



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD, DOSIS Y UNIFORMIDAD
DE CONTEIDO DE FORMULACIONES EXTENPORÁNEAS DE
FUROSEMIDA PARA USO PEDIÁTRICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

PRESENTA:
CEJA VILLEGAS MARÍA DEL ROCÍO

DIRECTOR:
M EN C. ELIZABETH GUADALUPE SÁNCHEZ
GONZÁLEZ

ASESOR:
Dr. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Concluye una etapa de mi vida, en donde dejo grandes experiencias con familiares, amigos, profesores y personas que han contribuido para lograr el objetivo de convertirme en una profesional.

En primer lugar quiero agradecer a mis padres María Elena Villegas y Alfonso Ceja por su confianza incondicional y por el duro trabajo que significa sacar adelante a un hijo; gracias por ese apoyo durante toda mi vida escolar y personal, los quiero mucho.

Esto, no hubiera sido posible sin la bendición de contar con el respaldo de una gran familia como la que tengo gracias a dios. Agradezco a toda la familia Villegas Montaña desde el integrante más pequeño hasta los que ya no están con nosotros, gracias por siempre estar al pendiente de mis logros, especialmente a mis tías Antonia, Alicia y Guadalupe Villegas por sus consejos, cuidados y apoyo.

No puedo dejar de mencionar muy especialmente a mis pequeñitos José Armando y Sergio Jesús Osnaya, gracias a ellos los momentos de frustración y cansancio desaparecían al ver sus caritas con una sonrisa dándome la bienvenida a casa cada día.

Durante este tiempo también conocí a muchos profesores valiosos que cada día dan lo mejor de sí, para que sus alumnos crezcan profesionalmente y se enriquezcan con experiencias que contribuyan a su formación, tal es el caso del Dr. Vicente Hernández, la M en C. Elizabeth Sánchez y la MASS. Cynthia Espinosa, les agradezco su tiempo, paciencia, contribución y recursos para la elaboración de esta tesis, los estimo mucho y para mí, además de ser excelentes profesores y unas grandes personas, los considero mis amigos, de todo corazón gracias.

A las profesoras M en C. Martha Ugalde y M en F. Leticia Huerta les agradezco sus consejos y contribuciones para concluir esta tesis.

Hubo una persona que no me dejó darme por vencida cuando las cosas iban mal, y siempre recibí todo su amor, cuidado, apoyo y ánimo para llegar satisfactoriamente a esta meta, gracias a mi novio Eduardo Puga por siempre estar ahí cuando lo necesité, a su lado todo es más fácil.

Sería una gran lista de personas a las que tendría que citar, pero en estas líneas quiero agradecer a todos mis profesores, compañeros y amigos por ayudarme a escalar hasta este punto mediante sus conocimientos, consejos y apoyo, me quedo en mi memoria y mi corazón grandes momentos tanto buenos como malos que pasé a su lado.

Gracias a todos ustedes y sepan que sabré aprovechar todo lo que se me ha brindado.

Humildemente me esforzaré en amar, en decir la verdad, en ser honesto y puro,
en no poseer nada que no me sea necesario, en ganarme el sueldo con el trabajo,
en estar atento siempre a lo que como y bebo, en no tener nunca miedo,
en respetar las creencias de los demás, en buscar siempre lo mejor para todos,
en ser un hermano para todos mis hermanos.

Mahatma Gandhi

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
I. Fundamento teórico	2
1. Formulaciones extemporáneas	2
1.1 Regímenes de dosificación	6
1.2 Normas generales para elaborar medicamentos	7
1.3 Correcta administración de medicamentos	7
1.4 Información al paciente	8
1.5 Fecha límite de uso	9
1.6 Consumo de medicamentos en el INP	10
1.7 Necesidad de la preparación de formulaciones magistrales en el INP	10
1.8 Adaptación de la dosis a las necesidades del Paciente	11
1.9 Formulaciones extemporáneas de furosemida	11
2. Propiedades y usos de la furosemida, fármaco de estudio	15
2.1 Propiedades fisicoquímicas	15
2.2 Indicaciones terapéuticas	15
2.3 Farmacodinamia	16
2.4 Farmacocinética	16
2.5 Contraindicaciones	17
2.6 Furosemida en el tratamiento de la hipertensión arterial en niños	17
2.7 Formas farmacéuticas comerciales	18
3. Validación de métodos analíticos	19
3.1 Clasificación de métodos analíticos	19
3.2 Criterios de validación	20
II. Planteamiento del problema	23
III. Objetivos	24
1. General	24
2. Específicos	24
IV. Hipótesis	25
V. Diseño experimental	26
1. Tipo de estudio	26
2. Población	26
3. Criterios	26
3.1 Inclusión	26
3.2 Exclusión	26
3.3 Eliminación	26

4. Variables	26
4.1 Independientes	26
4.2 Dependiente	27
5. Materiales y métodos	26
5.1 Reactivos	27
5.2 Material	27
5.3 Equipo	28
5.4 Metodología	28
5.4.1 Preparación de soluciones	28
5.4.2 Obtención del producto de degradación	28
5.4.3 Control de calidad de tabletas	29
5.4.4 Preparación de formulaciones extemporáneas	30
5.4.4.1 Elaboración de soluciones	30
5.4.4.2 Composición y elaboración	31
5.4.4.3 Etiquetas	33
5.4.4.4 Pruebas propuestas de calidad para las formulaciones extemporáneas para determinar su estabilidad durante el periodo de uso	33
5.5 Validación del método analítico	37
5.5.1 Linealidad del sistema	37
5.5.2 Precisión del sistema	37
5.5.3 Especificidad	37
5.5.4 Exactitud y Repetibilidad	37
5.5.5 Reproducibilidad	38
5.5.6 Linealidad del método	38
5.5.7 Precisión del método	38
5.5.8 Estabilidad	39
5.6 Diagrama de flujo	40
VI. Resultados y análisis de resultados	41
1. Control de calidad de las tabletas	41
2. Validación del sistema	42
2.1 Linealidad del sistema	42
2.2 Precisión del sistema	43
3. Validación del método	44
3.1 Especificidad	44
3.2 Linealidad del método	45
3.3 Precisión	46
3.3.1 Repetibilidad	46
3.3.2 Precisión intermedia	46
3.4 Exactitud	47
4. Control de calidad de las formulaciones Extemporáneas	47
4.1 Apariencia	47
4.2 pH	49

4.3 Densidad	50
4.4 Valoración y uniformidad de contenido	51
4.5 Volumen de sedimentación y Resuspendibilidad	52
VII. Conclusiones	54
VIII. Propuestas	55
IX. Referencias	56

INTRODUCCIÓN

En México, no hay una definición concreta del término formulación extemporánea, en otros países, como España, el término es empleado para aquellas formulaciones preparadas en un hospital, prescritas por un médico, en donde el fármaco se obtiene a partir de un medicamento existente. En México, la definición más cercana es la de medicamento magistral, el cual está definido en la Ley General de Salud como aquel medicamento preparado conforme la fórmula prescrita por un médico; sin embargo, hay una diferencia en cuanto a su preparación.

Las formulaciones extemporáneas son utilizadas para medicar a los llamados huérfanos terapéuticos, es decir a pequeños grupos de población que no cuentan con la dosificación o forma farmacéutica adecuada para ellos. La falta de medicamentos para uso pediátrico representa un problema para el tratamiento de los niños.

La elaboración de formulaciones extemporáneas es muy común, pero se carece de estudios que avalen la calidad farmacéutica de dichos preparados.

Actualmente, en el Instituto Nacional de Pediatría, se prescriben medicamentos que no se encuentran comercializados en una dosis adecuada o su forma farmacéutica no es la adecuada para niños menores de 5 años. Generalmente, tanto médicos como enfermeras y familiares, deben fraccionar el medicamento cuando sólo existe en presentación para adultos; lo anterior lleva a errores de dosificación.

La preparación extemporánea de furosemida, representa una alternativa para el tratamiento de pacientes pediátricos que requieran tomar dicho medicamento, porque habrá una mayor exactitud al administrar la dosis que se indique.

La furosemida es un fármaco hipotensor, clasificado como diurético; es usado frecuentemente en pediatría para reducir y regular la presión arterial. Se utiliza en dosis de 1-3 mg/Kg, hasta 40 mg por día, la cual debe obtenerse a partir de tabletas de 20 o 40 mg o de solución inyectable de 20 mg/2 mL, que son las únicas presentaciones disponibles comercialmente en México.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue elaborar preparaciones extemporáneas de furosemida en dosis pediátricas, que puedan ser utilizadas como alternativa de dosificación en niños del Instituto Nacional de Pediatría, y que cumplan con la calidad.

I. FUNDAMENTO TEÓRICO

1. Formulaciones extemporáneas

La formulación magistral de medicamentos quedó relegada como una forma especial de tratamiento en el ejercicio de la medicina especializada, pero esta, debe ser algo muy significativo para los farmacéuticos, ya que es la esencia y el origen de nuestra profesión; porque la Farmacia, por definición, es la ciencia que enseña a preparar y combinar productos naturales o sintéticos como remedio de las enfermedades o para conservar la salud; así que los farmacéuticos, además de estar capacitados para formular medicamentos, tenemos la obligación profesional de elaborarlos; ya que al preparar formulaciones extemporáneas por personas que no están capacitadas o familiarizadas con la formulación de medicamentos, se pueden presentar riesgos potenciales, que son propios de la forma farmacéutica de la que se parte, ya que el personal de un hospital puede pasar por alto las características especiales que presentan algunos productos comercializados, como son:

- Recubrimientos que tienen funciones como: disminuir efectos colaterales, evitar irritación de la mucosa gástrica, protección del principio activo, enmascaramiento de sabores, etc.
- Liberación modificada que tiene como función: liberar el principio activo en un lugar específico y controlado, aumentar índice terapéutico, dosificación a intervalos de tiempo, pH específico para liberar al fármaco, etc.

Si no se toma en cuenta lo anterior, los riesgos que se pueden presentar son: dosis inexactas, sobredosificación, inactivación del principio activo, ausencia del efecto terapéutico. ^{1,2, 3,4}

En México, La Ley General de Salud, clasifica a los medicamentos por su forma de preparación en:

- **Magistrales:** Cuando sean preparados conforme a la fórmula prescrita por un médico,
- **Oficinales:** Cuando la preparación se realice de acuerdo a las reglas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, y
- **Especialidades farmacéuticas:** Cuando sean preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la industria químico-farmacéutica.⁵

Es necesario aclarar, que en este trabajo de investigación se nombra como formulación extemporánea a aquellas que se preparan en un hospital y parten de un medicamento existente, dichas formulaciones deben ser preparadas de la forma más rápida posible para su utilización inmediata (de 1 a 8 horas), por lo tanto se deja de lado a las formulaciones de medicamentos reconstituibles, que pudieran ser clasificados como preparaciones extemporáneas.

La Ley General de Salud, no contempla como tal a las formulaciones extemporáneas, es decir, en nuestro país no hay un término bien definido para este tipo de preparados. En general, en los hospitales las preparaciones magistrales se clasifican en formulaciones normalizadas y formulaciones extemporáneas (magistrales en sentido estricto). Las primeras son aquellas para uso general en el hospital y que se preparan de forma rutinaria. Las segundas son aquellas que no se preparan de forma rutinaria, sino solamente para atender las necesidades de un paciente específico. Por lo dicho anteriormente, las diferencias entre fórmulas normalizadas y extemporáneas dependen sólo del nivel de utilización de cada una de ellas en el hospital.⁶

El país que tiene un mejor control sobre las formulaciones magistrales es España. Hay una clasificación bien establecida entre las formulaciones magistrales y extemporáneas, las primeras se refieren a aquellas en las cuales se preparan los medicamentos a partir de una receta, y el fármaco es una materia prima, no provienen de algún medicamento, mientras que en el caso de las formulaciones extemporáneas, el fármaco es obtenido de un medicamento existente.⁷

Todas las disposiciones para dichas formulaciones se encuentran en las siguientes leyes y decretos, tratándolas siempre como formulaciones extemporáneas:

- Ley 14/1986, de 25 de abril, BOE del 29, General de Sanidad: Art. 98.1 y 98.2.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Real Decreto 175/2001 de 23 de febrero, BOE de 16 de marzo, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.
- Orden de 14 de febrero de 1997, BOE del 26, por la que se establecen determinados requisitos en la prescripción y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales: Art. 5.⁸

Algunos de los medicamentos necesarios para los pacientes pediátricos no están comercialmente disponibles en la forma farmacéutica y dosis apropiadas para su uso en este sector de la población. En estos casos, los medicamentos pueden ser preparados

al momento para su uso en pacientes individuales. Una solución a las limitaciones actuales es preparar formulaciones a partir de medicamentos de marca y genéricos para ser administrados en recién nacidos, lactantes, niños y otros grupos de la población.⁹

La formulación de preparados extemporáneos se complica por la falta de información sobre los excipientes empleados en las formas comercializadas en el mercado y por el desconocimiento de la estabilidad fisicoquímica y la biodisponibilidad de los productos reformulados.⁷

Las ventajas de las formulaciones extemporáneas, es que se pueden utilizar cuando:

- El fármaco no se encuentra comercializado como materia prima
- La dosificación no está disponible
- La forma farmacéutica adecuada no existe
- Se requieren cambio de vehículos en medicamentos por vía oral
- Se requiere facilitar la administración
- Es necesaria la eliminación de conservadores que pueden causar alergia al paciente.
- Se emplean sustancias poco estables que pierden su eficacia al permanecer en solución.
- Se requiere la individualización, adaptándola a la patología y las circunstancias personales de cada paciente.^{1,2}

Algunas desventajas que pueden presentar las formulaciones extemporáneas son:

- La asociación de distintos fármacos, aumenta los riesgos de incompatibilidades fisicoquímicas.
- Pobres características estéticas, como medicamentos muy viscosos, oleosos o de mal olor y sabor, que pueden resultar molestos para el usuario.^{10, 11}

Es necesario tomar en cuenta la estabilidad de las formulaciones extemporáneas, esta, es definida en la NOM 073 como la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil. En la Tabla 1, se muestran los tipos de estabilidad que deben tomarse en cuenta.^{12, 13}

Cuadro I. Criterios de niveles aceptables de estabilidad

Tipo de estabilidad	Condiciones mantenidas durante toda la vida útil del producto farmacéutico
Química	Cada ingrediente activo conserva su integridad química y la potencia declarada en la etiqueta dentro de los límites especificados.
Física	Se conservan las propiedades físicas originales, entre ellas, aspecto, uniformidad, disolución y capacidad de suspensión.
Microbiológica	Se conserva la esterilidad o resistencia a la proliferación microbiana según los requisitos especificados.
Terapéutica	No se altera el efecto terapéutico.
Toxicológica	No se produce ningún aumento significativo de la toxicidad.

El fármaco, excipientes y vehículo deben ser compatibles entre sí para brindar estabilidad y eficacia; la edad del paciente desempeña un papel importante en el diseño de formas de dosificación; los bebés y los niños de 5 años o más jóvenes son incapaces de tragar una dosis de sólidos, por tal motivo se debe tomar en cuenta la facilidad de administración al formular. Las gotas, jarabes, soluciones y suspensiones pueden ser adecuados para su uso en neonatos, lactantes y los niños pequeños. Los beneficios de las fórmulas magistrales también son a nivel económico, ya que no requieren propaganda ni envases costosos.^{9, 10}

Aunque profesionales de la salud como médicos y enfermeras, pueden preparar formulaciones extemporáneas dividiendo comprimidos, la mayoría de las veces, esto conduce a la inexactitud de dosis, por esta razón, es conveniente que sean elaboradas por un farmacéutico para reducir al mínimo los errores de formulación y medicación.^{3, 9}

Ya que la mayoría de los fármacos no son completamente solubles en agua, se prefiere la elaboración de suspensiones; el uso de jarabe, contribuye a la preservación de la preparación y puede disminuir la cantidad de conservadores adicionales en la formulación.⁹

Las formulaciones extemporáneas, requieren de una prescripción médica para su elaboración, por ello la receta médica es una parte muy importante en el proceder terapéutico del médico, ya que en ella se resume el tratamiento necesario para restablecer la salud del enfermo.

La receta es un documento legal mediante el cual el médico solicita al farmacéutico, según ciertas reglas establecidas, que se surtan o dispensen los medicamentos necesarios para un paciente individualizado, indicando la dosis y la forma farmacéutica.

El triángulo médico-farmacéutico-paciente en tratamientos con formulación extemporánea, es una relación específica que responde fundamentalmente a la necesidad y derecho del paciente a una atención particular, pues muchos de ellos son considerados casos únicos en su categoría, con evidente abandono farmacológico.²

1.1 Regímenes de dosificación

Las dosis individuales se pueden expresar mediante uno de los siguientes formatos:

- a) Cantidad de fármaco.
- b) Cantidad de fármaco por kilogramo de la masa corporal del paciente.
- c) Cantidad de medicamento por metro cuadrado del área superficial del cuerpo del paciente.

Los métodos para preparar dosis individuales que se basan en las dimensiones corporales del paciente se aplican en pediatría, pero también son importantes en pacientes adultos, cuando se determinan dosis de medicamentos cuyos índices terapéuticos son muy restringidos.

Los regímenes de dosificación combinan el nombre y la cantidad o dosis del fármaco con una frecuencia de administración o uso, y es posible escribirlos en diferentes formatos, al igual que ocurre con las dosis. Es muy importante que los farmacéuticos lean con atención la receta y verifiquen los regímenes de dosificación porque el cambio más pequeño puede significar diferencias en la dosis deseada.

Una diferencia obvia entre adultos y niños es el tamaño, pero es importante tener en cuenta que los lactantes y los niños no son adultos pequeños. Sus sistemas fisiológicos no están desarrollados por completo, lo cual se debe considerar al asignarles la dosis. Además, hay diferencias en el metabolismo, en la capacidad de excreción, a medida que el recién nacido va creciendo.¹⁴

1.2 Normas generales para elaborar medicamentos

A pesar de que en muchos casos las palabras elaboración y fabricación sean usadas como sinónimos, para los farmacéuticos son conceptos diferentes; la elaboración es la preparación, mezcla, empaqueo o rotulado de un fármaco o dispositivos como resultado de la prescripción de un médico o como iniciativa sustentada en la relación médico-paciente-farmacéutico en el curso del ejercicio profesional, o bien con el propósito de investigación, enseñanza o análisis químico, o como un factor derivado de todo esto, y no para la venta o surtido. La elaboración también comprende la preparación anticipada de medicamentos solicitados en recetas, de acuerdo con patrones de prescripción rutinarios. La fabricación se define como las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.^{14,15}

Inmediatamente después de su preparación, las formulaciones magistrales, deberán contar con un rótulo que identifique su contenido, con los siguientes datos como mínimo:

- Denominación genérica
- Forma farmacéutica
- Concentración
- No. de lote
- Fecha de caducidad
- Fabricante
- Fecha de preparación¹⁶

1.3 Correcta administración de medicamentos

Generalmente el tratamiento con productos farmacéuticos implica la introducción de un fármaco en el organismo (administración), de modo que pueda llegar a la sangre (absorción), y dirigirse hacia el punto específico donde es requerido (distribución). Los fármacos abandonan el organismo (excreción) principalmente en la orina y heces fecales.

La administración de medicamentos por vía oral, es la más económica, cómoda y por lo mismo la más utilizada, sobre todo para pacientes pediátricos; en el caso de las formulaciones extemporáneas, dicho tema no es la excepción si se desea alcanzar el efecto terapéutico deseado.¹⁶

Los errores de medicación se definen como cualquier incidente que pueda causar daño al paciente o de lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando estos están bajo el control de los profesionales, del paciente o consumidor. Muchos de estos

errores son originados por el personal de salud encargado de la prescripción, elaboración y administración de los medicamentos.¹⁷

Para administrar correctamente los medicamentos es necesario conocer la regla de los cinco correctos o también llamada regla de oro:

1. Medicación correcta: comprobar con todo cuidado la medicación prescrita
2. Dosis correcta: comprobar y volver a comprobar la dosis y el método correcto de preparación del fármaco
3. Paciente correcto: comprobar la identificación del paciente
4. Vía correcta: asegurarse que la forma correcta de administración del fármaco sea la vía y la indicación correcta
5. Hora correcta: administrar el fármaco en el momento indicado, prestando atención para administrar el fármaco durante el periodo de tiempo adecuado.¹⁷

Generalmente a los farmacéuticos solo nos corresponde el punto dos, donde es necesario que evaluemos el régimen de dosificación que está siendo utilizado por el médico que prescribe para no cometer errores en la preparación.

Cabe destacar que al individualizar el tratamiento de los pacientes existe:

- Reducción en la frecuencia de errores en la administración de medicamentos.
- Reducción de los costos de medicamentos.
- Aumento del control.

La frecuencia de los errores en la medicación varía entre 10 y 20% en el sistema tradicional comparada con el 2 al 5% en el sistema de distribución de dosis individualizada.

En el ámbito pediátrico internacional existen datos preocupantes de errores en la administración de medicamentos, por lo tanto, el conocimiento y prevención de cualquier tipo de error de medicación es de vital importancia para mantener la seguridad del paciente.¹⁷

1.4 Información al paciente

Para usar de una forma adecuada las formulaciones magistrales, es necesario explicar con claridad al paciente, familiar o persona responsable del cuidado del mismo, la importancia de la información que le proporciona el etiquetado.

La información sobre los medicamentos que se debe transmitir al paciente deberá efectuarse con paciencia y claridad, esto comprende:

- Efecto terapéutico esperado
- Dosis o cantidad de medicamento a administrar
- Vía de administración
- Número de veces al día, horario y como debe de administrarse el medicamento.
- En caso de pacientes con prescripción múltiple, se le debe de orientar en la elaboración de un horario que evite su administración simultanea de medicamentos que puedan ocasionar interacciones indeseables, previa comunicación con el médico
- Duración del tratamiento indicado
- Precauciones durante su uso
- Cómo conservar adecuadamente el medicamento
- Reacciones adversas más frecuentes.¹⁶

1.5 Fecha límite de uso

La fecha límite de uso es la fecha a partir de la cual la preparación magistral no debe usarse y se determina a partir de la fecha de elaboración.¹³

Como las preparaciones magistrales están destinadas a administrarse inmediatamente o luego de un periodo de almacenamiento corto, las fechas límite de uso pueden determinarse en función de criterios distintos a los utilizados para determinar las fechas de caducidad de los medicamentos fabricados. Considerando la naturaleza del fármaco y su mecanismo de degradación, el envase utilizado, las condiciones de almacenamiento y la duración prevista de la terapia.¹³

Cuando se utiliza un producto fabricado para obtener el fármaco de una preparación magistral no estéril, la fecha de caducidad del producto no se usará para extrapolar directamente una fecha límite de uso, ya que el laboratorio que fabrica la especialidad sólo garantiza esta y no las manipulaciones que hagan con ella.^{11, 13}

Es necesario que el preparador evalúe mediante pruebas de calidad si el medicamento elaborado para detectar signos de inestabilidad durante todas las etapas de preparación, dispensación y almacenamiento.

Para formulaciones extemporáneas que contienen agua (preparadas a partir de ingredientes sólidos) la fecha límite de uso es anterior a 14 días para preparaciones líquidas almacenadas a temperaturas entre 2 y 8° C.¹³

1.6 Consumo de medicamentos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP)

La falta de medicamentos pediátricos es un problema que ha limitado la prescripción en esta población, lo que conduce a errores en la administración de los medicamentos.

Para conocer la utilización de medicamentos en el Instituto Nacional de Pediatría, se realizó un estudio cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de consumo de medicamentos en este Instituto en un periodo de seis años, e identificar aquellos para los cuales no hay una formulación pediátrica adecuada.

Para ello se accedió a la base de datos de la Farmacia del INP, durante el periodo de enero del 2001 a junio del 2006. Los medicamentos se agruparon por la frecuencia que fueron recetados y se identificaron aquellos que no están disponibles para uso pediátrico y sin embargo se prescriben.

Los resultados de dicho estudio indican que durante ese periodo de tiempo fueron utilizados cerca de 85 fármacos diferentes para atender las demandas del hospital; mismas que se prescribieron 7,514 veces durante el periodo de estudio. Los más utilizados fueron: ranitidina (4.7%), paracetamol (3.8%), midazolam (3.7%) y furosemida (3.2%). A pesar de ser de los más utilizados, no existen a la fecha formulaciones pediátricas comercialmente disponibles.¹⁸

1.7 Necesidad de la preparación de formulaciones magistrales en el Instituto Nacional de Pediatría

En el Instituto Nacional de Pediatría, anualmente se les brinda atención a una gran cantidad de pacientes. En el Cuadro II se muestran estadísticas obtenidas en 2006 que dan un panorama general de la afluencia que tiene el INP.

Cuadro II. Servicios de Atención en el INP 2006

Concepto	2006
Preconsultas	15,784
De primera vez	17,438
Subsecuentes	108,286
Procedimientos	67,440
Urgencias	35,682
Total	244630

A partir de una revisión de 300 expedientes del INP durante un periodo de 3 meses en diferentes áreas de atención, 60 pacientes fueron tratados con furosemida en dosis pediátrica, esto indica que el 20% de los niños de esta muestra recibieron furosemida

en formulación extemporánea, ya que en México este fármaco solo se encuentra en el mercado en tabletas de 20 y 40 mg así como en solución inyectable de 20 mg. Estas dosis al ser demasiado grandes para algunos de los niños como los recién nacidos o los de bajo peso, requieren formulaciones extemporáneas preparadas generalmente por las enfermeras del INP.¹⁹

1.8 Adaptación de la dosis a las necesidades del paciente

El Instituto Nacional de Pediatría, recibe niños de muchas entidades federativas de diferentes niveles socioeconómicos, lo cual sabemos provoca una gran variación de pacientes en cuanto a condición física, es decir, dos niños que tienen la misma edad pueden tener una gran variación en cuanto a su peso, motivo por el cual es necesario ajustar las dosis de los medicamentos que les serán administrados.¹⁹

También cabe señalar que muchos pacientes son intolerantes a excipientes contenidos en los medicamentos que se comercializan y es aquí donde se tiene que proveer de una atención individualizada. En el caso del INP, al recibir diariamente a tantos niños, se hace necesaria la adaptación de dosis de acuerdo a las necesidades de cada uno, porque, como ya se dijo anteriormente, los niños requieren un tratamiento especial con respecto a los adultos.

1.9 Formulaciones extemporáneas de furosemida

Las siguientes formulaciones fueron obtenidas de los cuadernos de formulación referidos²⁰, en ellas se muestra la forma en que en algunos lugares se preparan formulaciones extemporáneas de furosemida. Se realiza una transcripción literal de las mismas.

Ejemplo 1. FUROSEMIDA 2 mg/mL jarabe

CANTIDAD TOTAL A PREPARAR: 125 mL

Principios activos y excipiente	Cantidad
Jarabe simple.....	100 mL
Furosemida inyectable 250 mg/25mL amp (Seguril)	25 mL

MATERIAL: Probeta, vaso de precipitados, jeringa, aguja, agitador de palas.

ELABORACIÓN:

- Medir el jarabe simple y trasvasar a vaso de precipitados.
- Añadir la furosemida con jeringa y mantener en agitación a media velocidad durante 10'.

ENVASADO: Frasco plástico topacio

CADUCIDAD: 1 mes

CONSERVACIÓN: Proteger de la luz, nevera.

ETIQUETADO:

H.Son Dureta	S. Farmacia
FUROSEMIDA 2 mg/mL jarabe	
fr/100 mL	
Conservar en nevera	
Lote.	
Caducidad:	

TERAPÉUTICA: Diurético del ASA²⁰

Ejemplo 2. FUROSEMIDA 5 mg cápsulas

CANTIDAD TOTAL A PREPARAR: 80 cápsulas

Principios activos y excipiente	Cantidad
Furosemida 40 mg comp (SegurilR).....	10 comp
Lactosa.....	14 g
Cápsulas rojas nº 2.....	80 cápsulas

MATERIAL: Balanza, mortero, tamiz, capsulero.

ELABORACIÓN:

- Triturar los comprimidos de furosemida y tamizar sobre el mortero
- Incorporar la lactosa sobre el polvo del mortero y mezclar
- Llenar las cápsulas utilizando el capsulero de la forma habitual

ENVASADO: Unidosis

CADUCIDAD: 1/4 parte de la caducidad de la especialidad farmacéutica original

CONSERVACIÓN: Proteger de la luz, temperatura ambiente

ETIQUETADO (modelo):

H. Son Dureta	S. de Farmacia
FUROSEMIDA 5 mg cápsulas	
Lactosa c.s	
Lote:	Caducidad:

TERAPÉUTICA: Diurético del ASA²⁰

Formulación de Manuela Atienza
FUROSEMIDA solución 2 mg/ mL

CANTIDAD TOTAL A PREPARAR: 100 mL

Principios activos y excipiente	Cantidad
Furosemida.....	200 mg
Buffer fosfato pH 8.....	70 mL
Jarabe simple.....	30 mL

MATERIAL: Balanza, vaso de precipitado, agitador.

ELABORACIÓN:

- Pesar la furosemida, teniendo en cuenta su riqueza y verterla en el vaso de precipitado.
- Añadir la solución de buffer pH 8, agitar hasta disolución.
- Incorporar el jarabe simple.

ENVASADO: En jeringas topacio para administración oral.

CADUCIDAD: 1 mes

CONSERVACIÓN: Refrigerado, protegido de la luz.²¹

NOTA: Este último método de formulación, es el original de la Doctora en Farmacia Manuela Atienza, especialista en Farmacia Hospitalaria y Licenciada en Ciencias Biológicas.

Ha publicado numerosos trabajos sobre temas relacionados con la farmacia hospitalaria. Son de destacar sus publicaciones sobre estabilidad de los principios activos en las fórmulas magistrales y otros temas relacionados con la formulación magistral, sobre todo en Pediatría, especialmente la publicación del libro de Formulación en Farmacia Pediátrica en donde ya alcanza la 3ª edición, ediciones que han llegado a algunos países de Europa y América Latina, siendo referente de las fórmulas pediátricas para muchos de los farmacéuticos formulistas, especialmente los farmacéuticos comunitarios. El motivo de modificar su método, es por la necesidad de preparar formulaciones a partir de tabletas, por tal motivo fue necesario mejorar el aspecto, adicionando un color rojo, y el sabor, para lo cual se incluyó jarabe de granadina.

2. Propiedades y usos de la furosemida.

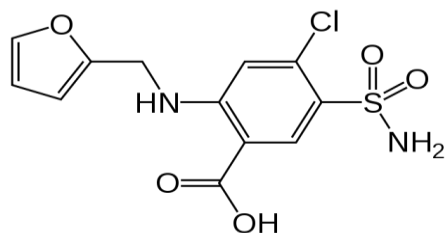


Figura 1. Estructura de Furosemida

Ácido 5-(Aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino] benzóico

Fórmula condensada: C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

PM 330.7 g/mol

2.1 Propiedades fisicoquímicas

Es un polvo cristalino de color blanco o ligeramente amarillo, con punto de fusión de 206 °C , con descomposición; ligeramente soluble en agua, cloroformo y soluciones alcalinas; soluble 1 en 75 de etanol, 1 en 15 de acetona y 1 en 850 de éter, soluble en dimetilformamida. Es fotosensible. Tiene un pKa de 3.9 a 20 °C y tiene un Log P de 2.

2.2 Indicaciones terapéuticas

La furosemida es un potente diurético de acción rápida. Se emplea en el tratamiento de edema asociado a insuficiencia cardiaca, también se utiliza en el tratamiento de la hipertensión, en el tratamiento de trastornos cardiacos y pulmonares en niños prematuros y recién nacidos, tanto en monoterapia como con otros antihipertesivos.

En niños, la dosis habitual por vía oral es de 1-3 mg/Kg/día hasta un máximo de 40mg/día. Sus efectos son evidentes de 30 min a 1 h después de la administración de una dosis por vía oral. Las soluciones de furosemida son alcalinas y no deben mezclarse o diluirse con glucosa u otras soluciones ácidas.

Debe tenerse precaución en la administración de furosemida a lactantes, en particular, durante periodos prolongados. La inmadurez del sistema renal puede dar lugar a una elevada concentración sanguínea.^{22, 23, 24}

2.3 Farmacodinamia

La furosemida es un diurético del asa que produce un comienzo rápido, comparativamente potente y de corta duración de la diuresis. El efecto diurético se presenta en el transcurso de una hora después de administración oral.

Al ser excretada básicamente a través de la orina, puede ejercer fácilmente su efecto diurético a nivel de la porción ascendente del asa de Henle. En este sitio, inhibe la reabsorción del cloro, y por lo tanto de sodio. La eliminación de sodio y cloro por la orina aumenta la osmolaridad intraluminal a lo largo de toda la nefrona, con la consecuente diuresis. La furosemida inhibe además la reabsorción de potasio, hidrógeno, calcio, magnesio, amonio y bicarbonato. También actúa a nivel del túbulo contorneado proximal.

En insuficiencia cardiaca, la furosemida produce una reducción aguda en la precarga cardiaca (dilatando los vasos de capacitancia venosa). La eficacia antihipertensiva de la furosemida se atribuye al aumento de la excreción de sodio, y a la reducción del volumen sanguíneo y de la sensibilidad del músculo liso vascular a los estímulos vasoconstrictores. ^{22, 23, 24}

2.4 Farmacocinética

La furosemida se absorbe fácil y rápidamente en el tubo digestivo, tiene una biodisponibilidad aproximada de 60 al 70% pero la absorción es variable y errática.

La vida media de eliminación de la furosemida es de hasta dos horas aunque se prolonga en recién nacidos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La furosemida se une hasta en un 90% a la albumina plasmática y se excreta parcialmente por la orina, fundamentalmente sin metabolizar. Existe también cierta excreción por vía biliar, atraviesa la barrera placentaria y se distribuye en la leche materna.

El volumen de distribución es de 0.1-0.2 l/kg de peso corporal y puede ser más elevado dependiendo de enfermedades subyacentes.

El aclaramiento de la furosemida está influenciado por la edad, enfermedades y la interacción con otros fármacos. ^{22, 23, 24}

2.5 Contraindicaciones

La furosemida está contraindicada cuando existe un desequilibrio electrolítico importante, tal como, hipocalcemia, hipocalcemia, hipocloremia e hipomagnesemia, ya que fluctuaciones de los electrolitos inducidas por la furosemida se producen muy rápidamente y pueden provocar un coma en pacientes susceptibles.

Los diuréticos pueden aumentar la resistencia a la glucosa, por lo que los pacientes con diabetes bajo tratamiento antidiabético deberán monitorizar sus niveles de glucosa en sangre.

La furosemida no debe administrarse en anuria o la insuficiencia renal provocadas por fármacos nefrotóxicos o hepatotóxicos debido a que una hipovolemia inducida por el fármaco puede provocar una azoemia. Por este motivo, se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, aunque la furosemida es un diurético efectivo para muchos pacientes renales. La insuficiencia renal puede reducir el aclaramiento del fármaco y, por consiguiente aumentar el riesgo de toxicidad.

La furosemida debe emplearse con precaución durante el embarazo y la lactancia, ya que atraviesa la barrera placentaria y también se distribuye en la leche materna y en ocasiones puede inhibir su producción.^{22, 23, 24}

2.6 Furosemida en el tratamiento de la hipertensión arterial en niños

La hipertensión es un problema frecuente entre los niños y adolescentes, población a la que actualmente se le considera como “huérfanos terapéuticos”, debido a la carencia de formas farmacéuticas convenientes, dosis adecuadas para ellos y escasa información sobre la utilización de medicamentos en niños.^{25,26}

Los aumentos en la dosis de la medicación inicial, deben ser para lograr una presión arterial control si es necesario, si el control de la presión arterial todavía no se ha alcanzado, el tratamiento es enriquecido con la adición de una dosis baja de un diurético.²⁴

Las dosis recomendadas de furosemida como antihipertensivo para uso en niños es de 1-3 mg/Kg. La furosemida, si bien puede prepararse como forma oral líquida, se encuentra comercializada sólo en el extranjero.^{7,25}

Estos pacientes no sólo necesitan dosis mucho menores que los adultos, sino que pueden ser muy variables según la edad, la patología o la respuesta del enfermo. Este problema no sólo existe en México, ya que en un hospital español, durante un periodo de un año, de un total de 13861 dispensaciones, el 4% fueron jarabes de furosemida. El 70% corresponden a servicios pediátricos e infantiles.⁷

Para su tratamiento, los niños requieren un control muy cuidadoso, porque los efectos farmacológicos son menos predecibles que en los adultos, de ahí la importancia de las formulaciones magistrales extemporáneas para ellos, de esta manera se logra la individualización de su tratamiento, así es menos probable que reciban una dosis superior o inferior, lo que daría lugar a un tratamiento inadecuado o a una intoxicación farmacológica.¹⁷

2.7 Formas farmacéuticas comerciales

En México, la furosemida se comercializa en las siguientes formas farmacéuticas:

Cuadro III. Formas farmacéuticas de furosemida comercializadas en México²⁴

Nombre del medicamento	Forma farmacéutica	Laboratorio	Concentración
SOLO			
Lasix	Solución inyectable	Sanofi Aventis	20 mg/2 mL
Lasix	Tabletas	Sanofi Aventis	20 y 40 mg
Biomisen	Tabletas	Bioresearch	40 mg
Butosali	Tabletas	Valdecasas	40 mg
Diurmessel	Tabletas	Biomep	40 mg
Edenol	Tabletas	Randall	40 mg
Edenol	Solución inyectable	Randall	20 mg/2 mL
Furosan	Tabletas	Teva	40 mg
Furosemida	Solución inyectable	Zafiro	20 mg/2 mL
Furosemida	Solución inyectable	Teva	20 mg/2 mL
Furosemida	Solución inyectable	Cryopharma	20 mg/2 mL
Furosemida	Solución inyectable	Pisa	20 mg/2 mL
Furosemida	Tabletas	Alvartis Pharma	40 mg
Furosemida	Tabletas	Bioresearch	40 mg
Furosemida	Tabletas	Apotex	40 mg
Henexal	Solución inyectable	Pisa	20 mg/2 mL
Klimyn	Tabletas	IQFA	40 mg
Luzamida	Tabletas	Alvartis Pharma	40 mg
Osemin	Tabletas	Degort's	40 mg
Zafimida	Solución inyectable	Zafiro	20 mg/2 mL
COMBINADOS			
Lasilacton	Cápsulas	Sanofi Aventis	Espironoloactona 50 mg Furosemida 20 mg

Como se observa en el Cuadro III, no se dispone de una forma farmacéutica adecuada para niños, por lo cual en los hospitales se procede a preparar formulaciones extemporáneas para las cuales no sabemos en la actualidad si se garantiza una adecuada uniformidad de dosis.²⁴

3. Validación de Métodos Analíticos

Todos los medicamentos son analizados por métodos diferentes de acuerdo a las características del fármaco y la forma farmacéutica en la que este se encuentra, cada método analítico tiene sus fortalezas y debilidades, pero hay algo que deben de tener en común y esto es que deben de estar validados.

En el numeral 14.5 de la NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, se establece que todos los métodos analíticos utilizados para el estudio de estabilidad deben de estar validados si dicho método no se encuentra registrado en la farmacopea.²⁶

3.1 Clasificación de métodos analíticos

a. En función a su estado regulatorio:

- 1) Métodos Farmacopéicos: Todos aquellos métodos que aparecen en cualquier farmacopea (FEUM, USP, BP, Europea).
- 2) Métodos no Farmacopéicos: Aquellos métodos no compendiados en una farmacopea.

b. En función a su aplicación (NOM-059-SSA1 y NOM-073-SSA1):

- 1) Métodos para producto a granel
- 2) Métodos para producto terminado
- 3) Métodos para materia prima
- 4) Métodos indicadores de estabilidad.

c. En función de la naturaleza de la respuesta analítica:

- 1) Métodos fisicoquímicos. Cuando la respuesta es de carácter físico (absorción de luz, voltaje, etc.) o químico (consumo de iones $-OH$, consumo de un acomplexante, etc.).
- 2) Métodos biológicos. Cuando la respuesta es de carácter biológico (crecimientos de un microorganismo, protección, muerte, etc.).

d. En función de su propósito analítico:

- 1) Métodos para cuantificar el analito (contenido o potencia).
- 2) Métodos para establecer la presencia de un analito a un límite.
- 3) Métodos para identificar el analito.

e. **En función de la naturaleza del sistema de medición:**

- 1) Métodos en los cuales el instrumento de medición de la respuesta analítica, permite medir una señal de ruido (cromatógrafo de líquidos, cromatógrafo de gases, espectrofotómetros, etc.).
- 2) Métodos en los cuales el instrumento de medición no permite medir una señal de ruido (buretas, medidor de halos, potenciómetros, etc.)²⁷

3.2 Criterios de validación

Validar un método consiste en verificar, documentar y confirmar, mediante el suministro de evidencia objetiva documentada y demostrativa su validez, así como que cumple con los requisitos para ser utilizado para una aplicación específica dentro de intervalos definidos. Proporciona un alto grado de confianza y seguridad de que el método analítico hace lo que tiene que hacer. Algunas definiciones relacionadas²⁷:

- **Método analítico:** Descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales o parámetros que se deben cumplir para llevar a cabo el análisis.
- **Validación de un método analítico:** Proceso por el cual se demuestra, si la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada. En el Cuadro IV se mencionan las especificaciones y parámetros de los criterios de validación.
- **Analito:** Componente específico de una muestra a medir en un análisis.
- **Especificidad:** Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra.
- **Exactitud:** Concordancia entre un valor obtenido empleando el método y valor de referencia.
- **Estabilidad analítica de la muestra:** Propiedad de una muestra, preparada para su cuantificación de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.
- **Linealidad:** Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito dentro de un intervalo determinado.

- **Precisión:** Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes proporciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia.
- **Repetibilidad:** Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes laboratorios.
- **Robustez:** Capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método.

Cuadro IV. Parámetros y especificaciones de los criterios de validación

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN
Linealidad del Sistema	m= 1 Ordenada al origen= 0 $r^2 \geq 0.98$
Precisión del Sistema	C.V \leq 2%
Linealidad del método	m= 1 Ordenada al origen= 0 $r^2 \geq 0.98$
Especificidad	Detectar únicamente al analito
Exactitud	C.V \leq 2%
Precisión del método:	
Repetibilidad	C.V \leq 2%
Precisión intermedia	C.V \leq 2%

Un método debe validarse cuando:

- Sea necesario verificar que los parámetros de rendimiento son adecuados para usarlos en un problema analítico específico.
- Se incorporen mejoras en el método
- Se amplíe el alcance del método para nuevas matrices
- El control de calidad indique que el método está cambiando con el tiempo
- El método se use en un laboratorio diferente o con diferentes analistas o instrumentos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Instituto Nacional de Pediatría, las formulaciones extemporáneas de furosemida en dosis pediátricas, son preparadas por el personal de enfermería sin cuidar la calidad farmacéutica necesaria para su administración.

La furosemida es un fármaco hipotensor, clasificado como diurético; es usado frecuentemente en pediatría para reducir y regular la presión arterial. La industria farmacéutica no cuenta con una presentación del fármaco que pueda ser fácilmente administrada a la población pediátrica por vía oral.

Dentro de un hospital todo paciente debe recibir un tratamiento personalizado, de ahí la importancia de las formulaciones extemporáneas, al provenir de un medicamento existente deben ser preparadas siguiendo las buenas prácticas de fabricación para medicamentos magistrales, garantizando uniformidad de contenido para una dosificación adecuada y estabilidad durante el periodo de uso. Ya que no se parte de furosemida como materia prima, una opción es elaborar las formulaciones extemporáneas a partir de especialidades farmacéuticas. Como en el mercado existen una gran variedad de fabricantes, es necesario conocer si existen diferencias en las formulaciones extemporáneas preparadas con tabletas de diferentes marcas comerciales.

III. OBJETIVOS

1. General

- Evaluar la calidad farmacéutica de formulaciones extemporáneas de furosemida cuando estas son preparadas a partir de tabletas provenientes de diferentes fabricantes.

2. Especificos

- Comparar dos formulaciones extemporáneas líquidas de furosemida (denominadas A y B), elaboradas a partir de comprimidos de tres fabricantes diferentes y de furosemida como materia prima (1, 2, 3 y 4, para cada formulación).
- Evaluar la estabilidad de las formulaciones extemporáneas preparadas de furosemida con dosis pediátricas (2 mg/mL).

IV. HIPÓTESIS

- No habrá diferencia en la calidad de las formulaciones extemporáneas de furosemida en dosis pediátricas, preparadas con tabletas de diferentes proveedores y serán estables durante su periodo de uso, no importando el fabricante.

V. DISEÑO EXPERIMENTAL

1. Tipo de estudio

Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental

2. Población

La población de estudio fueron las formulaciones extemporáneas obtenidas en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica, elaboradas a partir de tabletas de furosemida de 40 mg de los laboratorios Sanofi Aventis (Lasix), Biomep(Diurmessel) e IQFA (Klimyn).

3. Criterios

3.1 Inclusión

- Misma forma farmacéutica (Tabletas)
- Misma dosis (40 mg)
- Mismo lote
- Que cumplan con las pruebas de control de calidad

3.2 Exclusión

- Diferente forma farmacéutica
- Diferente dosis
- Diferentes lotes

3.3 Eliminación

- Que no cumpla con las pruebas de control de calidad
- Fecha de caducidad vencida

4. Variables

4.1 Independientes

- Proveedores
- Concentración de la formulación extemporánea

4.2 Dependientes

- pH
- Valoración
- Uniformidad de dosis
- Densidad
- Volumen de sedimentación

5. Materiales y métodos

5.1 Reactivos

- Furosemida materia prima de Globe Chemicals Lote 9545
- Tabletas de furosemida Diurmessel de 40 mg del laboratorio Biomep Lote SH0904
- Tabletas de furosemida Klimyn de 40 mg del laboratorio IQFA Lote BCT0039
- Tabletas de furosemida Lasix de 40 mg del laboratorio Sanofi Aventis Lote B9E982
- Almidón de Merck lote F1357752517
- Croscarmelosa sódica de FMC lote T212
- Celulosa microcristalina de FMC lote Q448C
- Estearato de magnesio
- Fosfato de sodio dibásico J.T Baker lote B33C31
- Fosfato de potasio monobásico J.T Baker lote C13C00
- Jarabe simple marca La Madrileña
- Jarabe de granadina comercial marca La Madrileña
- Agua destilada
- Agua purificada Bonafont
- Hidróxido de sodio en perlas J.T Baker lote B14C70
- Metilcelulosa al 1%

5.2 Material

- Mortero con pistilo
- Malla No. 40
- Vasos de precipitados
- Pipetas volumétricas 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 25 mL
- Pipetas graduadas 1, 2, 5 y 10 mL
- Probetas 50, 100 y 1000 mL
- Matraces aforados 5, 10, 25, 50 y 100 mL

- Parrilla de agitación y calentamiento
- Picnómetro de líquidos 25 mL

5.3 Equipo

- Balanza analítica OHAUS Explorer Pro
- Balanza granataria OHAUS
- Refrigerador DAEWOO
- Potenciómetro Corning Pinnacle
- Desintegrador MAYASA
- Durómetro Vanderkamp VK200
- Sonicador VWR 75D
- Espectrofotómetro VARIAN CARY 50 Bio

5.4 Metodología

5.4.1 Preparación de soluciones

a. Hidróxido de sodio 0.1 N

Se disolvieron 4 g de hidróxido de sodio en agua previamente hervida y fueron llevados a 1000 mL.

b. Hidróxido de sodio 0.02 N

Se disolvieron 0.8 g de hidróxido de sodio en 1L de agua previamente hervida.

5.4.2 Obtención del producto de degradación

El producto de degradación se obtuvo a partir de fotólisis de la furosemida y por hidrólisis ácida. Para la fotólisis, se colocaron 10g de furosemida en una caja petri, de manera que quedase bien distribuida en la superficie, se cubrió con la tapa transparente de la caja y se dejó expuesta la luz de un foco de 100 watts; la hidrólisis ácida se llevó a cabo preparando una solución de 2 mg/mL de furosemida en HCl 1 N, de dicha reacción se obtiene el ácido 4-cloro-5-sulfamylantranílico y el alcohol furfurílico que se transforma en ácido levulínico, los cuales no leen a longitudes de onda cercanos al de la furosemida, la cual tiene su máximo de absorción a los 271 nm. Se monitorearon 21 días, haciendo barridos de 200 a 350 nm. Para comprobar la selectividad también algunos excipientes muy comúnmente utilizados en la formulación de tabletas se les hizo un

barrido a la misma longitud de onda anteriormente mencionada para comprobar que no hay interferencia.

5.4.3 Control de calidad de las tabletas

a. Aspecto²⁸

Las tabletas se verificaron para que fueran de un color uniforme, que no presentaran defectos de integridad como laminación y picado.

b. Uniformidad de contenido²⁸

Se pesaron con exactitud 10 tabletas individualmente. Con el resultado de la valoración del principio activo, se calculó el contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas.

c. Desintegración²⁸

En cada uno de los seis tubos de la canastilla, se depositó una tableta, y se colocó un disco sobre cada una. El aparato se puso en operación usando agua como líquido de inmersión a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, cuando transcurrió el tiempo indicado, se elevó la canastilla para separarla del líquido de inmersión y fueron observados los seis tubos de la canastilla.

d. Dureza²⁹

Se tomaron 10 tabletas y se verificó su diámetro y grosor, fueron colocadas una a una entre los punzones del durómetro y se registro la fuerza a la cual se rompen.

e. Valoración²⁸

Preparación de referencia. Se disolvió una cantidad de la sustancia de referencia equivalente a 10 mg de furosemida, en 6 mL de solución de hidróxido de sodio 0.1 N, dicha solución se trasvasó cuantitativamente a un matraz volumétrico de 25 mL, fue aforada con agua y se mezcló. Se pasó una alícuota de 2 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL y fue aforada con solución de hidróxido de sodio 0.02 N, al final dicha solución contenía 8 µg/ml de furosemida.

Preparación de la muestra. Se pesaron 10 tabletas y se calculó su peso promedio, estas fueron trituradas. Del polvo resultante, se pesó una porción equivalente a 40 mg de furosemida. En un matraz volumétrico de 100 mL, fueron agregados 25 mL de solución de hidróxido de sodio 0.1 N y se dejó reposar 30 minutos con agitación ocasional. Se llevó al aforo con agua y se mezcló. Se filtró la solución, de la cual fueron descartados los primeros 10 mL de filtrado, posteriormente se pasó una alícuota de 2 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, se llevó al aforo con hidróxido de sodio 0.02 N.

Fueron leídas las absorbancias de ambas preparaciones en celdas de 1 cm a la longitud de onda de 271 nm aproximadamente, se utilizó hidróxido de sodio 0.02 N como blanco. La cantidad de furosemida presente fue calculada por medio de:

$$CD \left(\frac{Am}{Aref} \right)$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de furosemida en la preparación de referencia

D = Factor de dilución de la muestra

Am = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra

Aref = Absorbancia obtenida con la preparación de la referencia

5.4.4 Preparación de las formulaciones extemporáneas

5.4.4.1 Elaboración de soluciones²¹

a. Solución A (Fosfato monopotásico)

Se pesaron 1.09 g de fosfato monopotásico ($\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$) y se disolvieron en 120 mL de agua.

b. Solución B (Fosfato disódico)²¹

Se pesaron 34.68 g de fosfato disódico monohidratado ($\text{PO}_4\text{Na}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) y se disolvieron en 2920 mL de agua.

c. Buffer de fosfatos²¹

Se utilizaron 111 mL de la solución A y 2889 mL de la solución B, se mezclaron y se midió el pH. Ajustarlo si es necesario a pH 8 con ácido fosfórico 0.5 M.

5.4.4.2 Composición y elaboración

a. Obtención del polvo de tableta

De cada proveedor, se trituraron 100 tabletas de furosemida de 40 mg y se tamizó por malla #40 para homogenizar tamaño de partícula.

b. Modificación del método de Manuela Atienza (Formulación A)²¹

Furosemida.....120 mg
Buffer de fosfatos pH 8.....42 mL
Jarabe de granadina comercial (La Madrileña).....cbp 60 mL

Considerando que se elaboraron formulaciones extemporáneas de furosemida con tabletas de tres fabricantes diferentes y de manera adicional una formulación con materia prima, se tomó en cuenta el peso promedio de las tabletas y fue considerado que cada una contiene 40 mg de acuerdo al marbete, se pesaron las siguientes cantidades de materia prima y de polvo de tableta:

Proveedor	g
Lasix (A1)	6.25
Diurmessel (A2)	6.21
Klimyn (A3)	3.85
Furosemida como materia prima (A4)	1.56

En un vaso de precipitados de 1 L se añadieron 546 mL de solución buffer de fosfatos y de manera individual (cada proveedor en un vaso diferente), se colocó poco a poco la cantidad señalada de polvo de tableta o de materia prima y fue agitado con un agitador magnetico durante 5 minutos , se incorporó el jarabe de granadina y fue envasado en frascos de tereftalato de polietileno (PET) opaco, los cuales contenían 60 mL de suspensión, en el caso de A1, A2 y A3; y una solución en A4.

Con lo anterior se obtuvieron 52 frascos con 60 mL de formulación, divididos en 13 frascos por proveedor, de estos, 6 fueron colocados sobre la mesa (en rango de temperatura de 17 a 25 °C), 6 en refrigeración (2 a 8 °C) y 1 para las pruebas de tiempo cero de cada uno.

c. Propuesta de formulación simple (Formulación B)

Furosemida.....120 mg
Jarabe de granadina.....48 mL
Agua purificada.....cbp 60 mL

Se utilizaron 624 mL de jarabe de granadina y 156 mL de agua por proveedor para la elaboración de las formulaciones; en el caso de B1, B2, B3 y B4 se obtuvieron suspensiones. La cantidad de furosemida y polvo de tableta a pesar fueron las mismas que en el método anterior.

Proveedor	g
Lasix (B1)	6.25
Diurmessel (B2)	6.21
Klimyn (B3)	3.85
Furosemida como materia prima (B4)	1.56

De manera individual, en un mortero se colocó la cantidad de polvo de tableta o materia prima correspondiente a cada uno de los proveedores, se incorporó poco a poco jarabe de granadina y se trituro hasta obtener una pasta, se hicieron enjuagues del mortero con jarabe, sin sobrepasar la cantidad indicada, lo anterior se colocó en un vaso de precipitados, y con agitación constante el agua fue incorporada lentamente.

El número de frascos y la distribución de los mismos fue idéntica al método modificado de Manuela Atienza.²¹

5.4.4.3 Etiquetas³⁰

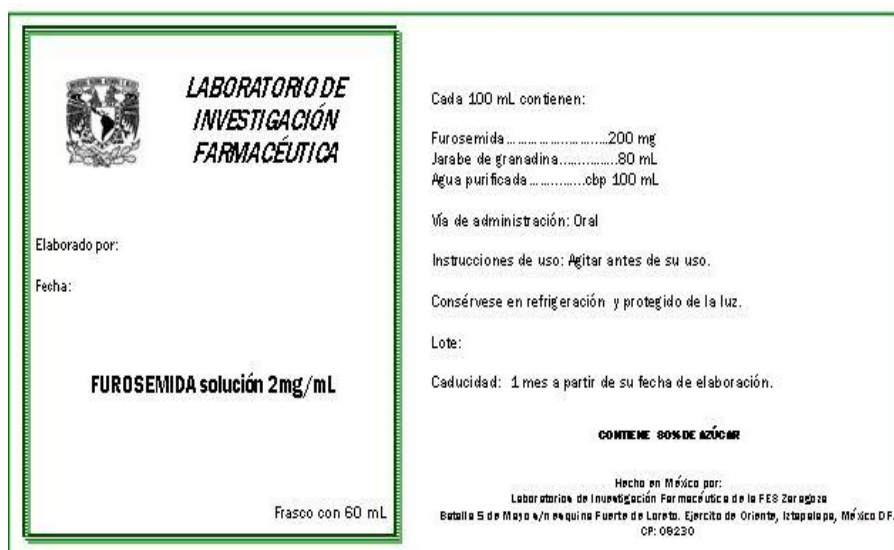


Figura 2. Etiqueta propuesta para la solución de furosemida (A4)



Figura 3. Etiqueta propuesta para las suspensiones de furosemida (A1, A2, A3, B1, B2, B3 y B4)

5.4.4.4 Pruebas propuesta de calidad para las formulaciones extemporáneas para determinar su estabilidad durante el periodo de uso.

a. Apariencia²⁸

Se transfirió por separado a dos tubos Nessler, una cantidad suficiente de la formulación a evaluar y una formulación extemporánea fresca, es decir, preparada en el momento.

Las soluciones fueron comparadas y evaluadas con la solución fresca sobre un fondo negro y uno blanco.

b. pH²⁸

Se calibró el equipo con las soluciones amortiguadoras de referencia.

Las soluciones fueron transferidas a vasos de precipitados para su evaluación. Se introdujo el electrodo del potenciómetro en la solución a evaluar, se dejó estabilizar y la lectura fue tomada por triplicado.

c. Densidad²⁸

Se obtuvo el peso de un picnómetro vacío y luego fue llenado de agua en su totalidad, se obtuvo el peso del agua, posteriormente se llenó el picnómetro con el líquido cuya densidad se deseaba determinar y se pesó nuevamente. Se calculó la densidad con la fórmula:

$$DR = (D/C)$$

Donde:

DR es la densidad relativa de la muestra

D se refiere al peso de la muestra en gramos

C es el peso del agua en gramos.

d. Valoración²⁸

Preparación de referencia. Se disolvió una cantidad de la sustancia de referencia equivalente a 10 mg de furosemida, en 6 mL de solución de hidróxido de sodio 0.1 N, dicha solución se trasvasó cuantitativamente a un matraz volumétrico de 25 mL, fue aforada con agua y se mezcló. Se tomó una alícuota de 2 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL y fue aforada con solución de hidróxido de sodio 0.02 N, al final dicha solución contenía 8 µg/mL de furosemida.

Preparación de muestra. Para cada formulación y por triplicado, se agitó vigorosamente el envase durante 20 segundos. Se tomó una alícuota de 5 mL y se trasvasó a un matraz volumétrico de 25 mL, a estos se le agregaron 5 mL de solución de hidróxido de sodio 0.1 N y se dejaron reposar durante 30 minutos con agitación ocasional. Se llevaron al aforo con agua y se mezclaron. Las soluciones fueron filtradas y se les

descartaron los primeros 5 mL del filtrado. Se tomó una alícuota de 1 mL de dicha solución a un matraz volumétrico de 50 mL, el cual se llevó a aforo con NaOH 0.02 N.

Fueron leídas las absorbancias de ambas preparaciones en celdas de 1 cm a la longitud de onda de 271 nm aproximadamente, se utilizó hidróxido de sodio 0.02 N como blanco. La cantidad de furosemida presente fue calculada por medio de:

$$CD \left(\frac{Am}{Aref} \right)$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de furosemida en la preparación de referencia

D= Factor de dilución de la muestra

Am = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra

Aref= Absorbancia obtenida con la preparación de la referencia

e. Uniformidad de dosis²⁸

Se agitó durante 10 segundos con vortex el contenido de los 3 frascos por formulación a analizar, posteriormente se dejó drenar líquido del envase durante 5 segundos, del cual se tomaron las alícuotas para valorar por triplicado el principio activo con el método propuesto.

f. Volumen de sedimentación

Se transfirió la formulación a evaluar a una probeta de 50 mL con tapón, se agito y dejo reposar por 24 horas en su condición original, ya sea sobre la mesa o en refrigeración. Se midió el volumen de sedimento después de transcurrido el tiempo mencionado.

g. Resuspendibilidad

Utilizando la probeta del punto anterior, se resuspendió contando el numero de vueltas para la dispersión completa del volumen sedimentado.

Cuadro IV. Código para identificar las formulaciones y su condición

Código	Significado		
	Condición	Formulación	Proveedor
MA1	Mesa (17-25 °C)	A	Lasix
MA2			Diurmessel
MA3			Klimyn
MA4			Furosemida
RA1	Refrigeración (2-8 °C)	A	Lasix
RA2			Diurmessel
RA3			Klimyn
RA4			Furosemida
MB1	Mesa (17-25 °C)	B	Lasix
MB2			Diurmessel
MB3			Klimyn
MB4			Furosemida
RB1	Refrigeración (2-8 °C)	B	Lasix
RB2			Diurmessel
RB3			Klimyn
RB4			Furosemida

En el Cuadro IV, se muestra el código de identificación de las formulaciones extemporáneas, dicho código fue el mismo para las siguientes pruebas de control de calidad, como puede observarse, la primera letra del código representa la condición en la cual estuvo almacenado el frasco durante el periodo de estudio, R se refiere a refrigeración y M en mesa, la segunda letra hace mención de la formulación estudiada, A es el método modificado de Manuela Atienza y B la propuesta simple; el numero se refiere al fabricante, 1 Lasix, 2 Diurmessel, 3 Klimyn y 4 Furosemida como materia prima.

5.5 Validación del método analítico.

5.5.1 Linealidad del sistema

Fueron preparados por sextuplicado 7 niveles de concentración a partir de una solución stock de furosemida. Los niveles fueron a las siguientes concentraciones 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3 y 3.5 mg/mL. Se midió la respuesta analítica bajo las mismas condiciones, reportando la relación concentración contra respuesta analítica. Fue calculado el valor de la pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente de determinación.

5.5.2 Precisión del sistema

Se prepararon por sextuplicado soluciones de furosemida con una concentración de 2 mg/mL, preparadas por pesadas independientes y haciendo diluciones. Se midió la respuesta analítica bajo las mismas condiciones. Fue calculada la desviación estándar y el coeficiente de variación.

5.5.3 Especificidad

Fueron establecidas posibles sustancias interferentes, que se adicionaron en cantidades conocidas, solas y combinadas con la muestra para evaluar su respuesta al método, bajo las mismas condiciones de análisis.

5.5.4 Exactitud y repetibilidad del método

La muestra fue analizada con el método, para determinar el contenido del analito. El mismo analista, preparó por sextuplicado muestras adicionadas del analito; utilizando la mitad de la muestra analítica que originalmente requiere el método y se adicionó el resto de la muestra hasta completar el 100%. Las muestras adicionadas fueron analizadas por un mismo analista bajo las mismas condiciones utilizando como referencia la sustancia empleada en la adición de la muestra. Se determinó la cantidad recuperada del analito.

Fue calculado el porcentaje de recobro de cada muestra adicionada, al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto de la cantidad adicionada expresada en porcentaje.

Se calculó el promedio aritmético, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

5.5.5 Reproducibilidad

Un analista diferente analizó la muestra con el método, para determinar el contenido del analito. Para ello, se prepararon por sextuplicado muestras adicionadas del analito; se utilizó la mitad de la muestra analítica que originalmente requiere el método y se adicionó el resto de la muestra hasta completar el 100%. Las muestras adicionadas fueron analizadas por dicho analista bajo las mismas condiciones utilizando como referencia la sustancia empleada en la adición de la muestra. Se determinó la cantidad recuperada del analito.

Fue calculado el porcentaje de recobro de cada muestra adicionada, al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto de la cantidad adicionada expresada en porcentaje.

Se calculó el promedio aritmético, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

5.5.6 Linealidad del método

Se prepararon 5 muestras adicionadas. Fueron seleccionados dos niveles, superiores e inferiores de la cantidad del analito y se preparó la muestra adicionada por sextuplicado a cada nivel, manteniendo constante la cantidad de muestra en los tres niveles. Las muestras adicionadas fueron analizadas por un mismo analista bajo las mismas condiciones utilizando como referencia la sustancia empleada en la adición de la muestra. Se determinó la cantidad recuperada del analito.

Se reportó la relación cantidad adicionada contra cantidad recuperada. Utilizando el método de estimación por mínimos cuadrados, se calculó el valor de la pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente de determinación.

5.5.7 Precisión del método

Se analizó por triplicado una muestra homogénea del producto que contenía un nivel igual al 100% (2mg/mL) en dos días diferentes y por dos analistas diferentes. Se utilizó la misma sustancia de referencia y

los mismos instrumentos y equipos. Fue reportado el contenido de todas las muestras.

Se calculó la media aritmética, desviación estándar y coeficiente de variación del contenido, empleando todos los resultados obtenidos.

5.5.8 Estabilidad

Se establecieron las condiciones bajo las cuales se iba a llevar a cabo el estudio, una de ellas fue mantenerlas en mesa, con una temperatura promedio de 24 ° y la otra fue en refrigeración.

El periodo de estudio fue de 32 días, los tiempos de muestreo fueron el día 0, 4 y 32.

5.6 Diagrama de flujo

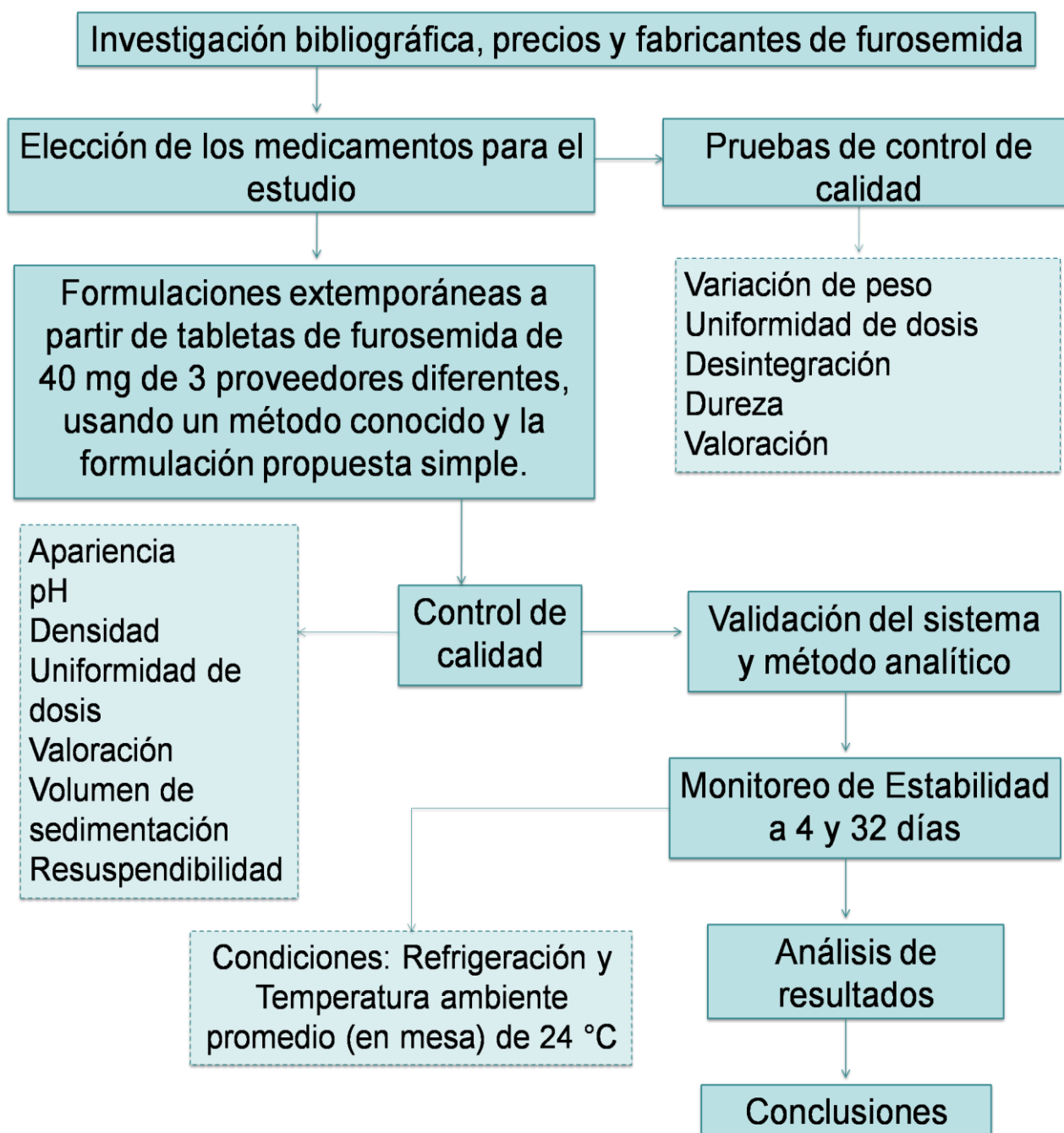


Figura 4. Diagrama de flujo

VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este proyecto, se elaboraron formulaciones extemporáneas a partir de tabletas de distintos proveedores; a dichas formulaciones se les evaluó su calidad. Al ser formulaciones utilizadas generalmente en huérfanos terapéuticos, en este caso niños, se requiere que las dosis sean lo más precisas posible, ya que en el ámbito hospitalario el personal que prepara las formulaciones extemporáneas generalmente son los médicos o enfermeras y no se hacen estudios para garantizar el contenido de las mismas.

Se buscó que el método fuera lo más fácil posible de realizar y que el tiempo de análisis no fuera tan prolongado, ya que al ser medicamentos que serán utilizados en el momento de su preparación, se requiere de un análisis rápido, en el caso de que se vaya a evaluar su contenido para que la dosis sea la adecuada y surta el efecto terapéutico deseado, así mismo que dicho método garantice que los resultados obtenidos sean confiables. La furosemida puede cuantificarse por diferentes métodos analíticos, en este caso se eligió el de espectrofotometría UV, se realizaron pruebas previas para garantizar que la cuantificación de furosemida fuera específica de esta y que los productos de degradación y excipientes de las tabletas no interfirieran.

1. Control de calidad de las tabletas

Cuadro V. Resultados de las pruebas de control de calidad de las tabletas

Prueba	Proveedor		
	Lasix	Diurmessel	Klimyn
Apariencia	Tableta redonda de color blanco, sin laminación ni partículas extrañas	Tableta redonda de color blanco, sin laminación ni partículas extrañas	Tableta redonda color beige sin laminación ni partículas extrañas
Desintegración	< 1 min	1.38 min	3.81 min
Dureza	7.92 Kf	3.98 Kf	6.79 Kf
Valoración	96.9 %	90.1 %	90.1 %
Uniformidad de dosis	96.78 - 97.21%	90.12 - 91.44%	90.01 - 91.48%

La prueba de apariencia, se realizó con el fin de comprobar que las tabletas contaban con las características mínimas para su empleo en el estudio, con dicha prueba se descartó la contaminación macroscópica con partículas ajenas al polvo de tableta y que se verificó que la consistencia fuera dura y lisa.

La desintegración es una prueba farmacopéica que se usa como control para garantizar que la tableta perderá su forma en un medio líquido, se puede notar que en las tabletas de los diferentes proveedores no existe una gran variación con respecto al tiempo que tardan en desintegrarse, la que pierde más rápidamente su forma es Lasix, las tabletas del fabricante líder, posteriormente Diurmessel que es el proveedor del Sector Salud y finalmente Klimyn con el mayor tiempo de desintegración.

A pesar de que la dureza no es una prueba farmacopéica, las tabletas fueron sometidas a dicha prueba, se puede notar que aunque Lasix sea más dura, su tiempo de desintegración es menor, esto se debe a la formulación.

Observando los resultados de la valoración, Diurmessel y Klimyn tienen resultados iguales, ambos en el límite de aceptación para tabletas de furosemida en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (90-110%), Lasix se encuentra más al centro de dicho rango. Aunque dos de los proveedores se encontraran en el límite con respecto a la valoración, se decidió utilizar a los tres porque Diurmessel es el usado por el Sector Salud y Klimyn por su bajo costo.

2. Validación del sistema

Al haber desarrollado un método de análisis, es importante la validación del mismo, para determinar si se cumple con los propósitos para los cuales se desarrolló.

2.1 Linealidad del sistema

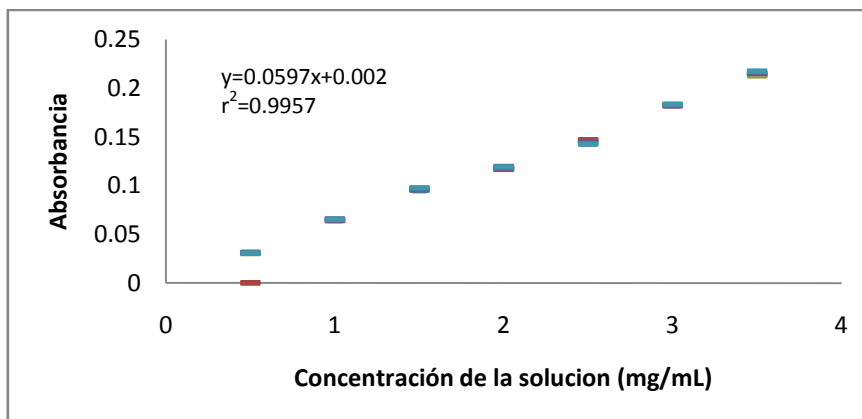


Grafico1. Linealidad del sistema

Como puede observarse en la ecuación de la recta y el coeficiente de determinación que se muestran en el Grafico 1, se cumple con las especificaciones para evaluar este parámetro, ya que la pendiente es diferente de cero y el coeficiente de determinación es superior a 0.98.

Al realizar este parámetro, se demostró que la respuesta dada por el equipo y la concentración de la muestra presentan una relación lineal, es decir, que el equipo cumple con las condiciones para realizar de una forma confiable la cuantificación de furosemida.

2.2 Precisión del sistema

Cuadro VI. Precisión del sistema

Muestra	Absorbancia
1	0.1147
2	0.1137
3	0.1158
4	0.1112
5	0.1155
6	0.1129
Promedio	0.1139
Desviación Estándar	0.0017
Coefficiente de Variación	1.5255

Los resultados obtenidos cumplen con la especificación, ya que el coeficiente de variación es menor al 2 % y la desviación estándar es pequeña, por lo cual se puede decir que hay concordancia entre los resultados obtenidos, demostrando la precisión del sistema.

3. Validación del método

3.1 Especificidad

El objetivo de realizar este parámetro, fue comprobar que el método solo identifica al analito en estudio, es decir, que es selectivo y que no hay interferencia por parte de productos de degradación o de la matriz.

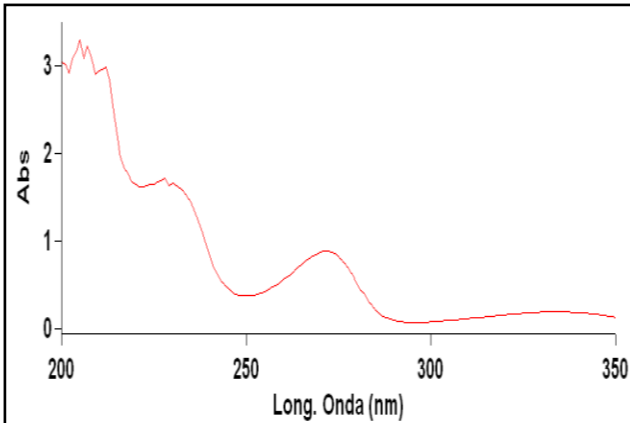


Gráfico 2. Furosemida Materia Prima

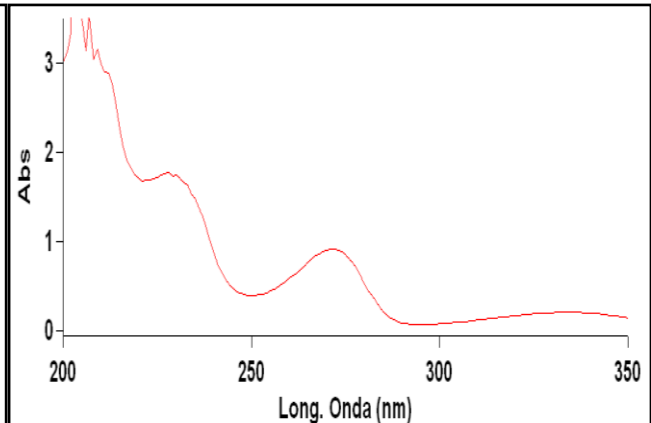


Gráfico 3. Tableta Diurmessel

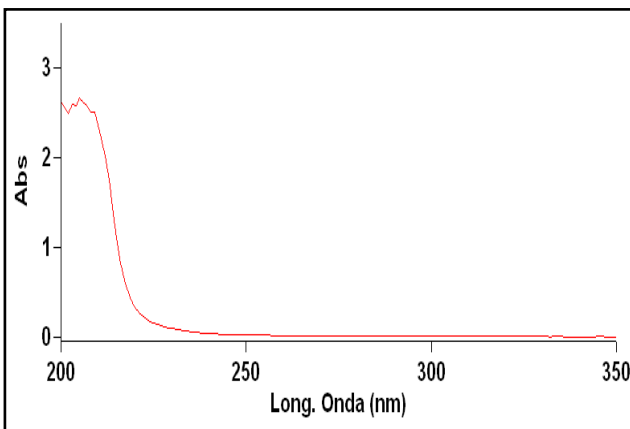


Gráfico 4. Croscarmelosa

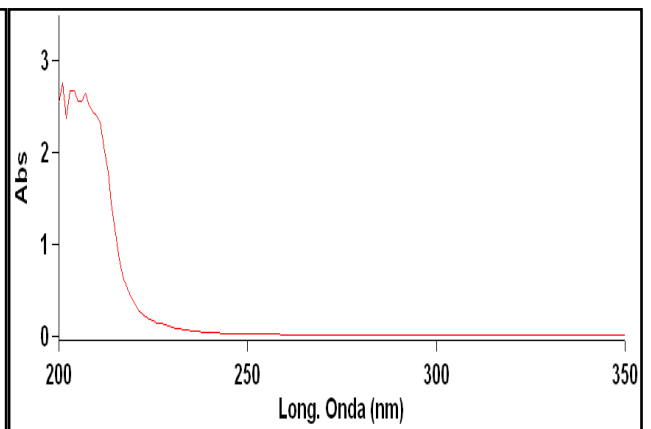


Gráfico 5. Celulosa microcristalina

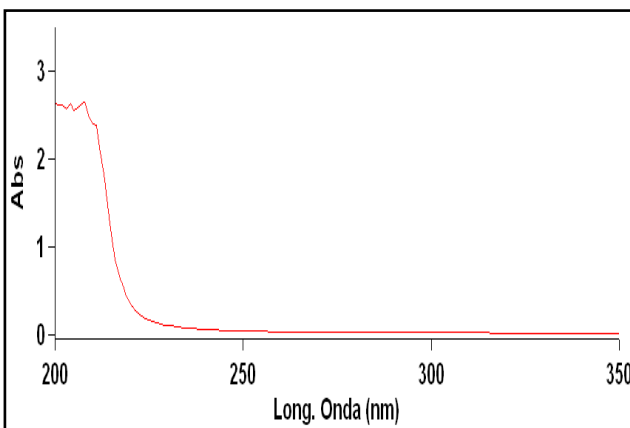


Gráfico 6. Estearato de magnesio

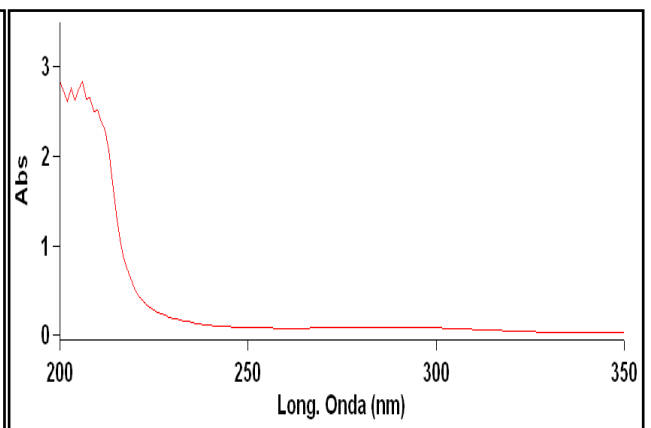


Gráfico 7. Pool de excipientes

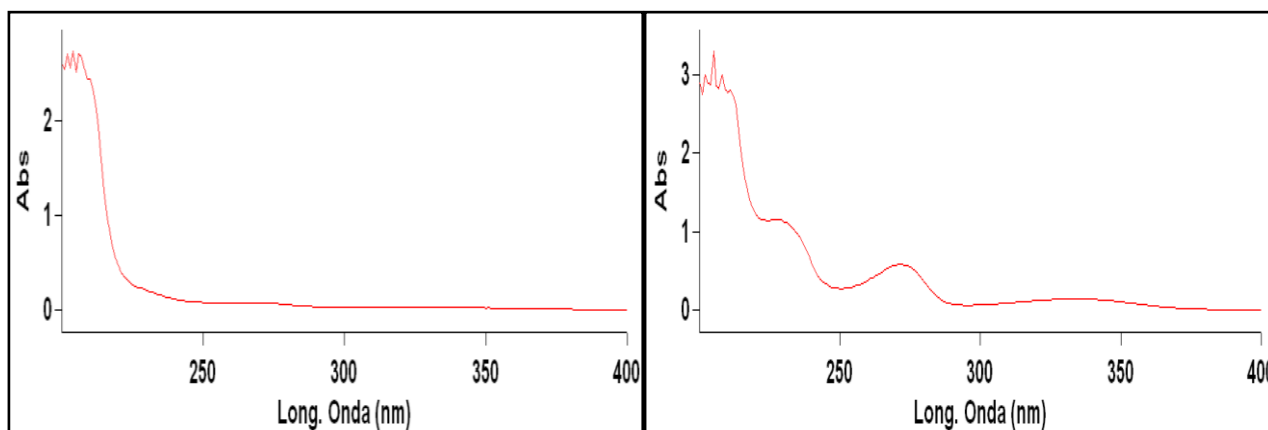


Gráfico 8. Hidrólisis ácida

Gráfico 9. Fotólisis

Como se observa en los gráficos anteriores, la furosemida tiene un máximo de absorción a 271 nm, al registrar el espectro una solución elaborada a partir de uno de los proveedores (Gráfico 3), se observa que no hay diferencia en la respuesta, los excipientes utilizados tampoco tienen respuesta a la longitud de onda antes mencionada y de acuerdo a las características de los productos de degradación de la furosemida, en la hidrólisis ácida tampoco hay respuesta a la longitud de onda del analito, en el caso de la fotólisis, el proceso de degradación es lento. El Gráfico 9 muestra un barrido de una solución preparada a partir de furosemida sometida a fotólisis después de 32 días y no se observa algún producto de degradación.

3.2 Linealidad del método

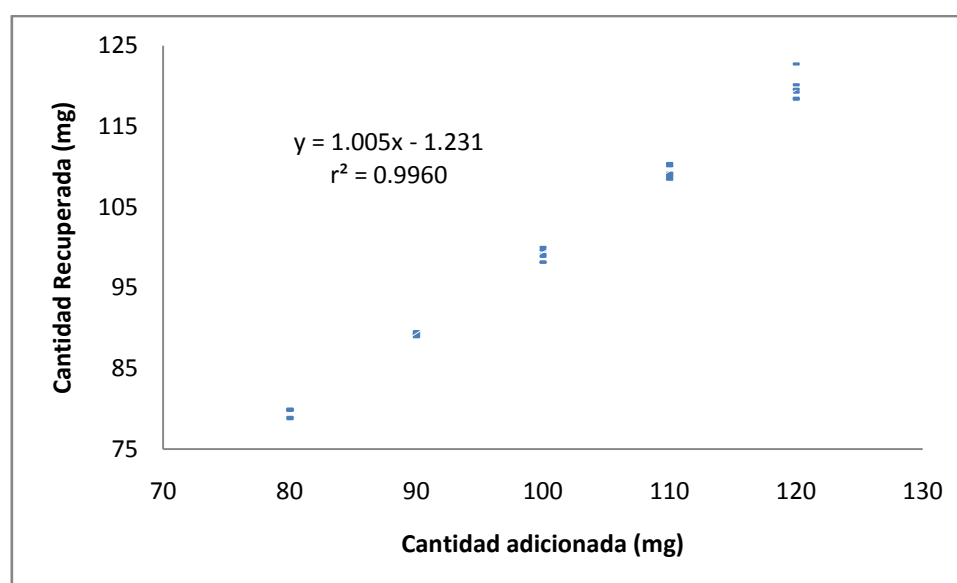


Gráfico 10. Linealidad del método

Este parámetro se realizó para comprobar que la respuesta analítica obtenida es proporcional a la concentración del analito en la muestra, las especificaciones son que el coeficiente de correlación sea mayor a 0.98 y el coeficiente de variación del porcentaje de recobro sea menor al 2%, en este caso se obtuvo uno de 0.8164, en ambos se cumple con la especificación, por lo tanto el método es lineal.

3.3 Precisión

3.3.1 Repetibilidad

Cuadro VII. Repetibilidad

Cantidad Adicionada (mg)	% de Recobro			Prom.	Desv. STD	CV	Cantidad Recuperada (mg)
	1	2	3				
1.6	99.57	101.19	99.46	99.43	0.0009	0.9679	1.59
2.0	99.91	101.99	98.10	99.21	0.0023	1.9461	1.98
2.4	99.40	100.62	99.98	100.33	0.0009	0.6108	2.408

Nota: Prom= Promedio, Desv. STD= Desviación estándar Cant.=Cantidad

3.3.2 Precisión intermedia

Cuadro VIII. Precisión intermedia

	Día 1	Día 2	SUMA
Analista 1	0.1156	0.1139	0.6939
	0.1180	0.1178	
	0.1135	0.1151	
Analista 2	0.1148	0.1179	0.6962
	0.1123	0.1188	
	0.1130	0.1194	
SUMA	0.6872	0.7029	1.3901

$$Y_{ijk} = \mu + A_i + D_j + AD_{ij} + e_{k(ij)}$$

Cuadro IX. Análisis de Varianza para la repetibilidad del método

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	F calculada	F de tablas
Analista (A)	1.02704x10 ⁻⁵	1	1.02704x10 ⁻⁵	2.48396443	5.32
Día (D)	2.13408x10 ⁻⁵	1	2.13408x10 ⁻⁵	5.16141385	5.32
Analista-día	0.805268	1	0.805268	19475.9146	5.32
Error	3.30775x10 ⁻⁵	8			

Por lo tanto:

A1 = A2

D1 = D2

A1 D1 ≠ A2 D2

En el cuadro VII se observan los resultados de repetibilidad, puede observarse que el método es repetible ya que los coeficientes de variación son menores al 2 % para cada nivel.

De acuerdo con los resultados que se muestran en el Cuadro IX, cuando la fuente de variación es solo el analista o el día, existe precisión intermedia, esto debido a que la F calculada es menor a la F de tablas, sin embargo existe interferencia entre analista-día.

3.4 Exactitud

De acuerdo a los datos anteriormente mostrados para linealidad y precisión, se observa que el método es lineal y preciso, por lo tanto puede asumirse la exactitud del método, ya que existe un grado de concordancia entre una observación y el resultado esperado.

4. Control de calidad de las formulaciones extemporáneas

4.1 Apariencia

La formulación A4, dio como resultado una solución de color rojo intenso; las formulaciones A1, A2 y A3, presentaron un color rojo opaco (con sólidos en suspensión).

Todas las formulaciones B fueron opacas.

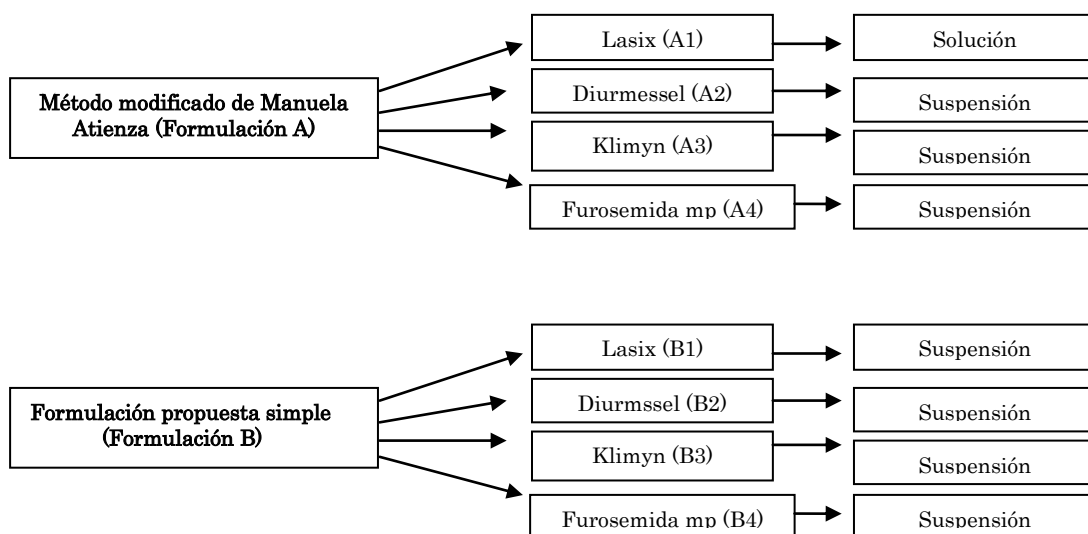


Figura 5. Distribución de formulaciones

Dicho resultado se debe a que la furosemida es soluble en soluciones alcalinas, el método modificado de Manuela Atienza brinda las condiciones óptimas para que el principio activo se solubilice. Al no estar acompañada de excipientes, la materia prima de furosemida dio como resultado una solución traslúcida. En el caso de las formulaciones elaboradas a partir de comprimidos, los excipientes de las tabletas no se solubilizan, provocando que los excipientes queden suspendidos, lo cual da como resultado un color rojo y aspecto lechoso.

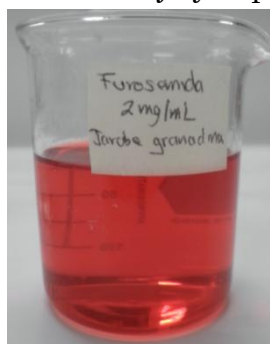


Figura 6. Solución de furosemida (Método de Manuela Atienza A4)



Figura 7. Suspensión de furosemida (Propuesta simple)

En la Figura 6, se observa la formulación elaborada con el método modificado de Manuela Atienza, utilizando materia prima de furosemida. Como puede observarse la furosemida se disuelve completamente, dando como resultado una solución con una apariencia agradable. El olor y sabor son óptimos para niños, ya que es dulce y atractiva visualmente para la población infantil.

En el caso de la Figura 7 se muestra una formulación de las elaboradas con la propuesta simple y un proveedor de tabletas como fuente de obtención de la furosemida, es evidente la presencia de sólidos en suspensión, ya que se observa un aspecto lechoso. El olor era agradable, pero dejaba un sabor semiamargo.

4.2 pH

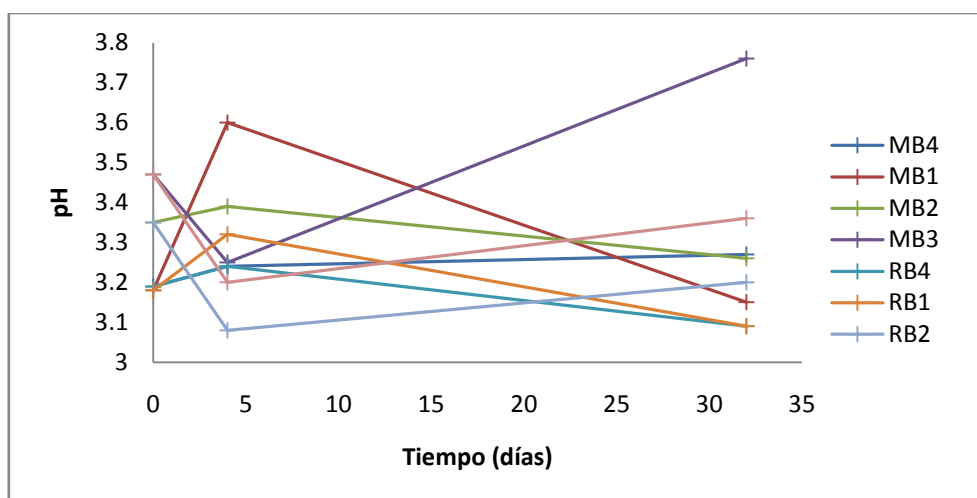


Gráfico 11. Perfil de pH de formulaciones de la propuesta simple

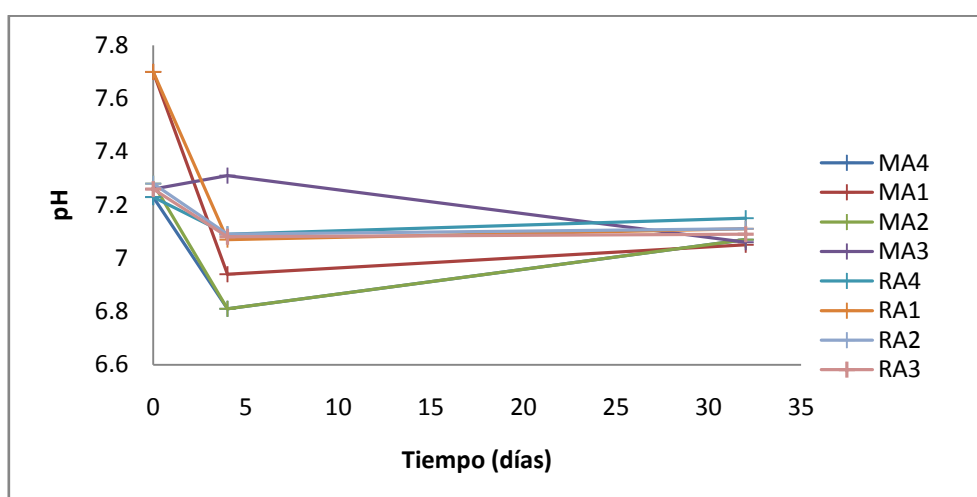


Gráfico 12. Perfil de pH de formulaciones del método modificado de Manuela Atienza

En una formulación líquida es muy importante verificar la variación de pH, ya que este es un indicador para saber si se está presentando alguna reacción por interacción de los excipientes, o si el principio activo se encuentra en el pH adecuado, para la furosemida, se recomiendan pH ligeramente alcalinos (pH 7-8)

En el caso de este estudio, se probaron dos formulaciones. La formulación A brinda un pH ligeramente alcalino (pH 7 a 7.7), el cual favorece la disolución de la furosemida y la mantiene más estable; así mismo, la formulación B presentaba pH ácido.

Como puede observarse en los Gráficos 11 y 12, el perfil de pH de las diferentes formulaciones, en todos los casos la variación del pH es mínima, es importante señalar que dichas variaciones se hacen más evidentes en la formulación de la propuesta

simple, donde en la condición de mesa, el proveedor Klymin es el que se aleja más de los resultados finales de pH con respecto a los otros proveedores en las diferentes condiciones de almacenamiento. En la formulación de Manuela Atienza al haber un sistema amortiguador el pH es más estable por lo cual las variaciones son menos perceptibles.

En la formulación A, la variación es menor con respecto al de la formulación B, también se puede observar que la condición de refrigeración favorece que el pH se mantenga constante sin importar de que proveedor se trate y esto se evidencia en el Grafico 12.

4.3 Densidad

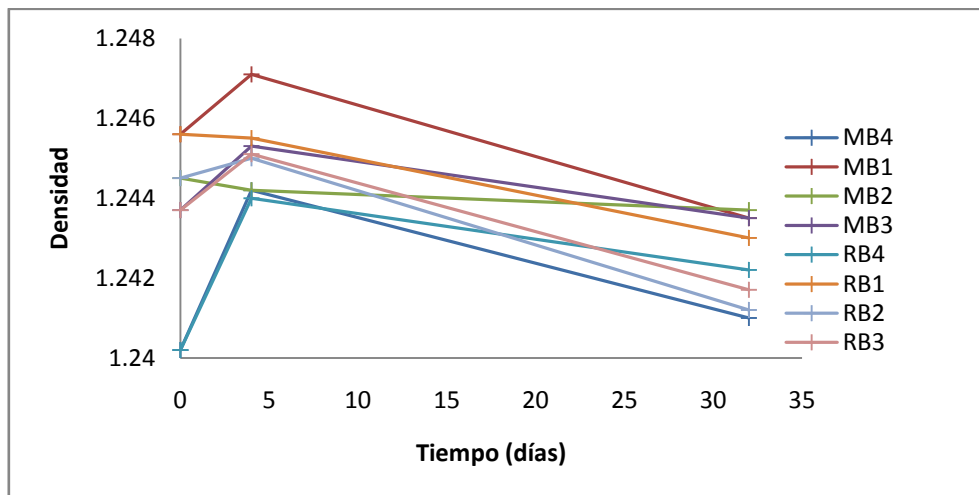


Grafico 13. Densidad de las formulaciones de la propuesta simple

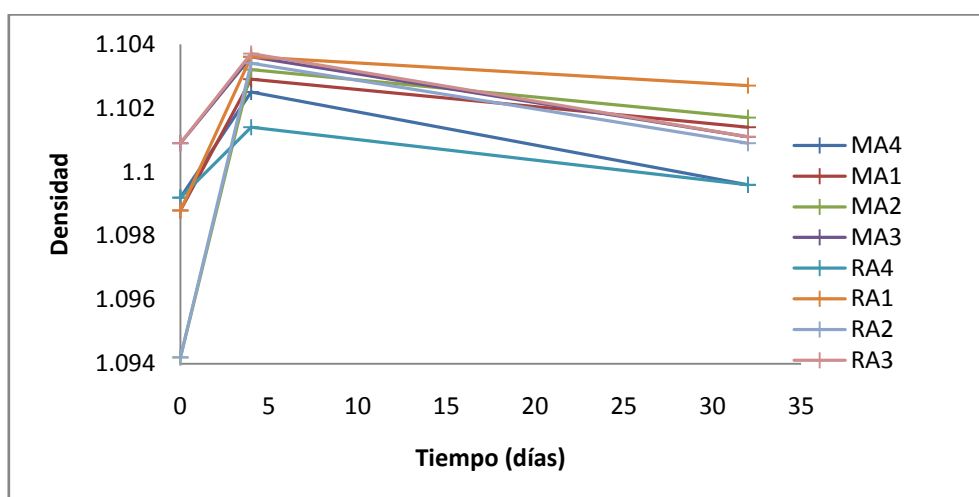


Grafico 14. Densidad de las formulaciones del método modificado de Manuela Atienza

En los Gráficos 13 y 14 se muestran los resultados de densidad para ambas formulaciones y con los diferentes proveedores y se hace evidente el comportamiento de la densidad de acuerdo a dichos resultados. Comparándolos se observa que las formulaciones tienen diferentes comportamientos con respecto a la densidad, la formulación simple es más densa, esto se atribuye a la cantidad de jarabe de granadina incluido en la formulación.

En la formulación A, la variación es mínima, es importante señalar que estas formulaciones contenían jarabe de granadina en menor cantidad que las elaboradas con el método de propuesta simple.

En ninguna de las formulaciones del estudio, con respecto a la densidad se ve influencia del tipo de almacenaje a las que fueron sometidas.

4.4 Valoración y Uniformidad de contenido

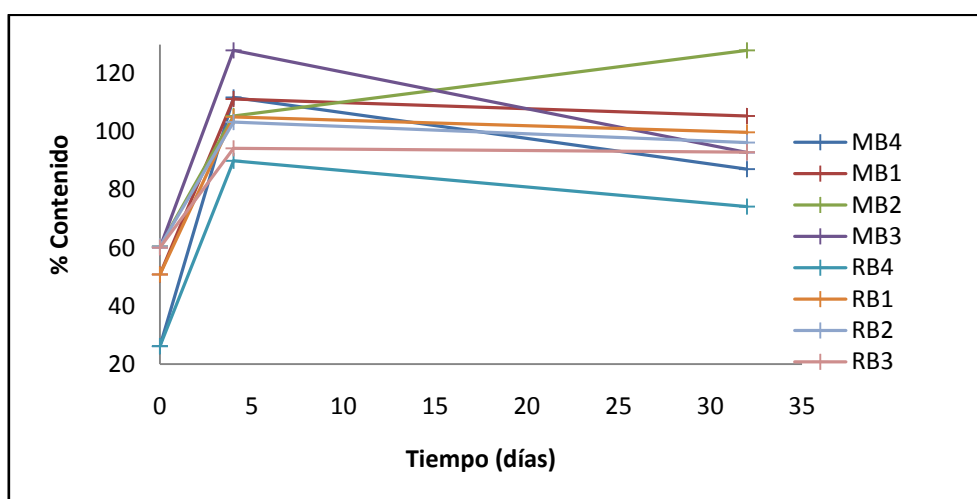


Gráfico 15. Valoración de formulaciones de la propuesta simple

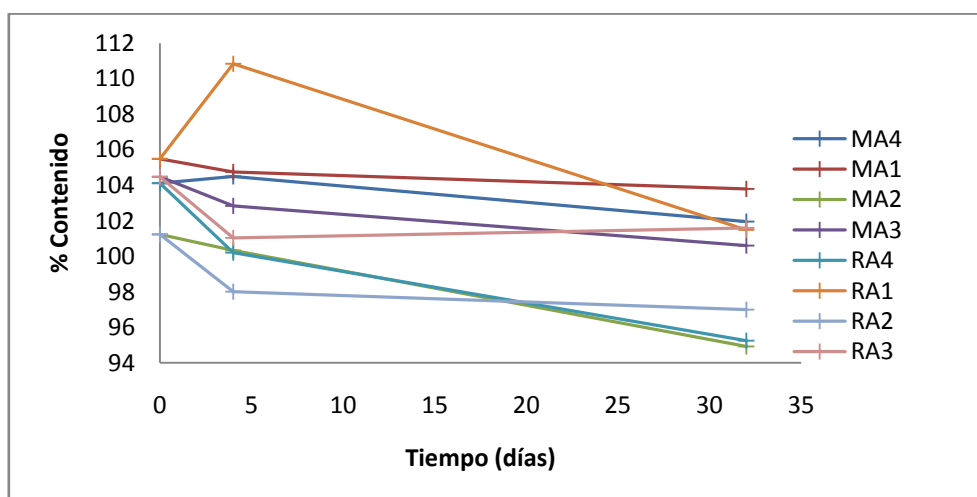


Gráfico 16. Valoración de formulaciones del método modificado de Manuela Atienza

En el Grafico 15 se muestra los resultados de la valoración de las formulaciones extemporáneas elaboradas con la propuesta simple, aunque no haya una especificación farmacopéica para el contenido de furosemida en formulaciones líquidas, es inaceptable un contenido del 30 %, más aún si se trata de formulaciones extemporáneas.

Dichas formulaciones se siguieron monitoreando, y al paso de los días el porcentaje de contenido de furosemida, aparentemente aumentaba, esto puede deberse a que al estar en un pH inadecuado, comenzaron a formarse grumos, los cuales, al hacer la valoración, arrastraban una mayor cantidad del analito y de esta manera se alteraba la respuesta.

Por lo anteriormente mencionado, se descarta a la formulación de propuesta simple como un método viable para la elaboración de formulaciones extemporáneas de furosemida por que no cumple con el contenido óptimo para una buena dosificación.

En el caso de la formulación modificada del método de Manuela Atienza, los resultados de valoración están en un rango más aceptable, como puede observarse en el Grafico 16, aunque hay variaciones en el porcentaje de contenido, no son tan extremas como en el caso anteriormente mencionado, entonces se puede decir que la formulación elaborada con el método modificado de Manuela Atienza es adecuada como método de elaboración de formulaciones extemporáneas de furosemida, garantizando una correcta dosificación sin importar el proveedor y la condición de almacenaje, pero se recomienda mantener en refrigeración.

4.5 Volumen de sedimentación y Resuspendibilidad

Esta prueba se realizó con el objetivo de verificar si con el paso del tiempo los excipientes no formaban empastamiento, lo cual pudiera favorecer la formación de grumos que dieran como resultado una dosificación incorrecta.

Se observó que las formulaciones elaboradas con el método modificado de Manuela Atienza, el volumen de sedimentación fue menor a 3 mL de partículas de dispersión y la cantidad de vueltas necesarias para lograr la resuspensión, en el caso de los proveedores los primeros días se requirieron de 2 a 7 vueltas y al termino del estudio de 7 a 8, para la furosemida en materia prima no fue necesaria esa prueba, ya que la formulación dio como resultado una solución.

En el caso de las formulaciones elaboradas con la propuesta simple, el volumen de sedimentación osciló entre 3 y 5 mL de partículas de dispersión, las vueltas necesarias para la resuspension fueron más que en el caso anterior, ya que en los primeros días se requirieron de 4 a 11 vueltas y al final del estudio fueron necesarias hasta 15 vueltas

Evaluación de la estabilidad, dosis y uniformidad de contenido de formulaciones extemporáneas de furosemida para uso pediátrico

para resuspender, esto puede ser atribuible a la densidad de las diferentes formulaciones y a los excipientes utilizados por cada proveedor.

Con las pruebas anteriormente mencionadas, podemos decir que la furosemida es estable en las formulaciones elaboradas a partir del método modificado de Manuela Atienza en condiciones de temperatura-tiempo de 2 a 8 °C y 32 días

VII. CONCLUSIÓN

La formulación de propuesta simple no es adecuada para ser utilizada como formulación extemporánea.

Las formulaciones extemporáneas líquidas de furosemida, elaboradas con el método modificado de Manuela Atienza son estables, sobre todo si se mantienen refrigeradas.

Las formulaciones elaboradas con el método modificado de Manuela Atienza son estables durante 32 días y pueden ser utilizadas durante dicho periodo de tiempo sin importar el proveedor de que se trate.

Hay diferencia entre las formulaciones elaboradas con diferentes proveedores, siendo mejor la marca de Lasix de Sanofi aventis.

Este trabajo de investigación puede ser implementado como un PNO en cualquier clínica que requiera preparar soluciones extemporáneas de furosemida; se recomienda seguir las buenas prácticas de fabricación magistral para formulaciones no estériles, que se encuentran en la USP.

VIII. PROPUESTAS

Este trabajo de investigación puede ser implementado como un procedimiento normalizado de operación e cualquier clínica o institución de salud que requiera preparar soluciones extemporáneas de furosemida para uso pediátrico; utilizando las buenas prácticas de fabricación magistral para formulaciones no estériles, que se encuentran en la USP.

Se recomienda que en los criterios de inclusión, se tome en cuenta que la valoración de las tabletas a utilizar se encuentre en un rango de 95 a 105 % para tener una mayor exactitud en la dosis cuando se preparen las formulaciones extemporáneas. Así mismo se sugiere que las tabletas a utilizar tengan un periodo de caducidad mínimo de tres meses posteriores a la elaboración de las formulaciones extemporáneas.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Herrera J., Montero J. Atención Farmacéutica en Pediatría. El Sevier. Graficas Muriel. España 2007.
2. Corral A. La formulación magistral en oftalmología: una necesidad terapéutica. ARCH SOC ESP OFTALMOL. 2006; 81: 631-632
3. Standing Joseph F, Tuleu Catherine. Pediatric formulations—Getting to the heart of the problem. 24 June 2005 Pág. 56-66
4. Nissen Lisa, Haywood Alison, Steadman Kathryn. Solid Medication Dosage Form Modification at the Bedside and in the Pharmacy of Queensland Hospitals. Journal of Pharmacy Practice and Research Volume 39, No. 2, 2009
5. Cámara de diputados del H. Congreso de la Unión. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984, última reforma el 30 de diciembre de 2009.
6. Herreros de Tejada A. Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Formulaciones Magistrales. España 1997
7. Herreros A, Pérez N, Clerigues V, García R, Gómez F. Seguimiento durante un año de la reformulación de especialidades farmacéuticas en un hospital de referencia. FARM HOSP. 1996; 20(1): 41-47
8. Repier. Legislación vigente de medicamentos huérfanos. (Sede Web). España: Instituto de Salud Carlos III. (acceso 12 de marzo 2010). Disponible en: <http://www.ub.es/legmh/erpformu.htm>
9. Milap C. Nahata, MS, Loyd V. Extemporaneous Drug Formulations. Clinical Therapeutics. 2008; 30(11):2112-2119
10. Medina D. Formulación magistral ¿Resurgimiento u olvido?. Rev Cent Dermatol Pascua. 2003; 12(3): 117-118.
11. Arco J. Formulación magistral en pediatría. Colegio oficial de Farmacéuticos de Bizkaia. 2003
12. NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos, publicada en el diario oficial de la federación el 04 Enero de 2006

13. USA. United States Pharmacopoeia 30/National formulary 25. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.; 2007
14. Thompson J. Práctica contemporánea en farmacia. Mc Graw Hill. 2006
15. NOM-059-SSA-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 22 de diciembre del 2008.
16. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Suplemento para los establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y otros insumos para la salud. 3ª ed. México; 2005.
17. Saucedo A, Serrano F, Flores V, Morales E, Santos A. Errores frecuentes en administración de medicamentos intravenosos en pediatría. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2008; 16(1): 19-26.
18. Flores C, Flores J, Juárez H, Barranco L. Frecuencia en el consume de medicamentos. Acta Pediatr Méx 2008; 29(1): 16-20
19. Secretaría de Salud. Instituto Nacional de Pediatría Agenda Estadística 2008. (Sede Web). México: Secretaría de Salud 2008. (actualizada 3 de diciembre 2009; acceso 1 de marzo 2010). Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/pediatrica/age_esta08.pdf
20. Multimanía.com. Cuadernos de formulación magistral. (Sede Web). Mallorca: multimanía.com. (acceso 12 de marzo 2010). Disponible en: <http://usuarios.multimanía.es/magistralia/FUROSEMIDA2mgmljarabe.htm>
21. Manuelaatienza.es. Formulación en farmacia pediátrica. (Sede Web). España: manuelaatienza.es. (acceso 21 de enero de 2010). Disponible en: http://www.manuelaatienza.es/03_formulacion.htm
22. Galeno 21. Publicaciones de salud. (Sede Web). España: galeno21.com (Actualmente en actualización; acceso 19 de enero 2010). Disponible en: <http://www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/FUROSEMIDA/articulo.htm>
23. Reynolds J, Martindale W. The Extra Pharmacopoeia. 31 ed. London: Royal Pharmaceutical Society; 1996
24. P.R. Vademecum on-line. (Sede Web). México: vademecum on-line (actualizado 1 de diciembre 2009; acceso 20 de enero 2010). Disponible en: <http://www.prvademecum.com/PRData/NEWPrincipioActivo.asp?D=1711#ISPR>

25. Joseph T. Flynn, MD, MS, and Stephen R. Daniels. Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics Medical Progress*. 2006.
26. Feal B, Barroso C, Carcelen J, Fabregas C, Gallego V, Hidalgo E, et al. Utilización de medicamentos en unidades de neonatología de seis hospitales españoles. *FARM HOSP (MADRID)*. 2003; 27(2): 69-71.
27. Colegio de Químicos Farmacéuticos Biólogos. Guía de validación de métodos analíticos. México: CNQFB; 2002
28. México. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 9ª. Ed. México: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2009
29. Helman, Jose. Farmacotecnia Teoría y práctica. 1982. ed. Continental. Mexico. 1ra ed. 1980.
30. NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos. Publicada en el diario oficial de la federación el 08 Agosto 1993.