mg y tabletas de Espironolactona 100 mg, a concentración de 5mg/mL; así como, la eficiencia del vehículo de reconstitución, permite adjuntar una solicitud de incorporación de la fórmula maestra optimizada dentro del Listado de

Preparaciones Magistrales descritas dentro del Listado Oficial de Medicamentos del Ministerio de Salud.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Realizar otras formulaciones de “Productos huérfanos” utilizados en la red de establecimientos de salud, haciendo uso de la transformación tecnofarmacéutica. Se recomiendan, dada la investigación realizada, los siguientes medicamentos: Acetazolamida, Fluconazol, Misoprostol, Pirimetamina y Nifurtimox.
2. Generar ensayos de suspensiones extemporáneas con tabletas de diferentes principios activos, con el fin de evaluar la eficiencia de los agentes suspensores que estuvieron a prueba en este estudio; principalmente en cuanto a la capacidad de permitir una dosificación de calidad, eficacia y seguridad.
3. Someter a prueba el vehículo de reconstitución formulado, utilizando medicamentos diferentes a los del estudio, para comprobar la utilidad del mismo.
4. Incorporar la fórmula cuali-cuantitativa de la suspensión extemporánea de Hidroclorotiazida 5 mg/mL y Espironolactona 5 mg/mL, dentro del listado de preparaciones magistrales descritas dentro del Listado Oficial de Medicamento del Ministerio de Salud.
5. Acompañar la transferencia de la documentación a entregar, con propuestas de capacitación al personal de farmacia de los Hospitales en donde se implementará la elaboración de la suspensión.

6. Proponer al jefe de farmacia, de los Hospitales en donde se implementará este estudio, evaluar la utilidad de preparar una suspensión en lugar de las operaciones tecnofarmacéuticas que actualmente se utilizan.

7. Establecer convenios entre la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador y el Ministerio de Salud, para generar más aportes que conlleven a alternativas de solución que incidan a disminuir el vacío terapéutico que existe actualmente en la farmacoterapia pediátrica y neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Aguirre Sofía (2016). Entrevista realizada a la química farmacéutica responsable de preparados magistrales en el Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”.
2. Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas y Asociación Profesional Independiente de Farmacéuticos Formuladores (2015). Fórmula 2015, Formulación en Pediatría. España Disponible en: <https://www.aeff.es> [Consultado el 19.3.2016].
3. Bernad B. María (2011). Introducción a la Tecnología Farmacéutica. México. [On line]. Disponible en: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Tema1-Parte2-Generalidades_14722.pdf y <http://www.fcn.unp.edu.ar/sitio/tecnofarma/wp-content/uploads/2013/02/SUSPENSIONES.pdf>
4. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (lanePlus), (2016). [On line]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682571-es.html>. [Consultado el 24.3.2016]
5. C.B. Luis. Farmacia Laboratorio. Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas-AEFF 2016. Formulación Magistral, Formulación magistral: Qué es y Para qué sirve. Salamanca. [On line]. Disponible en: <http://farmaciamarcos.es/formulación-magistral/>. [Consultado 20.07.2016].

6. Calderón G. David, Hernández G. Ernestina, Juárez O Hugo, Trujillo J. Francisca. (2012). Medicamento empleado en dosis Pediátrica Unitaria Instituto Nacional de Pediatría. Acta Pediátrica de México Vol. 33 (1), 44-47. México. [On line]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/> [Consultado el 17.3.2016].
7. Chaves Nicolás, López Julián, Castillo Mabel, Ramírez Giovanni, Basto Ismael (2012). Pautas para la estandarización de Preparaciones extemporáneas a partir de formas farmacéuticas solidas orales 2012. Revista de actualizaciones de enfermería de la Universidad Nacional de Colombia; Fundación Santa Fe de Bogotá. Vol. 15 (1), 30-35. Colombia. [On line]. Disponible en: <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/enfermería/ve-151/Pautas para la estandarización/> [consultado el 20.07.2016].
8. Cumbreño B. Soledad, Pérez I. Francisco (2014). Revista de la Oficina de Farmacia Vol. 23(10). [On line] Disponible en: [www.who.int/http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/policy/Extemporaneous_review.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/policy/Extemporaneous_review.pdf) [consultado el 20.01.2016].
9. División de Servicios Farmacéuticos del Ministerio de Salud de Malasia. (2011). Formulario de Extemporáneos de la Organización Humanitaria Internacional de Malasia 2011. Malasia. [On line]. Disponible en: Portal Oficial del Miniterio de Salud de <http://www.moh.gov.my/english.php>. [Consultado el 10.3.2016].
10. F. Balboa de Paz, Dr. S. Rueda Esteban. (2008). Fundación Española de Farmacología. Fundación Teófilo Hernando. Farmacología y Terapéutica. Características Farmacocinéticas de los fármacos en edad pediátrica. AFT

11. González S. Javier (2012), Manual de transferencia de tecnología y conocimiento. [On line]. Disponible en: <http://www.thetransferinstitute.com> [Consultado el 18.3.2016].
12. H. A. Comisión relativa al Reglamento (CE) N° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos huérfanos (DOC 178 de 29.7.2003, pp. 2-8). (2016, febrero 2). [On line]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/>
13. Hernández A. Elina. Transcripción de la ICH Q8 "Enfoque básico del desarrollo farmacéutico", Desarrollo farmacéutico Q8 (R2) "Pasos básicos para el desarrollo farmacéutico" (2015). [On line]. Disponible en: <https://prezi.com/login/?next=/rcmxjy7hquoic/>: [Consultado el 8.2.2016].
14. Katzung Bartram G, Farmacología Básica y Clínica, 11 edición, México, Mc Graw Hill, 2010.
15. Kaufman R.E, Yaffe SJ, Aranda J.V. Acción y Terapéutica de Fármacos en niños e infantes: Farmacología pediátrica y neonatal: principales prácticas terapéuticas. (2005). Tercera edición, 20-31. Baltimore.
16. Lage A. C. Desarrollo Farmacéutico Global y Acceso a Medicamentos: Temas Críticos de Ética y Equidad (2011). Traducción del artículo publicado en la revista MEDICC Review. Vol. 13(3). El original está disponible en inglés. [On line]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol36302/far10302.pdf>

17. Lowey A, Jackson M. Libro de mano de formulaciones extemporáneas. Una guía para la formulación magistral (2010). Pharmaceutical Press. Londres. [On line]. Disponible en: <http://www.pharmpress.com/>. [Consultado el 16.3.2016]
18. Milap C. Nahata, Loyd V. Alen Jr. Formulaciones de medicamentos extemporáneos: Terapéutica clínica. Vol. 30 (11), 2112-2120. [On line]. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/104/Supplement3/607.full.html> [Consultado el 16.3.2016].
19. Milap C. Nahata. Farmacia. Departamento de Farmacia de la Universidad Autónoma de México. (2011). Manual de Tecnología Farmacéutica. [On line]. Disponible en: <http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero>
20. Ministerio de Salud (2006). Protocolos de atención de enfermería para el primer y segundo nivel de atención de salud. Segunda Edición. Disponible en: <http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/protocolo;> sitio web asp.salud.gob.sv. [Consultado el 6.3.2016].
21. Ministerio de Salud de El Salvador. (2011, febrero 12), Guías Clínicas para la Atención Hospitalaria del Neonato. [On line]. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/guia/guias_clinicas_atencion_hospitalaria_neonato_part1.pdf asp.salud.gob.sv. [Consultado el 6.3.2016].
22. Montesinos R. Elida, Robles T. Lissette, Crespo Bertilapenado. Beneficios de la aplicación del masaje terapéutico y la estimulación temprana en el área perceptiva - cognitiva en niños prematuros de 0 a 18 meses de edad atendidos en el área de estimulación temprana del Hospital Nacional San Juan de Dios de la Ciudad de San Miguel durante el periodo de julio a

septiembre de 2012. (tesis inédita de pregrado). Universidad de El Salvador.

23. Morales O. F. (2011). Evolución en el manejo de los fármacos antihipertensivos: del diamante al triángulo Diferencias y similitudes entre diuréticos Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universal de Valencia, Valencia, España. [On line]. Disponible en: <http://www.uv.es/mediodont>. [Consultado el 17.3.2016].

24. Nahata, MC; Taketomo, E; Talbert, RL and Yee, (2008), "Farmacoterapia: Un enfoque patofisiológico, séptima edición. Nueva York, NY, McGraw Hill, 47-56.

25. Observatorio Virtual de Transferencia de Tecnología, Guía práctica de transferencia de tecnología. (2016, agosto 2) Conectando Investigación y Empresas en Iberoamérica. [On line]. Disponible: http://www.ovtt.Org/guia_practica.

26. OMS (Organización Mundial para la Salud), Comité de Expertos de la OMS. informe 34, Anexo 5 Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes. OMS- 1996: [On line]. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2008/2_Anexo_5_informe_32.pdf

27. Organización Mundial de la Salud (2007). Catálogo de Publicaciones de la OMS: Promover la seguridad de los medicamentos para niños.

28. PASTRÁN ROSA, PALMA PATRICIA. (2007, Junio 19). Vacunarán a bebés prematuros. [On line] Disponible en: http://archivo.elsalvador.com/mwedh/nota/nota_completa.asp?idCat=20793&idArt=1470729
29. Plasencia Manuela (2012). Técnicas tuteladas de oficina de farmacia: Manual de Prácticas tuteladas en oficina de farmacia. Edición única. Editorial Complutense, S.A. España, 103-109.
30. Portal de Cámaras Aragón (2016. Agosto 5). Innovación. [On line]. Disponible en: <http://www.camarasaragon.com/>
31. Portal de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) (2016. Marzo 23). [On line]. Disponible en: <http://www.fda.gov/default.htm>
32. Portal de PYMES Latinas. (2016, Agosto 2): Asociación Latinoamericana de Integración. [On line]. Disponible en: http://www.pymeslatinas.org/data/ALADI_Files/Metodologia/ProductProfileE.pdf
33. Portal del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), (2016. Abril 3). [On line]. Disponible en: <http://www.ich.org/home.html>
34. Portal del Ministerio de Salud de El Salvador. (2016, febrero 26) Bienvenidos al sitios de consulta ciudadana del MINSAL. [On line]. Disponible en: <http://asp.salud.gob.sv>.

35. Portal del Negociador Global. Publicaciones de negocio, (2016, agosto 5). [On line]. Disponible en: <http://www.globalnegotiator.com/es/modelos-contratos-internacionales>
36. Portal Propiedades físicas en la Real Sociedad de Química, (2016, abril 4). [On line]. Disponible en: <http://www.chemspider.com/>.
37. Provenza Bernal, N. (2014). Caracterización y estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas de administración oral. Tesis de Doctorado no publicada, Universidad de Barcelona, Facultad d Farmacia, España.
38. Raigorodsky C., Torres E. Miriam, Díaz P. Maylín. (2012). Estrategia metodológica para las etapas de investigación y desarrollo de un producto. Revista Cubana de Farmacia 2012; 36(3): 207-0. [On line]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/>. [Consultado 2.07.2016].
39. Remington Genaro, A. Farmacia de Remington. 2003. Vigésima Edición. Argentina, Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. V 1, V.2, vol. 1. p. 872.
40. RTCA 11.01.04:05. Reglamento Técnico Centroamericano De Productos Farmacéuticos. Etiquetado De Productos Farmacéuticos Para Uso Humano. Resolución No. 275.2011 (COMIECO-LXI).
41. Soriano M. C., Sánchez L. C., Álvarez F. J, Holgado M. A. (2011). Acondicionamiento de medicamentos: funciones y tipos de envasado. [On line]. Disponible en: <http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/505/11articulos.pdf>

42. Sousa Assis, Sousa Laurindo, Holanda de H, M. Josino Aparecida, da Cruz Fonseca Said (2014). Desenvolvimento de uma suspensão oral conteniendo Hidroclorotiazida para uso en pediatria, Boletín Informativo Geum, 2(5), 62-15. Brasil. [On line]. Disponible en: <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/geum/>
43. Villafuerte R. Leopoldo (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 1(42), 18-36. [On line]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/>. [Consultado el 16.3.2016].
44. Vipul P. Patel, Tushar R. Desai, Bindi G. Chavda, Ridhi M. Katira (2011). Formas de Dosificación de líquidos orales extemporáneas (ISSN 2229 – 5402). Pharmacophore 2011, Vol. 2 (2), 86-103.
45. Woods D J. (2013). Formulaciones extemporáneas de Líquidos Orales. Nueva Zelanda. On line]. Disponible en: <http://www.pharminfotech.co.nz/manual/formulation/extenprep.pdf> [Consultado el 10.02.2016].
46. Zanoni Y. José (Neurocirujano Neurointervencionista). (2011). Hidrocefalia. Guía de práctica clínica Hidrocefalia. Departamento de Neurocirugía del Hospital Nacional Guillermo Almenara. Perú. [On line]. Disponible en: <http://www.neurocirugia-almenara.org/>[Consultado el 10.3.2016]

GLOSARIO

Análisis farmacéutico: Es un conjunto de acciones que suministran información sobre la identidad, la pureza, el contenido y la estabilidad de las sustancias básicas, los excipientes y los ingredientes activos farmacéuticos en un producto farmacéutico.⁽¹¹⁾

Atributo: Propiedad física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un rango definido para garantizar la calidad de producto deseada.⁽⁴³⁾

Consistencia: Cualidad que representa la resistencia que los fluidos ofrecen al flujo o a la deformación cuando están sometidos a un esfuerzo cortante. ⁽⁴⁵⁾

Contenido químico: contenido de principio activo o fármaco o sustancia presente en un producto farmacéutico o en una unidad de dosificación. Se dice que una sustancia es químicamente pura cuando su pureza se encuentra entre 97% y 99.9%. ⁽¹¹⁾

Densidad: Relación entre la masa y el volumen de una sustancia, o entre la masa de una sustancia y la masa de un volumen igual de otra sustancia tomada como patrón.⁽⁴⁵⁾

Diseño del Perfil del Producto: Es el proceso de definir adecuadamente el producto y los objetivos de calidad que se perseguirán según las especificaciones establecidas luego de un estudio de lo que se requiere producir.⁽⁴³⁾

Dispersabilidad: Es la facilidad con la que las partículas se distribuyen de forma individual en la superficie o el espesor de un fluido.⁽⁴⁵⁾

Fluidez: Propiedad de los cuerpos cuyas moléculas tienen entre sí poca coherencia, y toman siempre la forma del recipiente donde están contenidos.⁽⁴³⁾

Fórmula cuali-cuantitativa: Es el proceso de descripción de un producto fragmentado en un sistema métrico químico de todas sus unidades de composición los cuales deberán de ser mencionados para certificar al producto como apropiado para ser integrado al mercado y su posterior consumo humano o veterinario.⁽⁴⁵⁾

Formulación: Conjunto de conocimientos y operaciones empleados cuando se mezclan, asocian o condicionan ingredientes de origen natural o sintético, a menudo incompatibles entre sí, para obtener un producto comercial caracterizado por su función de uso y su aptitud para satisfacer las especificaciones preestablecidas.⁽⁴⁵⁾

Homogeneidad: Propiedad de homogéneo, que no muestra partes distinguibles en su composición. ⁽¹¹⁾

Homogéneo: Que está formado por elementos con características comunes referidas a su clase o naturaleza, lo que permite establecer entre ellos una relación de semejanza y uniformidad.⁽⁴⁵⁾

Optimización: Es el mejoramiento de algo en específico, hacer que el proceso y rendimiento sea más eficiente basándose en una definición que ya está establecida desde el principio, solo que se enfoca lo que hay que mejorar.⁽⁴⁵⁾

Perfil del Producto: Es un documento que describe el uso al que estará destinado lo que se desea crear (medicamento), junto con las condiciones de seguridad y eficacia deseadas.⁽¹¹⁾

pH: Se define como el logaritmo negativo de la actividad de los iones hidrógeno en solución. Es un valor escalar que mide la acidez o alcalinidad de las sustancias en medio acuoso.⁽⁴⁵⁾

Preformulación: Caracterización de las propiedades físico- químicas y biofarmacéuticas del fármaco y el estudio de la influencia que tienen sobre ellas los excipientes y el proceso tecnológico, con el objetivo de generar información útil para la formulación en el desarrollo de una forma de dosificación estable y biodisponible.⁽⁴⁵⁾

Sedimentación: Es la acumulación de partículas en la parte inferior de un fluido, los cuales se asentaron como un resultado de la gravedad.⁽⁴⁵⁾

Sistema heterogéneo bifásico: Es aquel en el que sus propiedades intensivas sí varían al pasar de unos puntos a otros del sistema y está formado por dos fases.⁽⁴³⁾

Solubilidad: medida o magnitud que indica la cantidad máxima de soluto que puede disolverse en una cantidad determinada de solvente y a una temperatura determinada.⁽⁴⁵⁾

Suspensión: Son sistemas dispersos heterogéneos (bifásicos) en los que un componente insoluble o fase dispersa (el soluto) está finamente dividido en el seno de un disolvente (fase dispersante). Se trata de sistemas dispersos de sólido en líquido.⁽¹¹⁾

Transferencia de documentación: Es el procedimiento mediante el cual los documentos pasan de un archivo a otro del Sistema.⁽⁴⁵⁾

Transformación tecnofarmacéutica: Es el proceso de cambio de forma farmacéutica de un medicamento, haciendo uso de operaciones tecnofarmacéuticas.⁽¹¹⁾

Viscosidad: Es una característica de los fluidos en movimiento, que muestra una tendencia de oposición hacia su flujo ante la aplicación de una fuerza. Cuanta más resistencia oponen los líquidos a fluir, más viscosidad poseen.⁽¹¹⁾

ANEXOS

ANEXO N° 1

ENTREVISTA REALIZADA A PROFESIONALES DE LA SALUD DEL
HOSPITAL NACIONAL DE LA MUJER “DRA. MARÍA ISABEL
RODRÍGUEZ”.

ANEXO 1

PREGUNTAS DIRIGIDAS CON RESPUESTAS ORALES

1. ¿Existen medicamentos que presenten dificultad en la administración en pacientes pediátricos, especialmente neonatos? ¿Cuáles con?
2. ¿Qué patologías contienen dentro de su farmacoterapia los medicamentos que presentan problemas de administración?
3. ¿Cuál es la frecuencia con la que se indican los medicamentos que presentan dificultad en su administración en neonatos?
4. ¿Se tienen técnicas alternativas que permiten administrar medicamentos cuya presentación farmacéutica no es idónea para ser administrada en pacientes neonatos?
5. ¿Se cuenta con un área funcional destinada para elaborar preparados magistrales?, ¿Cuáles son los equipos y materiales con los que cuenta dicha área?
6. De los medicamentos que presentan problemas de administración, ¿Cuál o cuáles son prioridad para ser formulados en una forma farmacéutica idónea para ser administrada en pacientes pediátricos, principalmente neonatos?

ANEXO N° 2

PRUEBA DE SOLUBILIDAD DE MATERIA PRIMA ESTANDARIZADA
DE HIDROCLROTIAZIDA Y MATERIA PRIMA ESTANDARIZADA DE
ESPIRONOLACTONA EN DEXTROSA 5%

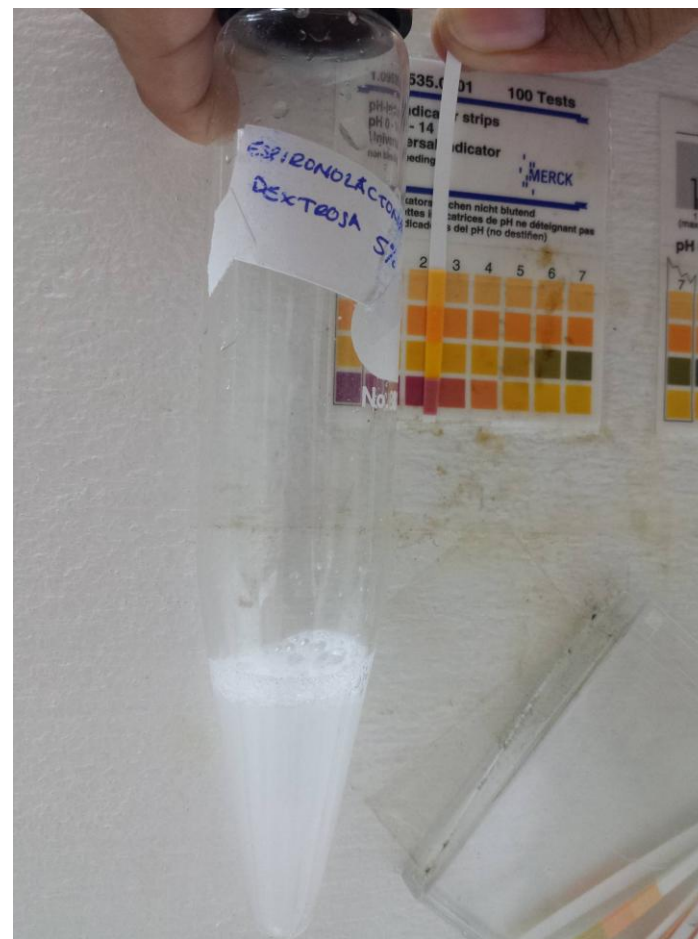


FIGURA N° 12. Prueba de solubilidad materia prima estandarizada Hidroclorotiazida y Espironolactona en Dextrosa 5%.

ANEXO N° 3

PRUEBA DE SEDIMENTACIÓN DE LA SUSPENSIÓN
EXTEMPORÁNEA DE HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y
ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL

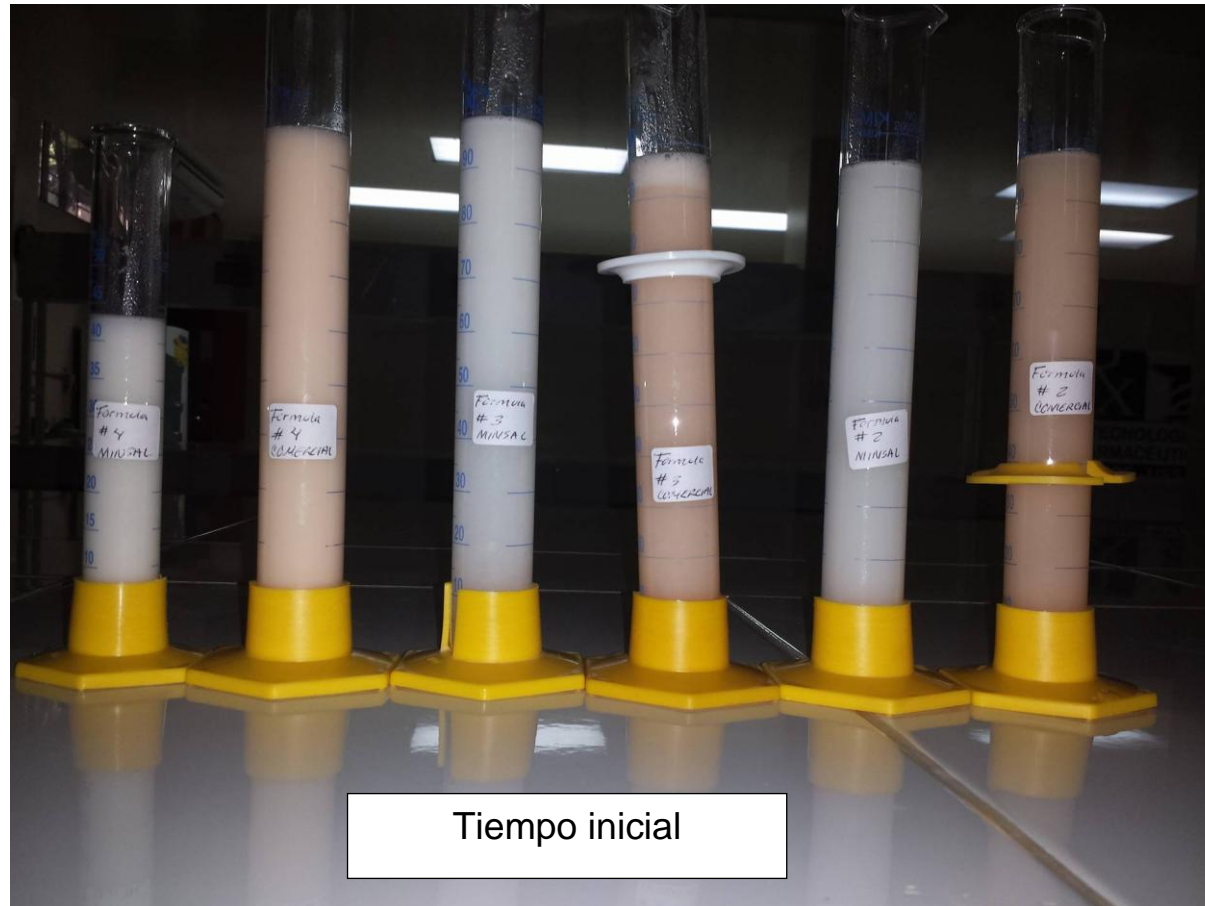


FIGURA N° 5. Prueba de sedimentación de suspensión extemporánea en tiempo inicial

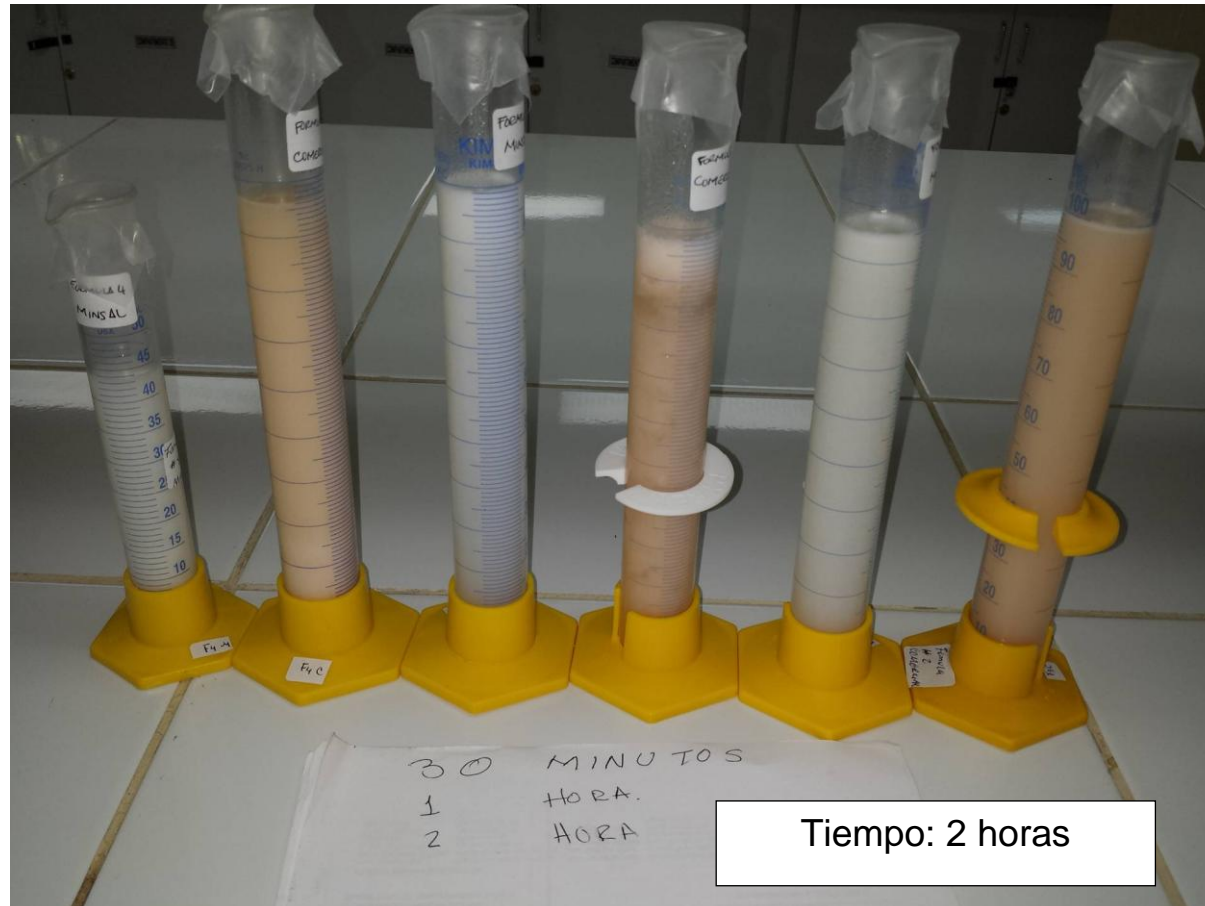


FIGURA N° 6. Prueba de sedimentación de suspensión extemporánea en tiempo de 2 horas.

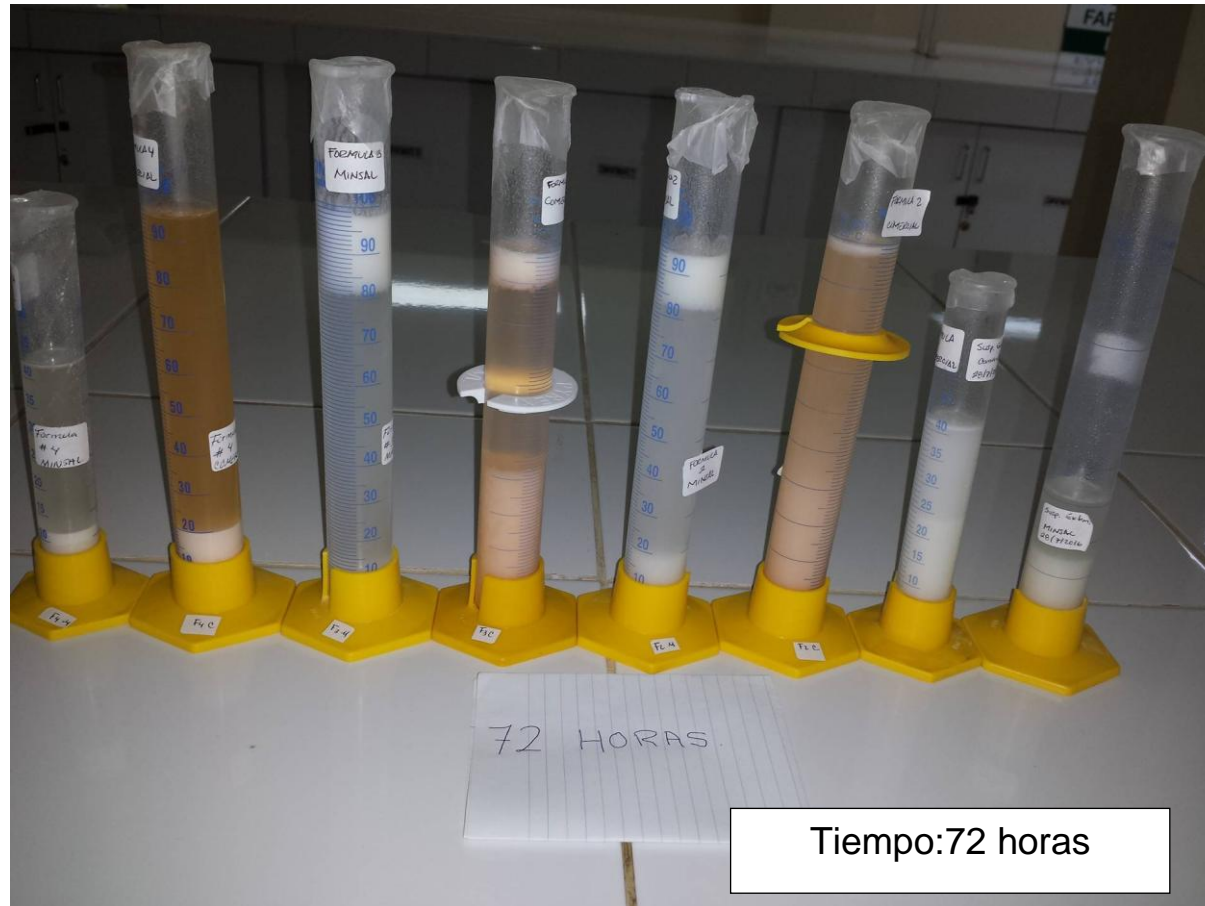


FIGURA N° 7. Prueba de sedimentación de suspensión extemporánea en tiempo de 72 horas

ANEXO N° 4

MONOGRAFÍAS DE MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS EN LA
FORMULACIÓN DE LA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA DE
HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/mL Y ESPIRONOLACTONA 5 mg/mL

Citric Acid Monohydrate

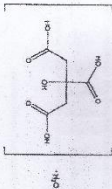
- Nonproprietary Names**
 m-Citric Acid Monohydrate
 JP: Citric Acid Hydrate
 PhEur: Citric Acid Monohydrate
 USP: Citric Acid Monohydrate

2. Synonyms
 Anhydrous citric acid monohydrate; E130; 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid monohydrate.

3. Chemical Name and CAS Registry Number
 2-Hydroxy-1,2,3-propanecarboxylic acid monohydrate; 13949-25-1

4. Empirical Formula and Molecular Weight
 $C_6H_{10}O_8 \cdot H_2O$ 210.14

5. Structural Formula



6. Functional Category
 Acidulants; antimicrobials; buffering agents; chelating agents; flavor enhancers; preservatives.

7. Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Citric acid (as either the monohydrate or anhydrous material) is widely used in pharmaceutical formulation and food products. It is used as a buffer, a preservative, and a flavoring agent. It is also used to adjust the pH of tablet matrices in water-soluble formulations for color-specific drug delivery. Citric acid monohydrate is used in the formulation of various oral and parenteral dosage forms, including tablets, capsules, and injectables. It is also used as a preservative in various pharmaceutical formulations. Citric acid has also been known to improve the stability of spray-dried solids, powder in rehydration formula.

In food products, citric acid is used as a flavor enhancer for its tart, acidic taste. Citric acid monohydrate is used as a sequestrant of metal ions in various pharmaceutical formulations. Theophylline, a bronchodilator, and other drugs containing citric acid have been used to disperse small tablets.

Table II: Limit of Citric Acid Monohydrate

| Use | Concentration (%) |
|--------------------------|-------------------|
| Buffer solution | 0.1-2.0 |
| Flavor enhancer for food | 0.2-2.0 |
| Sequestrant in water | 0.2-2.0 |

8. Description
 Citric acid monohydrate occurs as colorless or translucent crystals or as a white crystalline efflorescent powder. It is soluble and has a strong acidic taste. The crystal structure is orthorhombic.

9. Pharmaceutical Specifications
 See Table II. See also Section 17 and 18.

Table III: Pharmacopoeial Specifications for Citric Acid Monohydrate

| Test | USP | PhEur | JP |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Appearance of solution | ++ | ++ | ++ |
| Chlorides | ++ | ++ | ++ |
| Heavy metals | ++ | ++ | ++ |
| Loss on drying (105°C/3h) | 7.5-9.0% | 7.5-9.0% | 7.5-9.0% |
| Residue on ignition | < 0.1% | < 0.05% | < 0.1% |
| Sulfate | ++ | ++ | ++ |
| Iron | < 0.1% | < 0.1% | < 0.1% |
| Asbestos | ++ | ++ | ++ |
| Acidimetry | < 0.01% | < 0.01% | < 0.01% |
| Citric acid | > 99.9% | > 99.9% | > 99.9% |
| Heavy metals | < 10 ppm | < 10 ppm | < 10 ppm |
| Asbestos | ++ | ++ | ++ |
| Acidimetry (anhydrous basis) | 99.5-101.0% | 99.5-101.0% | 99.5-101.0% |
| Water | 97.5-100.5% | 97.5-100.5% | 97.5-100.5% |

Note that the JP, PhEur, PhEur 5.0 and USP 22 have separate monographs for the monohydrate and anhydrous material.

10. Typical Properties

Acidulants/acidifier pH = 2.2 (1% w/v aqueous solution)
Dissociation constant
 pK_{a1}: 3.138 at 25°C
 pK_{a2}: 4.763 at 25°C
 pK_{a3}: 6.401 at 25°C
Heavy metals < 10 ppm
Loss on drying 7.5-9.0%
Residue on ignition < 0.1%
Sulfate < 0.1%
Iron < 0.1%
Asbestos < 0.01%
Citric acid > 99.9%
Heavy metals < 10 ppm
Asbestos < 0.01%
Acidimetry (anhydrous basis) 99.5-101.0%
Water 97.5-100.5%

181

182 Citric Acid Monohydrate

Figure 1: Infrared spectrum of citric acid monohydrate. The x-axis is Wavenumber/cm⁻¹ (1000-2500) and the y-axis is [R(1)]/log. The spectrum shows characteristic absorption bands for the monohydrate form.

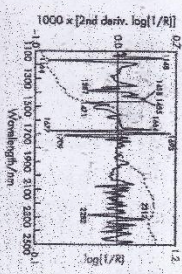


Figure 1: Infrared spectrum of citric acid monohydrate measured by reflectance.

The limit monohydrate or anhydrous material should be used in an OTC formulation at a concentration of 0.2-2.0%.

12. Incompatibilities
 Citric acid is incompatible with potassium permanganate, alkali and inorganic oxidizers. It is also incompatible with organic oxidizers, such as hydrogen peroxide, and with organic peroxides. Citric acid is also incompatible with the presence of citric acid.

13. Method of Manufacture
 Citric acid is manufactured from a mixture of propylene glycol and acrylonitrile. The mixture is polymerized to form a polyacrylonitrile copolymer, which is then hydrolyzed to form citric acid. The citric acid is then purified by recrystallization. The anhydrous form is obtained from a low concentration aqueous solution and the monohydrate from a high concentration aqueous solution.

14. Safety
 Citric acid is found naturally in the body's fluids, such as the blood and is widely distributed in the body. It is generally regarded as a non-toxic material when used as an acidulant. However, excessive or improper use of citric acid can lead to various health problems, such as kidney stones and tooth decay. Citric acid and citrate also reduce the absorption of aluminum from food and supplements. Citric acid is also used in the formulation of various pharmaceutical products, such as tablets, capsules, and injectables. It is also used as a preservative in various pharmaceutical formulations. Citric acid has also been known to improve the stability of spray-dried solids, powder in rehydration formula.

15. Handling Precautions
 Citric acid monohydrate should be handled with care to avoid contact with the eyes, skin, and clothing. If contact occurs, the affected area should be washed thoroughly with water. Citric acid monohydrate should be stored in a cool, dry place, protected from moisture and light. The container should be kept tightly closed when not in use. Citric acid monohydrate should be used in accordance with the instructions on the label.

16. Regulatory Status
 Citric acid monohydrate is listed in the USP, PhEur, PhEur 5.0 and USP 22 as a food additive. It is also listed in the FDA's GRAS (Generally Recognized As Safe) list.

more humid conditions, substantial amounts of water are absorbed. **mp** 180°C (decolor) at 25°C
NR See Figure 1
Pesticide use distribution Various grades of citric acid monohydrate are used in the formulation of various agricultural pesticides. Citric acid monohydrate is also used in the formulation of various household cleaning products. Citric acid monohydrate is also used in the formulation of various personal care products, such as soaps, shampoos, and toothpaste. Citric acid monohydrate is also used in the formulation of various food products, such as soft drinks, fruit juices, and confectionery. Citric acid monohydrate is also used in the formulation of various pharmaceutical products, such as tablets, capsules, and injectables. It is also used as a preservative in various pharmaceutical formulations. Citric acid monohydrate has also been known to improve the stability of spray-dried solids, powder in rehydration formula.

181

