



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“DESARROLLO DE UNA SOLUCIÓN ORAL DE
ESPIRONOLACTONA ADECUADA PARA USO
PEDIÁTRICO”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:
CARLOS IVAN GUZMÁN SALDAÑA**

**ASESORAS DE TESIS:
M EN F ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA
Q. F. B. FRANCISCA TRUJILLO JIMÉNEZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

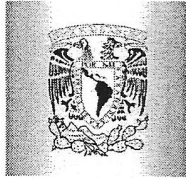


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS

ASUNTO: ~~VOTO~~ APROBATORIO

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la **Tesis:**

Desarrollo de una solución oral de espirolactona adecuada para uso pediátrico

Que presenta el pasante: Carlos Ivan Guzmán Saldaña

Con número de cuenta: 302023088 para obtener el Título de: Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcallí, Méx. a 19 de agosto de 2011.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Flora Adriana Ganem Rondero	
VOCAL	M.F. Ernestina Hernández García	
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
1er SUPLENTE	M.C. Elvia Adriana Morales Hipólito	
2do SUPLENTE	M.C. María Zaida Urbán Morlán	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

Índice

INTRODUCCIÓN..... 1

OBJETIVOS 4

JUSTIFICACIÓN 6

•CAPÍTULO I

GENERALIDADES 9

 1.1 Medicamentos en pediatría..... 10

 1.1.1 Características farmacocinéticas y farmacodinámicas en pediatría 10

 1.1.2 Especialidades farmacéuticas destinadas a pacientes pediátricos 14

 1.1.3 Problemas relacionados con la administración de medicamentos en pediatría 16

 1.1.4 Estudios de utilización de medicamentos 18

 1.2 Diuréticos 19

 1.2.1 Clasificación de los diuréticos..... 20

 1.2.2 Diuréticos ahorradores de potasio 21

 1.2.3 Espironolactona..... 21

 1.2.3.1 Indicaciones terapéuticas..... 21

 1.2.3.2 Mecanismo de acción..... 22

 1.2.3.3 Farmacocinética 23

 1.2.3.4 Reacciones adversas 24

 1.2.3.5 Contraindicaciones..... 24

 1.2.3.6 Posología 24

 1.2.3.7 Interacciones medicamentosas y de otro género 25

 1.2.3.8 Precauciones 26

 1.2.3.9 Embarazo y lactancia 26

 1.2.3.10 Sobredosificación 27

 1.3 Formas farmacéuticas líquidas 27

 1.3.1 Ventajas de las formas farmacéuticas líquidas..... 28

 1.3.2 Consideraciones farmacéuticas para la preparación de fórmulas líquidas 29

 1.3.3 Consideraciones biofarmacéuticas 31

1.3.4 Soluciones.....	32
1.3.4.1 Componentes para la formulación de una solución.....	32
1.3.4.2 Espironolactona microcristalina.....	34
1.3.4.3 Glicerina	35
1.3.4.4 Etanol.....	36
1.3.4.5 Polietilenglicol	37
1.3.4.6 Propilenglicol.....	38
1.3.4.7 Polisorbato (Tween®)	39
1.3.4.8 Cremophor® RH 40	40
1.3.4.9 Métodos de solubilización	40
1.4 Desarrollo farmacéutico	42
1.4.1 Definición del proyecto	42
1.4.2 Revisión bibliográfica.....	42
1.4.3 Estudios de preformulación	43
1.4.4 Formulación.....	45
1.4.5 Optimización.....	45
1.4.6 Estudios de estabilidad.....	46
1.4.7 Escalamiento	46
1.4.8 Validación	47
•CAPÍTULO II	
DESARROLLO EXPERIMENTAL	48
2.1 Metodología	49
2.2 Identificación de la necesidad de un nuevo medicamento	50
2.3 Determinación de las características del nuevo medicamento	50
2.4 Revisión bibliográfica	51
2.5 Estudios de preformulación.....	51
2.5.1 Caracterización del principio activo	51
2.5.1.1 Descripción	51
2.5.1.2 Identificación	51
2.5.2 Pruebas de degradación.....	52

2.5.3	Compatibilidad con excipientes	54
2.5.4	Estudios de solubilidad	54
2.6	Estudios de formulación.....	55
2.6.1	Elección de excipientes	55
2.6.2	Estudios de estabilidad (ciclado térmico).....	59
2.6.3	Evaluación del control de calidad	60
•	CAPÍTULO III	
	RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	61
3.1	Identificación de la necesidad de un nuevo medicamento	62
3.2	Determinación de las características del nuevo medicamento	62
3.3	Revisión de la literatura	64
3.4	Estudios de preformulación.....	64
3.4.1	Caracterización del principio activo	64
3.4.2	Pruebas de degradación.....	66
3.4.3	Compatibilidad con excipientes	68
3.4.4	Estudios de solubilidad	70
3.5	Estudios de formulación.....	71
3.5.1	Elección de excipientes	72
3.5.2	Estudios de estabilidad.....	76
3.5.3	Evaluación del control de calidad	77
•	CAPÍTULO IV	
	CONCLUSIONES.....	78
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

INTRODUCCIÓN

En México existen 32.5 millones de niños menores de 15 años, lo que representa el 28.1% de la población total del país, pero a pesar de esto en la actualidad muchos medicamentos disponibles comercialmente no están destinados para el uso pediátrico. Lo anterior se debe principalmente a que este mercado es relativamente pequeño y el retorno de la inversión es limitado. También retrasa la introducción en el mercado los requerimientos legales, que son mayores en medicamentos comerciales destinados a pacientes pediátricos que para adultos.

En consecuencia, aproximadamente más del 50% de los medicamentos prescritos a los niños no se ajustan específicamente a las necesidades de éstos, ya sea porque no hay dosis o formulaciones aptas para ellos, o porque las existentes no están disponibles o son demasiado caras, o no se ha demostrado que sean eficaces y seguras en la población pediátrica.

Debido a la ausencia de medicamentos pediátricos, los profesionales sanitarios y los padres recurren a menudo al fraccionamiento de las formas farmacéuticas para adultos o preparan sustitutos artesanales triturando comprimidos o mezclando en agua parte del contenido de las cápsulas. Estas alternativas no siempre son seguras ni eficaces, puesto que las dosis no son exactas, y en consecuencia puede derivar en el fracaso terapéutico del tratamiento y el riesgo para la salud que esto significa.

Estudios realizados en diferentes hospitales de México demuestran que uno de los fármacos más prescritos y que no cuenta con una presentación especial para el paciente pediátrico es la espironolactona, un medicamento considerado tanto por la OMS, como por UNICEF, como un medicamento esencial y de primera elección en pediatría, y que además ha demostrado ser eficaz y seguro como componente estándar en los tratamientos combinados de diuréticos en niños con enfermedad pulmonar crónica y en los que poseen patologías cardíacas.

Sin embargo, la espironolactona únicamente se encuentra en tabletas orales de 25 mg y 100 mg, y aunque la concentración es pequeña, las dosis requeridas en

pediatría en su mayoría se encuentran entre 1 y 6 mg por lo que el fraccionamiento de la tableta no es una opción. Por otra parte, las formulaciones magistrales (suspensiones) no aseguran la uniformidad de dosis o requieren de muchos cuidados para su conservación.

Por lo tanto, el objetivo en este trabajo es el desarrollo de una solución oral de espironolactona que ofrezca las características adecuadas para su uso en la población pediátrica, para esto se requiere realizar estudios de preformulación para establecer las características físicas, químicas y biológicas del fármaco a utilizar. Asegurando que el principio activo y excipientes deben ser compatibles para producir un medicamento estable, eficaz, seguro, atractivo y fácil de administrar.

El desarrollo de una solución oral de espironolactona logrará que este medicamento pueda ser administrado de una manera sencilla y rápida, asegurando que las dosis sean exactas, con lo que se reducen problemas debidos a la subdosificación o sobredosificación, aumentando la probabilidad del éxito terapéutico del tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Desarrollar una solución oral de espironolactona, mediante estudios de preformulación y formulación, considerando las características de la población pediátrica, para que el producto final sea un medicamento con las características ideales para el uso en esta población.

Objetivos específicos:

- Realizar una investigación documental para recopilar información que permita conocer las características del ingrediente activo, así como el producto, procesos y los métodos de evaluación de una solución oral.
- Identificar las características necesarias que debe de tener una formulación para poder ser administrada en un paciente pediátrico.
- Realizar estudios de preformulación para la selección de los excipientes necesarios para el desarrollo de la formulación y establecer las condiciones para la fabricación de una solución oral de espironolactona.
- Realizar estudios de formulación probando mezclas de excipientes para determinar el componente adecuado y su concentración.
- Someter la formulación final a una prueba de estrés mediante ciclado térmico, como un estudio preliminar de la estabilidad.



JUSTIFICACIÓN

La identificación de un número limitado de medicamentos esenciales para la población pediátrica permite un mejor suministro, un uso racional y una reducción de los costos de la salud. La selección de los medicamentos tiene un impacto considerable en la calidad de la atención y el costo del tratamiento, y es por consiguiente una de las esferas en las que la intervención tiene un alto impacto costo-beneficio.

La OMS teniendo en cuenta estas necesidades elaboró en el 2007 una lista básica que consta de los medicamentos mínimos necesarios para un sistema básico de atención de salud pediátrica, e incluye los medicamentos más eficaces, seguros y con el mejor balance costo-beneficio para trastornos prioritarios. Por su parte la UNICEF publicó en abril del 2010 la segunda edición del documento "*Sources and Prices of Selected Medicines for Children*" que ofrece datos actualizados sobre 612 formulaciones pediátricas diferentes de 240 medicamentos seleccionados de la Lista Modelo OMS de Medicamentos Pediátricos Esenciales, y también sobre alimentos terapéuticos y suplementos de vitaminas y minerales utilizados en el tratamiento de las principales enfermedades pediátricas.

En México se está avanzando en este campo, se han realizado estudios de utilización de medicamentos en diferentes hospitales de tercer nivel de atención, con la finalidad de identificar los medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia en el área pediátrica y que no cuentan con una presentación adecuada para esta población, lo cual arrojó como resultado que la espironolactona es uno de los fármacos que con mayor frecuencia se prescriben y consumen, además considerado tanto por la OMS, como por la UNICEF, como esencial en pediatría.

La espironolactona es un medicamento que se encuentra en tabletas orales de 25 mg, aunque la concentración en la tableta es pequeña, la concentración es demasiado alta para pacientes pediátricos por lo que su fraccionamiento no es una opción para su administración

Actualmente este problema se intenta solucionar mediante la preparación de fórmulas extemporáneas que involucran la trituración de los comprimidos disponibles comercialmente y que además contienen distintos excipientes que no están recomendados en pediatría, además estas formulaciones no aseguran la uniformidad de dosis al ser suspensiones.



CAPÍTULO 1

GENERALIDADES

1.1 Medicamentos en pediatría

En México existen aproximadamente 30.5 millones de niños menores de 15 años, lo que representa el 28.1% de la población total del país, por lo cual este sector se ha convertido de importancia creciente en todas las instituciones dedicadas a la promoción y el cuidado de la salud.

Dentro del arsenal terapéutico, los medicamentos siguen siendo la opción más empleada en la pediatría moderna. Sin embargo, actualmente muchos de los medicamentos disponibles comercialmente no están destinados a uso pediátrico.^{1 2}

El uso ideal de un medicamento debe basarse en los datos de eficacia y seguridad de cada agente en particular, siendo necesario precisar sus posibilidades de uso en función de cada indicación. Por otra parte, hay que tener en cuenta sus características cinéticas, para poder definir sus pautas de utilización y posología en cada uso concreto y por último, pero no menos importante, se deben considerar otros factores como facilidad de manejo (vía de administración) y costo. La seguridad y efectividad del tratamiento farmacológico en los niños requiere del conocimiento de la amplia variabilidad y constantes cambios en la farmacocinética y en la respuesta farmacológica que tienen lugar durante el tiempo que transcurre entre el nacimiento y la edad adulta.^{3 4}

1.1.1 Características farmacocinéticas y farmacodinámicas en pediatría

La edad y los cambios que se experimentan fisiológicamente con el crecimiento, maduración y enfermedades específicas de la población son una fuente indudable de variación farmacocinética y probablemente farmacodinámica, que se relacionan con las diferencias entre la edad pediátrica y la adulta.

El desarrollo de un niño desde su nacimiento hasta la edad adulta es un proceso continuo (Tabla.1), pero no uniforme, que va a afectar a las funciones orgánicas e

incluso a la propia composición corporal, que consecuentemente afectarán a la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos, así como a la dosificación y respuesta de los mismos.

Tabla 1: Periodos del desarrollo en la edad pediátrica³

Termino	Edad
1. Recién nacido	Desde el nacimiento hasta la 4ª semana de vida.
2. Lactante	Desde el mes de vida hasta los 2 años.
3. Preescolar	Desde los 2 años hasta 6 años.
4. Escolar	Desde los 6 años hasta los 12 años.
5. Adolescente	Desde los 12 años hasta los 18 años.

Por tanto, existen marcadas diferencias en la disposición de los fármacos en el neonato comparada con el adulto con respecto a todos los procesos farmacocinéticos (Tabla 2). Inclusive existen distintas necesidades terapéuticas, dosis, respuestas y efectos adversos entre los distintos subgrupos. Estas diferencias deben tenerse en cuenta a la hora de aplicar estrategias terapéuticas en pediatría. En este complejo grupo de pacientes la dosificación se determina no sólo en función del peso (desde menos de 1 Kg hasta 30-40 o más Kg) y/o superficie corporal, sino que además sobre esta clasificación se añade en cada uno de los casos el grupo de edad al que pertenece el paciente. De manera que para una buena praxis es imprescindible que los pacientes pediátricos sean clasificados de acuerdo con su grupo de edad, que los episodios típicos de cada uno de los periodos de la infancia estén documentados analíticamente y que la información relevante sea de fácil acceso.³⁴

Tabla 2: Factores de disposición de fármacos de la infancia comparada con adultos³

Factores de disposición	Neonato (vs adulto)	Parámetros cinéticos	Ejemplos de fármacos
Absorción	↓	↓AUC	Penicilinas, sulfonamidas.
Volumen de distribución	↑	↓C _{max}	Digoxina, gentamicina
% Unión a proteínas	↓	↑Fracción libre	Clindamicina, teofilina.
Metabolismo	↓	↓Aclaramiento	Cloranfenicol, teofilina.
Excreción	↓	↑AUC ↑t _{1/2}	Gentamicina, furosemida.

Las diferencias o variaciones que presenta esta población en relación con los adultos y que añaden variabilidad e inseguridad en la absorción oral de fármacos se describen a continuación:

1. En cuanto a la absorción oral distinguimos:

a) pH gástrico: Al nacer sus valores se encuentran entre 6-8 y permanece dentro de ese intervalo disminuyendo gradualmente hasta alcanzar el valor de los adultos a la edad de 2-3 años.

En neonatos prematuros el pH del estómago es especialmente elevado debido a la inmadurez de su mucosa gástrica. Esta disminución en la secreción ácida produce un aumento en la absorción de fármacos ácido-lábiles como por ejemplo la Penicilina ya que se reduce su degradación.

Asimismo se puede producir un aumento o disminución en la absorción de ácidos o bases débiles debido a variaciones en su ionización, por ejemplo se enlentece y reduce la absorción de fármacos ácidos como fenitoína o fenobarbital.

b) Peristaltismo: Durante los primeros seis meses de vida está reducido con lo cual el vaciado gástrico es relativamente lento. Además, durante este periodo de tiempo presenta variaciones en función de la edad gestacional y postnatal, de patrones alimenticios y del tipo o naturaleza de los alimentos.

c) Secreción biliar: está disminuida y como resultado se reduce la solubilización de fármacos liposolubles.

d) Otros factores: Variaciones en la colonización por la microflora intestinal, altos niveles de betaglucuronidasa en el intestino, vómitos y otros comportamientos debidos a la edad.

No obstante, algunos fármacos, como por ejemplo la cafeína utilizada para tratamiento de apneas, son administrados vía oral con buenos resultados a bebés que toleran leche y derivados.

2. Para entender la distribución de medicamentos en estos pacientes es necesario considerar:

a) Composición total en agua y grasa (porcentajes sobre el peso corporal).

b) La concentración de proteínas plasmáticas; está se encuentra reducida en neonatos así como su afinidad y capacidad de unión a fármacos. Pudiendo existir una competencia de los lugares de unión por compuestos endógenos como la bilirrubina. Es así como fármacos cuya unión a proteínas es muy significativa se ve disminuida en neonatos (fenitoína, furosemida, indometacina u otros). Por tanto en neonatos y niños pequeños el volumen de distribución, así como los niveles de fármaco libre serán mayores que en adultos.

3. En cuanto al metabolismo:

Muchos de los procesos o vías del metabolismo hepático microsomal son inmaduros y, algunas vías maduran más deprisa que otras. Por ejemplo, niños mayores y adultos metabolizan el paracetamol por glucuronación mientras que en neonatos éste medicamento se metaboliza por sulfonación, una vía alternativa que está más desarrollada al nacer que la glucuronación. La glucuronación tarda varios meses en madurar.

Un ejemplo, la fenitoína es metabolizada de forma muy lenta en los primeros días de vida de los niños a término (semivida = 24-48 h). Pero a las 2 semanas dicha semivida es de 8 h. En prematuros su metabolismo es menos predecible siendo del orden de 72 h.

4. La excreción renal.

Este proceso es muy inferior al de los adultos y esta diferencia persiste, de manera general, durante el primer año de vida. Tanto la filtración glomerular como la tubular son dependientes de la edad gestacional. Consecuentemente la excreción renal de fármacos es particularmente más lenta en niños y especialmente en bebés pretérmino en las primeras semanas de vida. Lo que implica, por una parte la necesidad de pautar con intervalos mayores y por otra una variación en la dosificación con una frecuencia casi semanal.

La diversidad fisiológica de estos pacientes y las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas en tales pacientes durante el tiempo que transcurre entre el nacimiento y la edad adulta inciden en la seguridad y la efectividad del tratamiento farmacológico en Pediatría.⁴

1.1.2 Especialidades farmacéuticas destinadas a pacientes pediátricos

Aunque la cantidad de información esta aumentando en pediatría hay carencia de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos para muchos medicamentos en este grupo de pacientes, esto se debe principalmente a que las compañías farmacéuticas no son proclives a realizar estudios pediátricos por su complejidad, problemas éticos en poblaciones tan vulnerables y por los beneficios económicos limitados. También retrasa la introducción en el mercado los requerimientos legales, que son mayores en medicamentos comerciales destinados a pacientes pediátricos que en adultos.⁵⁶

Los fármacos antes de ser comercializados son regulados para aportar una información completa que demuestra su seguridad, eficacia y calidad. Sin embargo, si bien la fabricación a nivel industrial proporciona una garantía de seguridad, efectividad y calidad de los fármacos, cuando se trata de medicaciones para administrar por vía oral a la población pediátrica, las compañías farmacéuticas no consideran que su producción a nivel industrial sea rentable, especialmente cuando se trata de

preparaciones destinadas a una administración oral. Diferentes factores condicionan sin duda la falta de rentabilidad de este mercado:

a) Por un lado la dificultad de realizar ensayos clínicos:

- Por tratarse de una población muy vulnerable las consideraciones éticas complican la investigación a nivel de reclutamiento de pacientes y de consentimientos, lo que incide también en los costos de desarrollo de especialidades farmacéuticas.
- El diseño e implementación de sistemas de decisión es de una gran complejidad. Sería necesario, por ejemplo, utilizar pesos actualizados día a día (imprescindible en neonatos) e incorporación de rangos normales de datos analíticos.
- La clasificación de datos en concordancia con el grupo de edad es un tema complejo debido a las características de tal población. Una identificación tanto objetiva como subjetiva de los síntomas producidos por tratamientos farmacológicos no es simple. En concreto, por ejemplo los niños pequeños difícilmente serán capaces de formular sus quejas, los padres deben actuar como intermediarios lo cual es obviamente complejo debido a múltiples factores entre otros la propia carga emocional.
- Además, no podemos olvidar los continuos cambios que experimenta esta población con respecto al crecimiento, al desarrollo psicosocial y a la respuesta farmacodinámica, así como la rapidez con que ello ocurre y, la velocidad en estas variaciones con lo que implica en sus características fisiopatológicas que como ya hemos visto, influyen tanto en la absorción, metabolismo y excreción de medicamentos, lo que ya de por sí dificulta tales ensayos además de otros muchos problemas.

b) Por otro lado la complejidad en el desarrollo de una formulación adecuada:

Por su facilidad en la aplicación y versatilidad en la dosificación, la preparación farmacéutica más idónea para la administración de medicamentos por vía oral a

pacientes pediátricos de muy corta edad será una forma líquida, cuyo único solvente sea el agua y el único soluto el principio activo correspondiente.

Sin embargo se sabe que:

- Muchos fármacos son inestables a largo plazo en vehículos acuosos, ello conlleva adjudicación de caducidades muy cortas lo cual dificulta el desarrollo galénico de la correspondiente especialidad farmacéutica a la hora de su comercialización.
- Sobre la realidad de los innumerables efectos adversos que muchos de los excipientes llamados convencionales, se debe evitar la adición de cualquiera de ellos, incluyendo conservantes puesto que éstos, aún en muy pequeñas cantidades, pueden producir reacciones inespecíficas o incluso alergias y cualquier tipo de sensibilizaciones. El no adicionar de conservantes nos lleva una vez más al problema de establecer caducidades muy cortas y complica su comercialización.

Si a pesar de estas premisas se pudieran elaborar preparaciones lo suficientemente estables para conseguir al menos un año de caducidad, la industria tendría que establecer sistemas especiales para su distribución.⁴

1.1.3 Problemas relacionados con la administración de medicamentos en pediatría

Por las razones antes mencionadas aunque existen medicamentos eficaces para luchar contra enfermedades y tratar trastornos potencialmente mortales para los niños a menudo resulta difícil encontrar formulaciones adecuadas que se ajusten específicamente a las necesidades de estos, ya sea porque no hay dosis o formulaciones aptas o porque las existentes no están disponibles o son demasiado caras, o no se ha demostrado que sean eficaces y seguros en la población pediátrica. Lo que plantea, por tanto, dificultades prácticas como interferencias en el proceso de

absorción y secundariamente, en la distribución y metabolización de los fármacos. El resultado es la exposición de la población pediátrica a situaciones de riesgo y a efectos adversos importantes, incluso inadvertidos.⁶

Por otra parte, en ausencia de medicamentos pediátricos, sobre todo en lo que a la vía oral se refiere, los profesionales sanitarios y los padres de familia recurren a menudo al fraccionamiento de las formas farmacéuticas para adultos o preparan sustitutos artesanales triturando comprimidos o disolviendo en agua parte del contenido de las cápsulas. La dosificación a partir de productos comercializados para adultos genera problemas tanto para los profesionales de la salud como para padres y para los propios niños:

a) Puede conducir a errores fatales en las medidas y concentraciones de los fármacos puesto que las dosis no son exactas.

b) Cualquier modificación o reformulación de una presentación original nos lleva a cuestionarnos la estabilidad de nuestra preparación así como la efectividad y seguridad del fármaco administrado. Sin embargo, en la práctica se preparan formulaciones extemporáneas de diferentes concentraciones a partir de medicamentos comercializados para adultos.

c) Otro inconveniente de estas preparaciones son los potenciales efectos adversos de los excipientes que contienen que no siempre son inocuos sino que además pueden modificar la biodisponibilidad y bioequivalencia de las distintas especialidades.

Existen algunas soluciones orales comercializadas. Sin embargo, es importante recordar que a pesar de ser preparaciones destinadas a la población pediátrica, la mayoría de ellas contienen alcohol, polietilenglicol 400, azúcares y otros excipientes inadecuados para niños. Este hecho parece no ser tenido en cuenta por la mayoría de los autores pero resulta especialmente interesante sobre todo cuando hablamos de dosificaciones a niños prematuros, neonatos o niños pequeños.⁴⁷

1.1.4 Estudios de utilización de medicamentos

Una herramienta práctica utilizada para justificar la elección y uso de un medicamento son los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM). Estos procedimientos tienen el propósito de describir la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos por una sociedad y las consecuencias médicas sociales y económicas resultantes. Su evolución ayuda a tomar decisiones y realizar una intervención oportuna para solucionar algún problema detectado.

Los EUM se realizan con el objetivo de:

- Conocer y comparar qué medicamentos y en qué cantidad son utilizados en diferentes ámbitos.
- Monitorizar la utilización de los nuevos medicamentos introducidos en el mercado o en las guías farmacoterapéuticas.
- Comprobar determinadas pautas terapéuticas introducidas en la práctica habitual.
- Pueden proporcionar información sobre el consumo de un fármaco específico y su relación con la aparición de efectos adversos.
- Relacionar el consumo de fármacos específicos con la incidencia real de determinadas enfermedades.
- Planificar las necesidades reales de suministro y distribución de medicamentos.
- Ayudar a determinar la relación beneficio/riesgo y costo/eficacia de algunos medicamentos.
- Determinar el porqué del elevado consumo de algunos medicamentos.
- Hacer estudios comparativos para determinar las discrepancias existentes, cuando se dispone de estudios similares en otros hospitales.

Ya se ha hablado de la falta de estudios que aseguren la efectividad y la seguridad de los medicamentos utilizados en pediatría y las razones por las que resulta tan difícil realizar este tipo de estudios, es por esta razón que los estudios de utilización de medicamentos cobran cada vez más importancia. Ya que estos estudios

generalmente parten de datos que se generan durante el uso diario de los medicamentos, en diversas áreas y diversos padecimientos, y que proporcionan información objetiva y relevante en esta área; aunque estos estudios no sustituyen los estudios farmacocinéticos

Por lo tanto este tipo de estudios ayuda en pediatría en varias situaciones como:

- Detectar medicamentos indispensables en esta área.
- Aumentar el desarrollo de medicamentos pediátricos.
- Asegurar que los medicamentos pediátricos cumplan con el objetivo de utilización.
- Asegurar que los medicamentos pediátricos estén debidamente administrados.
- Facilitar la difusión de la información disponible sobre la utilización de medicamentos a niños.
- Alcanzar estos objetivos sin someter a los niños a estudios clínicos innecesarios y sin retrasar la autorización de medicamentos destinados a otros grupos de población. ⁴

1.2 Diuréticos

Los diuréticos son fármacos que estimulan la excreción renal de agua y electrolitos, como consecuencia de su interferencia sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona. ⁸

Esta interferencia puede llevarse a cabo en uno o varios sitios del recorrido tubular, pero la acción en un sitio más proximal puede ser compensada a nivel más distal o desencadenar mecanismos compensadores que contrarresten la acción inicial.

Su objetivo fundamental es conseguir un balance negativo de agua, pero los diuréticos no actúan directamente sobre el agua, sino a través del sodio (diuréticos natriuréticos) o de la osmolaridad (diuréticos osmóticos).

De acuerdo con ello, la finalidad principal de los diuréticos se dirige al tratamiento de los edemas. Sin embargo, directa o indirectamente pueden modificar otros iones y alterar otras funciones, de ahí que se utilicen también en otras enfermedades, como la hipertensión arterial, las hipercalcemias, la diabetes insípida, el glaucoma, las intoxicaciones, etc.

1.2.1 Clasificación de los diuréticos

La clasificación que predomina actualmente es la que combina, en lo posible, la eficacia diurética, con el sitio de acción y con la estructura química. Clasificando a los diuréticos en:

a) Diuréticos de máxima eficacia. Actúan en los segmentos diluyentes; la fracción de eliminación de Na^+ es superior al 15%. Los más importantes son los sulfamoilbenzoatos furosemida, bumetanida y piretanida, el derivado de la sulfonilurea torasemida (torsemida), el derivado del ácido fenoxiacético ácido etacrínico y la tiazolidona etozolina.

b) Diuréticos de eficacia mediana. Actúan en la porción final del segmento diluyente cortical y en el primer segmento del túbulo distal; la fracción de eliminación de Na^+ es del 5-10 %. Pertenecen a este grupo las benzotiazidas (tiazidas e hidrotiazidas): hidroclorotiazida, altizida, bendroflumetiazida y mebutizida; sus derivados son clopamida, clortalidona, indapamida, xipamida y quinetazona.

c) Diuréticos de eficacia ligera. La fracción de eliminación de Na^+ es inferior al 5 %. Su sitio de acción es variable:

- Ahorradores de K^+ : actúan en el último segmento del túbulo distal por inhibición de la aldosterona: **espironolactona** y **canrenoato de potasio**, o con independencia de la aldosterona: amilorida y triamtereno.
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida y diclorfenamida.
- Agentes osmóticos: actúan en el túbulo proximal: manitol e isosorbida.⁹

1.2.2 Diuréticos ahorradores de potasio

Son diuréticos que, al inhibir la reabsorción de Na^+ por el túbulo contorneado distal y la porción inicial del tubo colector, reducen su intercambio con el K^+ y, de este modo, disminuyen la eliminación de K^+ . La acción diurética es escasa, ya que el aumento de la fracción de eliminación de Na^+ que provocan no supera el 5%, y más bien su utilidad clínica ha sido en combinación con otros diuréticos para tratar de neutralizar la pérdida de potasio que ellos producen.⁸

Existen dos clases de ahorradores de potasio: los inhibidores de la aldosterona y los inhibidores directos del transporte de Na^+ .

1.2.3 Espironolactona

La espironolactona es un fármaco sintético derivado de la 17-lactona, es un medicamento usado como diurético por sus propiedades antagonistas de la aldosterona.

1.2.3.1 Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión esencial.
- Tratamiento pre-operatorio a corto plazo de pacientes con hiperaldosteronismo primario.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (sola o en combinación con terapia estándar).
- Condiciones en las cuales puede estar presente el aldosteronismo primario, incluyendo cirrosis hepática acompañada de edema y/o ascitis, síndrome

nefrótico y otras condiciones edematosas (solas o en combinación con terapia estándar).

- Hipocalemia/hipomagnesemia inducida por diuréticos como tratamiento concomitante.
- Establecimiento de un diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.

1.2.3.2 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la espironolactona es antagonizar en forma competitiva la unión de la aldosterona y por tanto bloquear el efecto fisiológico de esta, que como está bien aceptado penetra a la célula epitelial renal y se une con los receptores específicos para esteroides, forma un complejo activo que estimula la expresión génica y la formación de proteínas inducidas por aldosterona (AIPs) las cuales a su vez activan los canales de sodio y las bombas de sodio preexistentes, a las cuales se les denominan silentes, porque se mantienen sin funcionar hasta recibir la señal de activación por las AIPs (Figura 1). Lo que significa el bloqueo del flujo de sodio en los canales específicos de las células principales de los túbulos contorneado distal y colector.¹¹

La retención de potasio se explica porque la aldosterona en condiciones fisiológicas retiene un ión de sodio en el medio interno a cambio de perder un ión de potasio o de hidrógeno y al no captar el sodio, por acción de la espironolactona, tampoco se pierde el potasio y sí se permite la pérdida del sodio con el consiguiente efecto natriurético y diurético.

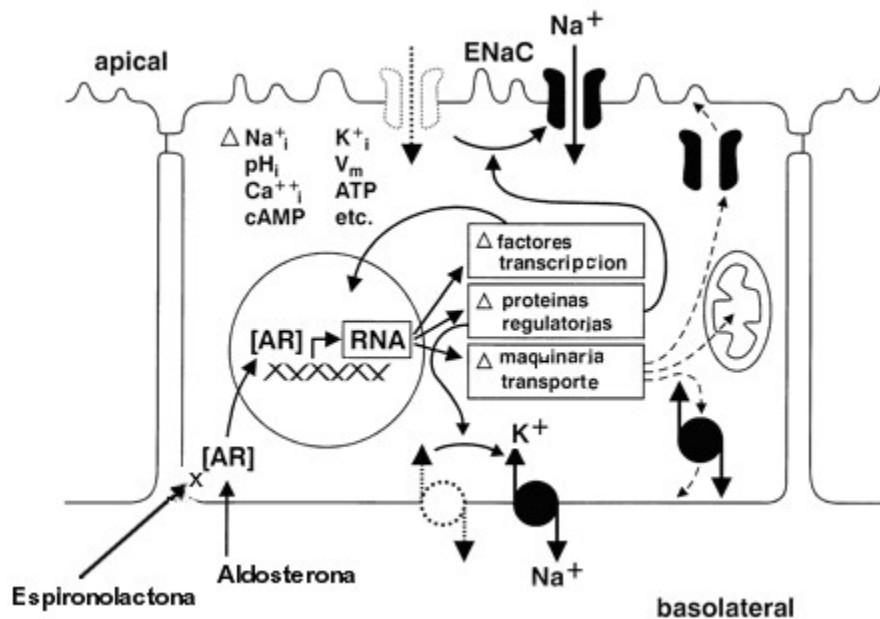


Figura 1. Mecanismo de acción de la aldosterona. La espironolactona compite por el receptor. (UNN, 2007)

1.2.3.3 Farmacocinética

La espironolactona se absorbe relativamente rápido en el tracto gastrointestinal, los alimentos no interfieren con su absorción. La espironolactona sufre un rápido y extenso metabolismo hepático y es unido a proteínas para su distribución en el organismo. Muchos de los metabolitos predominantes son productos farmacológicamente activos que contienen azufre y se piensa que son los primariamente responsables, junto con la espironolactona, de los efectos terapéuticos del fármaco. El metabolito más importante es el canreonato de potasio (canrenona) que se usa por vía parenteral cuando se necesita un efecto más rápido. La vida media de la espironolactona es de 85 min, pero el de la canrenona está entre 10 y 35 horas, dependiendo de la dosis. El inicio de la acción comienza a las 3h de administrarse y el efecto pico ocurre a los 2 o 3 días. El efecto de la espironolactona persiste durante 2 a 3 días luego de su administración oral.

Tanto la espironolactona como la canrenona se encuentran unidas a proteínas plasmáticas en más de un 90%. Los metabolitos se excretan primariamente por orina y secundariamente por bilis. La espironolactona y sus metabolitos pueden cruzar la barrera placentaria y la canrenona se excreta por leche.¹⁰

1.2.3.4 Reacciones adversas

Los efectos secundarios asociados con la espironolactona incluyen un aumento en el riesgo de sangrado del estómago y el duodeno, aunque no se ha encontrado la relación causal entre el uso de este medicamento y estos efectos. Siendo que también afecta los receptores esteroideos en el resto del cuerpo, puede causar ginecomastia, irregularidades menstruales y atrofia testicular. Otros efectos adversos incluyen ataxia, disfunción eréctil, somnolencia y rash en la piel. Se ha demostrado un efecto carcinógeno en ratas experimentales. La espironolactona tiende a ser inmunosupresor en el tratamiento de la sarcoidosis.

1.2.3.5 Contraindicaciones

La espironolactona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal aguda, compromiso renal significativo, anuria, enfermedad de Addison, hiperpotasemia o hipersensibilidad a la espironolactona.

1.2.3.6 Posología

Para adultos, la dosis diaria puede administrarse en dosis divididas o como una dosis diaria única.

- *Hipertensión esencial*: La dosis usual en adultos es de 50 a 100 mg al día, que para casos difíciles o severos puede aumentar gradualmente a intervalos de dos semanas hasta 200 mg/día. El tratamiento debe continuarse por lo menos dos semanas para asegurar una respuesta adecuada al tratamiento. La dosis debe ajustarse según sea necesario.

- *Insuficiencia cardíaca congestiva*: La dosis usual en adultos es de 100 mg/día. En casos difíciles o severos la dosis puede aumentar hasta 200 mg/día. La dosis de mantenimiento debe determinarse individualmente.
- *Cirrosis*: Si la relación Na^+/K^+ es mayor de 1.0, la dosis usual en adultos es de 100 mg/día. Si la relación es menor de 1.0, la dosis usual en adultos es de 200 a 400 mg/día. La dosis de mantenimiento debe determinarse individualmente.
- *Síndrome nefrótico*: La dosis usual en adultos es de 100 a 200 mg/día. No se ha demostrado que la espironolactona afecte al proceso patológico básico, y su uso se aconseja sólo si el tratamiento no es efectivo.
- *Edema en niños*: La dosis inicial es de 3 mg/kg de peso corporal en dosis divididas pudiendo alcanzar hasta 3.3 mg/Kg peso. La dosificación debe ajustarse con base en la respuesta y la tolerancia. Si es necesario se puede preparar una suspensión pulverizando las tabletas de espironolactona con unas cuantas gotas de glicerina y agregando jarabe de cereza. Tal suspensión es estable por un mes cuando se refrigera. No debe de excederse de 100 mg/día.
- *Diagnóstico y tratamiento de aldosteronismo primario*:
Prueba prolongada: se administra una dosis diaria de 400 mg de espironolactona durante 3 a 4 semanas.
Prueba corta: se administra una dosis diaria de espironolactona durante 4 días. Si el potasio sérico se eleva durante la administración, pero, decrece cuando se suspende debe considerarse el diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primario.¹⁰

1.2.3.7 Interacciones medicamentosas y de otro género

La Espironolactona puede tener un efecto aditivo cuando se administra concomitantemente con otros diuréticos y agentes antihipertensivos. Podría ser necesario reducir la dosis de estos fármacos cuando se agregue espironolactona al régimen de tratamiento.

Este fármaco también reduce la capacidad de respuesta vascular a norepinefrina. Se debe tener cuidado en el manejo de pacientes sometidos a anestesia mientras estén siendo tratados con espironolactona.

Se ha demostrado que la espironolactona aumenta la vida media de digoxina.

Se ha demostrado que el ácido acetilsalicílico, indometacina, y ácido mefenámico atenúan el efecto diurético de la espironolactona.

Así mismo incrementa el metabolismo de antipirina y puede interferir con los ensayos de las concentraciones plasmáticas de digoxina.

La acidosis metabólica hipercalémica se ha reportado en pacientes a los que se les administra espironolactona de manera simultánea con cloruro de amonio o colestiramina.

La co-administración de espironolactona con carbenoxolona puede resultar en una eficacia disminuida de cualquiera de los agentes.

1.2.3.8 Precauciones

Dado que la espironolactona es un diurético ahorrador de potasio, la administración de suplementos de potasio, de una dieta rica en potasio o de otros agentes ahorradores de potasio no es recomendable puesto que puede inducir la hipercalemia. Se deberá tener precaución y realizar monitoreo de los niveles de potasio cuando se administre Espironolactona en pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora o antagonistas de la angiotensina II, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes que utilicen altas dosis de estos fármacos, por el riesgo de producir hipercalemia.

1.2.3.9 Embarazo y lactancia

La espironolactona y sus metabolitos pueden cruzar la barrera placentaria.

Por consiguiente, el uso de espironolactona en embarazadas requiere que los posibles beneficios de la terapia sean tenidos en cuenta contra los posibles riesgos que ella puede significar para la madre y el feto.

La canrenona, es un metabolito de la espirolactona que pasa a la leche materna, cuando se considere esencial el uso del fármaco deberá instituirse un método alternativo para la alimentación del lactante.

1.2.3.10 Sobredosificación

No existe antídoto específico en caso de sobredosificación, los síntomas suelen ceder con la sola suspensión del medicamento. Cuando sea necesario deberá corregirse el desequilibrio electrolítico. En caso de hipercalemia, administrar diuréticos excretorios de potasio, glucosa (20-50 %) e insulina 0.25 a 0.5 unidades/gramo de glucosa.¹⁰

1.3 Formas farmacéuticas líquidas

Forma farmacéutica es la disposición individualizada a que se adaptan los fármacos y excipientes para constituir un medicamento, o dicho de otra forma, la disposición externa que se da a las sustancias medicamentosas para facilitar su administración.

La importancia de la forma farmacéutica reside en que determina la eficacia del medicamento, ya sea liberando el principio activo de manera lenta, o en su lugar de mayor eficiencia en el tejido blanco, evitar daños al paciente por interacción química, solubilizar sustancias insolubles, mejorar sabores, mejorar aspecto, etc.

Para determinar la forma farmacéutica más adecuada para la administración del medicamento, primero se debe de seleccionar la vía de administración, probablemente la vía oral es la más idónea para utilizarse en pediatría, ya que es la más práctica y sencilla.¹²

La edad del paciente también juega un papel importante en el proceso. Pacientes menores de 5 años no son capaces de tragar una forma farmacéutica sólida (cápsula o comprimido). Una forma sólida que contenga una dosis fija (p.e. 5 mg o 250 mg) sería también difícil de administrar en estos pacientes debido a la variedad en el peso (p.e. mg/kg) o en el área (mg/m²). Por este motivo, las formas farmacéuticas líquidas son de primera elección en administración oral en pacientes pediátricos, por ser más eficaz y actuar rápidamente, además de que la misma fórmula servirá para todos los pacientes que tengan igual tratamiento, ya que se tomará más o menos volumen dependiendo de su peso.

La forma farmacéutica (fórmula) ideal o al menos la más conveniente, para la población pediátrica, asumiendo que el vehículo acuoso es el vehículo de elección para una administración oral en esos pacientes, es aquella fácilmente preparada en la concentración y en el volumen adecuados para ser administrada con exactitud y, documentada con los debidos datos de estabilidad. Muchos autores añaden que a estas características se debe de añadir la de “sabor agradable”. Sin embargo, parece que la adición de excipientes que mejoren el sabor más que aportar un beneficio puede representar un problema para los pacientes prematuros, recién nacidos y niños pequeños dado las posibles reacciones adversas que pueden producir dichos productos muchas de las cuales se desconocen por no estar descritas. ²

De todas formas, esta limitada en neonatos por las dificultades de administración y absorción debido a la inmadurez del sistema digestivo.

1.3.1 Ventajas de las formas farmacéuticas líquidas

1. Mayor fiabilidad de la dosificación.
2. Facilidad y buen ajuste de dosis en una variedad de concentraciones (muy importante en neonatos).
3. Menor posibilidad de obstrucción cuando se administra por sonda.
4. Permiten una administración e ingesta más fácil.

Inconvenientes

1. Falta de información sobre la estabilidad de la fórmula final y sobre la biodisponibilidad del nuevo preparado.
2. Son menos estables que las sólidas.
3. Son más fácilmente contaminables.
4. En las presentaciones líquidas, sobre todo para niños, el sabor es muy importante para conseguir que se cumpla con eficiencia el tratamiento.⁵

1.3.2 Consideraciones farmacéuticas para la preparación de fórmulas líquidas

Antes de formular un activo en una forma farmacéutica, es esencial caracterizarlo química y físicamente. Los estudios de preformulación pueden incluir descripción física, tamaño de partícula, solubilidad, pKa, pH, estabilidad, toxicidad, compatibilidad de excipiente, etc. Es pues importante entender la descripción físico-química de la sustancia antes de desarrollar la forma farmacéutica. La mayoría de las sustancias que se emplean actualmente son polvos sólidos. Gran parte son compuestos químicos puros en constitución amorfa o cristalina

Estabilidad

Cuando en diversas experiencias, propias o ajenas, se indique que se requiere un conservante en una preparación líquida, su selección se basará en diversos factores. Por ejemplo un conservante eficaz será aquel que:

- Inhiba el crecimiento de microorganismos.
- Sea suficientemente soluble en agua para alcanzar concentraciones necesarias.
- No irritante.
- Proporcione estabilidad adecuada.
- Sea compatible con otros ingredientes de la formulación.
- No se vea afectado ni afecte el envase o cierre.

Cuando se formule, se debe tener cuidado en no cambiar el pH o diluir el conservante por debajo de su concentración de eficacia. La concentración necesaria de conservante variará con factores tales como pH, disociación, y otros tales como la presencia en la formulación de ingredientes (por ejemplo jarabes) que con sus capacidades inherentes de conservación contribuyen a ésta y rebajan la cantidad de conservante a utilizar.

Caracteres organolépticos

Estos pueden ser potenciados a través de la correcta selección de ingredientes para conseguir el gusto, olor, textura y dulzura deseados para cada preparación. Aunque las características organolépticas se dejan un poco de lado durante el desarrollo de la formulación, en medicamentos pediátricos adquiere un mayor peso, ya que la aceptación del medicamento en niños dependerá en gran medida de las propiedades organolépticas

Consideraciones de seguridad de excipientes


Aunque los excipientes tengan la fama de ser farmacológicamente inactivos, algunos pacientes pueden experimentar una variedad de efectos adversos que van desde hipersensibilidad o reacción alérgica asociada a los colorantes en una forma farmacéutica líquida hasta una hemorragia intracraneal provocada por alcohol bencílico utilizado como conservador en una fórmula intravenosa. Todos los edulcorantes que contienen sucrosa, fructosa y sorbitol pueden afectar al nivel de azúcar en sangre. Sorbitol y xilitol pueden causar diarrea osmótica. La lactosa no se debe usar para pacientes con intolerancia a ella. El propilenglicol es comúnmente utilizado como solvente en preparaciones orales, tópicas e inyectables (p.e., fenobarbital, fenitoina, diazepam, y lorazepam). Éste es especialmente útil para solubilizar activos con solubilidad limitada en agua. Pero en pacientes menores de 4 años, puede acumularse propilenglicol debido a un descenso del metabolismo, y muchos pacientes que toman preparados que contienen este solvente, tienen un riesgo elevado de desarrollar una depresión a nivel de sistema nervioso central e hiperosmolaridad. Algunas fórmulas magistrales que no contienen suficiente cantidad

de conservante, podrán suponer un riesgo por contaminación microbiológica asociada.²

1.3.3 Consideraciones biofarmacéuticas

La naturaleza de la forma farmacéutica en sí misma puede afectar el proceso de absorción. Las principales formas farmacéuticas para uso oral se hallan detalladas en la Tabla 3 en orden decreciente respecto de la velocidad de disolución-absorción de su principio activo.

Tabla 3. Relación de las formas farmacéuticas orales y la disolución/absorción

Rápida disolución/absorción	Soluciones Suspensiones Cápsulas Tabletas Tabletas recubiertas Formulaciones de liberación modificada
	
Lenta disolución/absorción	

La biodisponibilidad decrece en la medida en que se incrementa en número de pasos involucrados en la disolución/absorción del principio activo. Cuando mayor sea el número de pasos involucrados para la disolución del principio activo menor será la velocidad de ingreso a la circulación general y menor será la fracción de la dosis que queda biodisponible. Como consecuencia de la baja fracción biodisponible obtenida mayor será la variabilidad de la magnitud de la fracción de la dosis absorbida y más impredecible será su eficacia terapéutica.

De esta manera, las soluciones resultan en una más rápida y completa absorción, al punto que cuando por razones de toxicidad o ética no se puede disponer de datos de un estudio de administración intravascular de fármaco para estimar la fracción biodisponible, se toma como equivalente al ABC obtenida tras la administración oral del fármaco en forma de solución.

1.3.4 Soluciones

La solución es un preparado líquido, claro y homogéneo, obtenido por disolución de un sólido, líquido o un gas en un líquido. Para su preparación, se parte de un principio activo puro o también de ampollas, cápsulas, etc., con tal de que sus componentes sean solubles en agua, llevan también incorporado generalmente jarabe simple.

La biodisponibilidad del medicamento en solución esta influenciada por algunos factores: concentración del medicamento, volumen de líquido administrado, pH, capacidad de buffer y viscosidad

1.3.4.1 Componentes para la formulación de una solución

En general una formulación para una solución contiene los siguientes componentes:

Principio activo. El o los Principios activos son los constituyentes farmacológicamente activos y de los cuales depende el efecto terapéutico del medicamento

Conservadores. Las soluciones son propensas a el desarrollo de microorganismos, es por esta razón que es necesario la adición de un agente que impida el crecimiento de microorganismo y que al mismo tiempo no afecte a los demás componentes de la fórmula.

Edulcorantes. Son sustancias que se utilizan para proporcionar un sabor agradable y dulce, por lo general el mal sabor de otra sustancia. Cabe recordar que el sabor es un factor muy importante para la aceptación del medicamento en los pacientes pediátricos.

Regulador de pH. En las soluciones es importante mantener un pH con el fin de resguardar las características de los principios activos, ya que la mayoría puede sufrir modificaciones físicas y químicas al modificarse el pH.

Saborizante. Son sustancias químicas que se agregan a las formas farmacéuticas para proporcionar un sabor específico aceptable para el uso humano, con el fin de enmascarar el sabor desagradable original de los principios activos.

Colorantes se utilizan para mejorar la apariencia de las soluciones, sin embargo, en muchas ocasiones causan problemas de alergenidad.

Agente Solubilizante. En muchas ocasiones el principio activo no es lo suficientemente soluble en agua, por lo que se requiere un agente que incremente la solubilidad, para esto se pueden emplear solventes, cosolventes o agentes surfactantes.^{13 14}

Los componentes utilizados para el desarrollo de la solución de espirolactona fueron los siguientes:^{15 16 17 18}

1.3.4.2 Espironolactona microcristalina

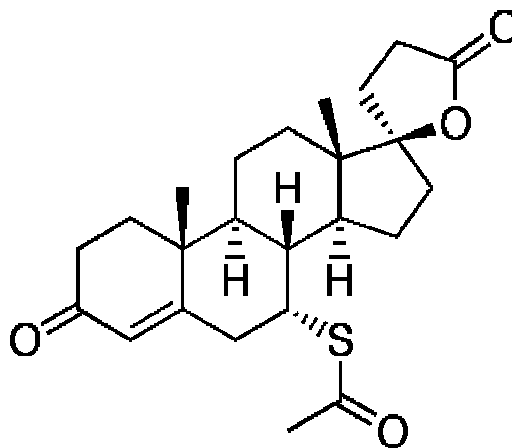
Descripción:

Polvo cristalino de color claro tostado a crema claro, tiene olor variable que recuerda el mercaptano, estable al aire.

Nombre genérico: Espironolactona

Nombre químico: γ - lactona-7-acetato del ácido 17-hidroxi-7- α -mercapto-3-oxo-17- α -preg-4-en-21-carboxilo

Fórmula estructural:



Fórmula química condensada: $C_{24}H_{32}O_4S$

Características	Descripción
Peso molecular	416.57 g/mol
Punto de fusión	198-207 °C (descompone)
Solubilidad en agua	Prácticamente insoluble (28 μ g/mL)
Coeficiente de partición log P	2.8 (octanol/agua)
Usos farmacéuticos	Diurético

1.3.4.3 Glicerina

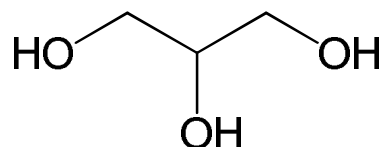
Descripción:

Es un alcohol con tres grupos hidroxilos (-OH). El propanotriol es uno de los principales productos de la degradación digestiva de los lípidos, paso previo para el ciclo de Krebs y también aparece como un producto intermedio de la fermentación alcohólica. Se presenta en forma de líquido a una temperatura ambiental de 25 °C y es higroscópico e inodoro. Posee un coeficiente de viscosidad alto y tiene un sabor dulce.

Nombre genérico: Glicerina

Nombre químico 1,2,3 propanotriol (glicerol)

Fórmula estructural:



Fórmula química condensada: C₃H₈O₃

Características	Descripción
Peso molecular	92.09 g/mol
Punto de ebullición	290 °C (con descomposición)
Punto de fusión	18 °C
Densidad	1.26 g/cm ³ a 20°C
Solubilidad en agua	Soluble
Usos farmacéuticos	Antiséptico, inhibidor de cambios enzimáticos, como disolvente de iodo, humectante, endulzante, y plastificante

1.3.4.4 Etanol

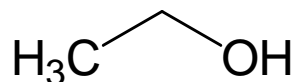
Descripción:

Es un alcohol que se presenta como un líquido incoloro e inflamable con un punto de ebullición de 78 °C.

Mezclable con agua en cualquier proporción; a la concentración de 95% en peso se forma una mezcla azeotrópica.

Nombre genérico: Alcohol

Nombre químico: Etanol

Fórmula estructural:

Fórmula química condensada: C₂H₆O

Características	Descripción
Peso molecular	46.07 g/mol
Punto de fusión	-112 °C
Punto de ebullición	78.5 °C
Densidad	0.790–0.793 g/cm ³ a 20°C
Solubilidad en agua	Soluble
Usos farmacéuticos	Solvente, preservativo, desinfectante

1.3.4.5 Polietilenglicol

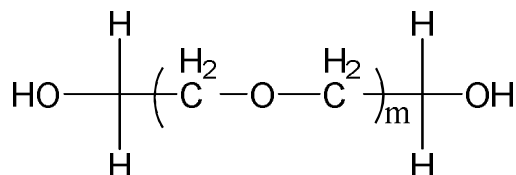
Descripción:

Es un poliéter ampliamente empleado en la industria. Su nombre generalmente aparece asociado a un número que hace referencia a la masa molecular del polímero u oligómero. Su estructura química puede representarse como HO-(CH₂-CH₂-O)_n-H.

Nombre genérico: polietilenglicol 400

Nombre químico: Poli (oxi-1,2-etinediil), alfa-hidro-omega-hidroxi

Fórmula estructural:



Fórmula química condensada: H-(OCH₂CH₂)_n-OH

Características	Descripción
Peso molecular	380-420 g/mol
Punto de fusión	4-8 °C
Punto de ebullición	250 °C
Densidad	1.12 g/cm ³ a 20°C
Solubilidad en agua	Soluble
Usos farmacéuticos	Plastificante, cosolvente, lubricante

1.3.4.6 Propilenglicol

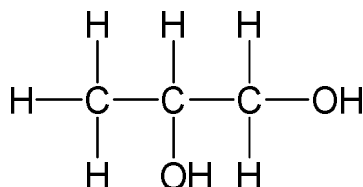
Descripción:

Es un compuesto orgánico (un diol alcohol), usualmente insípido, inodoro, e incoloro. Líquido aceitoso claro, higroscópico y miscible con agua, acetona, y cloroformo. Se manufactura por hidratación del óxido de propileno.

Nombre genérico: Propilenglicol

Nombre químico: propano-1,2-diol

Fórmula estructural:



Fórmula química condensada: C₃H₈O₂

Características	Descripción
Peso molecular	76.09 g/mol
Punto de fusión	-59 °C
Punto de ebullición	188 °C
Densidad	1.03 g/cm ³ a 20°C
Solubilidad en agua	Soluble
Usos farmacéuticos	Cosolvente, plastificante, conservador, humectante, fluidificante

1.3.4.7 Polisorbato (Tween®)

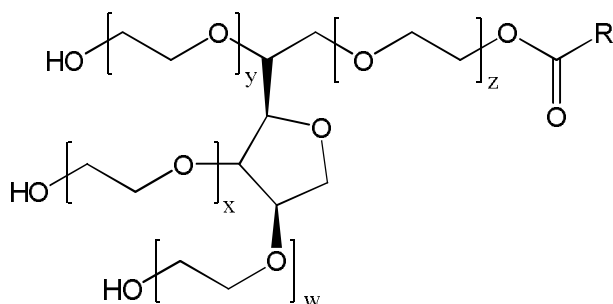
Descripción,

Son tensoactivos y emulsificantes no iónicos derivados del sorbitán y del ácido oleico polietoxilado son de uso frecuente en alimentos. El polisorbato 80 es un líquido amarillo viscoso, soluble en agua. Los grupos hidrofílicos en este compuesto son poliéteres también conocidos como grupos polioxietileno que son polímeros del óxido de etileno.

Nombre genérico: Tween 20; Tween 80.

Nombre químico: polisorbato 20, polisorbato 80

Fórmula estructural:



Fórmula química condensada: polisorbato 20 (C₅₈H₁₁₄O₂₆). polisorbato 80 (C₆₄H₁₂₄O₂₆)

Características	Descripción	
	Polisorbato 20	Polisorbato 80
Peso molecular	1128 g/mol	1310 g/mol
Densidad	1.1 g/cm ³ a 20°C	1.08 g/cm ³ a 20°C
Solubilidad en agua	Soluble	Soluble
Usos farmacéuticos	Emulsificante, surfactante no iónico, agente espesante	

1.3.4.8 Cremophor® RH 40***Descripción:***

Es un surfactante que se presenta como una pasta casi líquida, de color blanco que tiende al amarillo se obtiene al hacer reaccionar 40 moles de óxido de etileno con 1 mol de aceite de ricino hidrogenado, se utiliza principalmente para la solubilización de las vitaminas con escasa solubilidad.

Nombre genérico: Cremophor® RH 40

Nombre químico: Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40

Características	Descripción
Peso molecular	380-420 g/mol
Punto de fusión	16-20 °C
Densidad	1.45 g/cm ³ a 20°C
Solubilidad en agua	450 g/L
Usos farmacéuticos	Solubilizante, emulsificante

1.3.4.9 Métodos de solubilización

En muchas ocasiones los principios activos a formular tienen baja solubilidad en agua o bien no se obtiene una solución con la concentración requerida (Tabla 4). Esto representa un verdadero problema cuando la forma farmacéutica es una solución.

Tabla 4: Formas de expresar la solubilidad

Descripción	Peso aproximado de disolvente (g) necesario para disolver 1g de soluto.
Muy soluble	<1
Bastante soluble	Entre 1 y 10
Soluble	Entre 10 y 30
Moderadamente soluble	Entre 30 y 100
Ligeramente soluble	Entre 100 y 1000
Poco soluble	1000 y 10000
Prácticamente insoluble	>10000

La solubilidad real de un soluto en un disolvente dependerá de cuatro factores:

1. Las propiedades del soluto (estructura química, pka)
2. Las propiedades del disolvente (constante dieléctrica, pH)
3. La temperatura
4. La presión

Para solucionar el problema de la baja solubilidad se pueden emplear varias alternativas y que pueden dividirse en:

- Métodos físicos: estos métodos no afectan la estructura de la molécula pero si afectan su morfología cristalina, dentro de estos métodos se encuentran la formación de polimorfos y la formación de solvatos.
- Métodos químicos: consisten en la modificación de la molécula ya sea por la formación de sales o por la formación de esteres
- Métodos farmacotécnicos: dentro de estos métodos se trata de mantener soluble a la molécula en un medio acuoso sin afectar la molécula mediante el uso de excipientes. Entre estos métodos se encuentran la utilización de solventes, cosolventes, formación de complejos y modificadores de la resistencia superficial (tensoactivos).

1.4 Desarrollo farmacéutico

El desarrollo de formulaciones de medicamentos tiene varias finalidades entre ellas estabilidad física y química de la forma farmacéutica, establecer factibilidad tecnológica, la reproducibilidad del proceso y de producto considerando la forma farmacéutica.

Una metodología para el desarrollo de un medicamento suele requerir de las siguientes etapas:

- a) Definición del proyecto
- b) Revisión bibliográfica
- c) Estudios de preformulación
- d) Formulación
- e) Optimización
- f) Estudios de estabilidad
- g) Escalamiento y/o transferencia de la tecnología
- h) Validación.

1.4.1 Definición del proyecto

En esta etapa de desarrollo se define las actividades para el desarrollo del medicamento, en la cual se considera el diseño de la forma farmacéutica, la dosis, requerimientos de calidad, características que promuevan la aceptación por parte del paciente y el médico, estabilidad, que sea viable su producción a escala industrial así como requerimientos legales.

1.4.2 Revisión bibliográfica

Antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio se realiza una exhaustiva revisión de la literatura tratando de recopilar la mayor cantidad de información referente al ingrediente activo (características físicas, químicas y funcionalidades del

fármaco), al posible producto y procesos, a los métodos de evaluación y el objetivo terapéutico y de mercado al que va dirigido.

1.4.3 Estudios de preformulación

Esta etapa consiste en generar la información del principio activo caracterizando sus propiedades físicas, químicas y funcionales del fármaco, así como datos que permiten la obtención de una formulación adecuada que sea físicamente y químicamente estable. La mayoría de las pruebas de preformulación son las mismas independientemente de la forma farmacéutica, pero otras adquieren una mayor importancia dependiendo de la forma farmacéutica. Las pruebas más importantes en el desarrollo de una solución son los siguientes:

1. Identificación y pureza. Parámetros que indican la calidad de la materia prima para ser empleada en la fabricación del medicamento. Esto se realizó por medio de análisis de ultravioleta, cromatografía en capa fina y punto de fusión.
2. Propiedades organolépticas. El olor, color y sabor son muy importantes sobre todo en pacientes pediátricos ya que de esto depende en gran medida la aceptación del medicamento.
3. Tamaño de partícula, forma y cristalinidad. Da una aproximación del tamaño de partícula y de las propiedades características de los cristales. El tamaño de un activo soluble en agua no es de importancia a menos que se encuentre como grandes agregados y que se desee incrementar la velocidad de solubilización para reducir el tiempo de fabricación.
4. Solubilidad. Probablemente es el parámetro más importante, ya que la formulación a desarrollar es una solución oral. En general, la solubilidad es una función de la estructura química; las sales de ácidos o bases representan la clase de principios activos que tienen la mejor oportunidad de alcanzar el grado de solubilidad

deseado en agua. Otra clase de compuestos, tales como las moléculas neutras, ácidos o bases muy débiles que no se pueden solubilizar en agua dentro del rango de pH deseado, requerirán el uso de solventes no acuosos

5. Estabilidad del principio activo. Permite evaluar el comportamiento físico y químico del principio activo por medio de reacciones de hidrólisis, oxidación, fotólisis, bajo diversas condiciones, monitoreando el comportamiento por cromatografía de capa fina.
6. Compatibilidad con los excipientes. Los excipientes son componentes de la forma farmacéutica que no tienen actividad farmacológica y cuya función es la de favorecer su dosificación. Influyen determinantemente en la biodisponibilidad del fármaco, así como en los parámetros a evaluar. Dichos excipientes deben de cumplir con ciertas características.
 1. No interferir con la biodisponibilidad del fármaco.
 2. Ser farmacológicamente inertes.
 3. Compatible con el principio activo y los componentes de la formulación.
 4. Estables.
 5. No tóxicos.

Realizar esta prueba es muy importante ya que proporciona información sobre la interacción fármaco-excipiente, por lo que el éxito de una formulación estable dependerá de la correcta selección de los excipientes empleados para facilitar la administración, liberación y biodisponibilidad del fármaco así como protegerlo de una posible degradación obteniendo una formulación final que cumpla con las características deseadas, seleccionando solo aquellos que satisfacen los criterios de compatibilidad fisicoquímica.

1.4.4 Formulación

La etapa de formulación involucra la aplicación de la información obtenida en las etapas anteriores tomando en cuenta la capacidad tecnológica de la empresa y en la definición terapéutica y mercadotecnia del medicamento.

En general la etapa de formulación consiste en:

1. Elección de excipientes
2. Formulación tentativa
3. Evaluación de control del proceso
4. Obtención de la fórmula con características deseadas
5. Definición de especificaciones
6. Repetibilidad del proceso

Una vez propuesta la formulación o formulaciones que se desean evaluar, se realiza el ciclado térmico, la prueba consiste en someter las muestras de los productos a choques de temperatura con el fin de retar su estabilidad física y química.¹⁹

1.4.5 Optimización

La optimización es la etapa en la que se mejoran las características de la forma farmacéutica desarrollada y/o proceso de manufactura. Las mejoras que se pueden realizar a la formulación son: apariencia, color, sabor, consistencia, concentración de agentes estabilizantes, amortiguadores de pH, antioxidantes, condiciones de manufactura, modificaciones de equipo, variables de operación, costos, tiempo de proceso y rendimiento proporcionando un producto de calidad. Esta etapa es importante, pero se puede dejar de lado si durante el desarrollo de la forma farmacéutica se ha obtenido un resultado lo suficientemente satisfactorio que un estudio de optimización podría significar gastos de recursos innecesarios.

1.4.6 Estudios de estabilidad

La estabilidad se define como la propiedad de una forma farmacéutica y/o principio activo contenido en un material empaque primario determinado, para mantenerse inalterado química, física, microbiológica y terapéuticamente, desde su fabricación hasta su almacenamiento.

Los estudios de estabilidad pueden ser a largo plazo y acelerados siendo éste último el que más se emplea, ya que está diseñado para incrementar la velocidad de degradación química o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones drásticas de almacenamiento. Para realizar los estudios de estabilidad es necesario fabricar tres lotes piloto con la formulación desarrollada y el material de envase primario seleccionado, sometiendo estos lotes piloto a las condiciones de estabilidad acelerada para medicamentos con fármacos conocidos. Los análisis se realizan después de la manufactura y durante el almacenamiento para comparar la concentración del fármaco.

1.4.7 Escalamiento

Es la parte del desarrollo que consiste en desarrollar un proceso que incremente el tamaño del lote, es decir desarrollar una metodología para la producción de un medicamento a escala industrial, basada en la producción realizada a nivel piloto.

Durante esta etapa se hace necesaria la elaboración de lotes piloto, con la finalidad de:

- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación.

- Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso a la fabricación.
- Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.
- Caracterizar y retar al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

1.4.8 Validación

La validación tiene como fin establecer evidencia documentada, de que se producirá un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad diseñados.

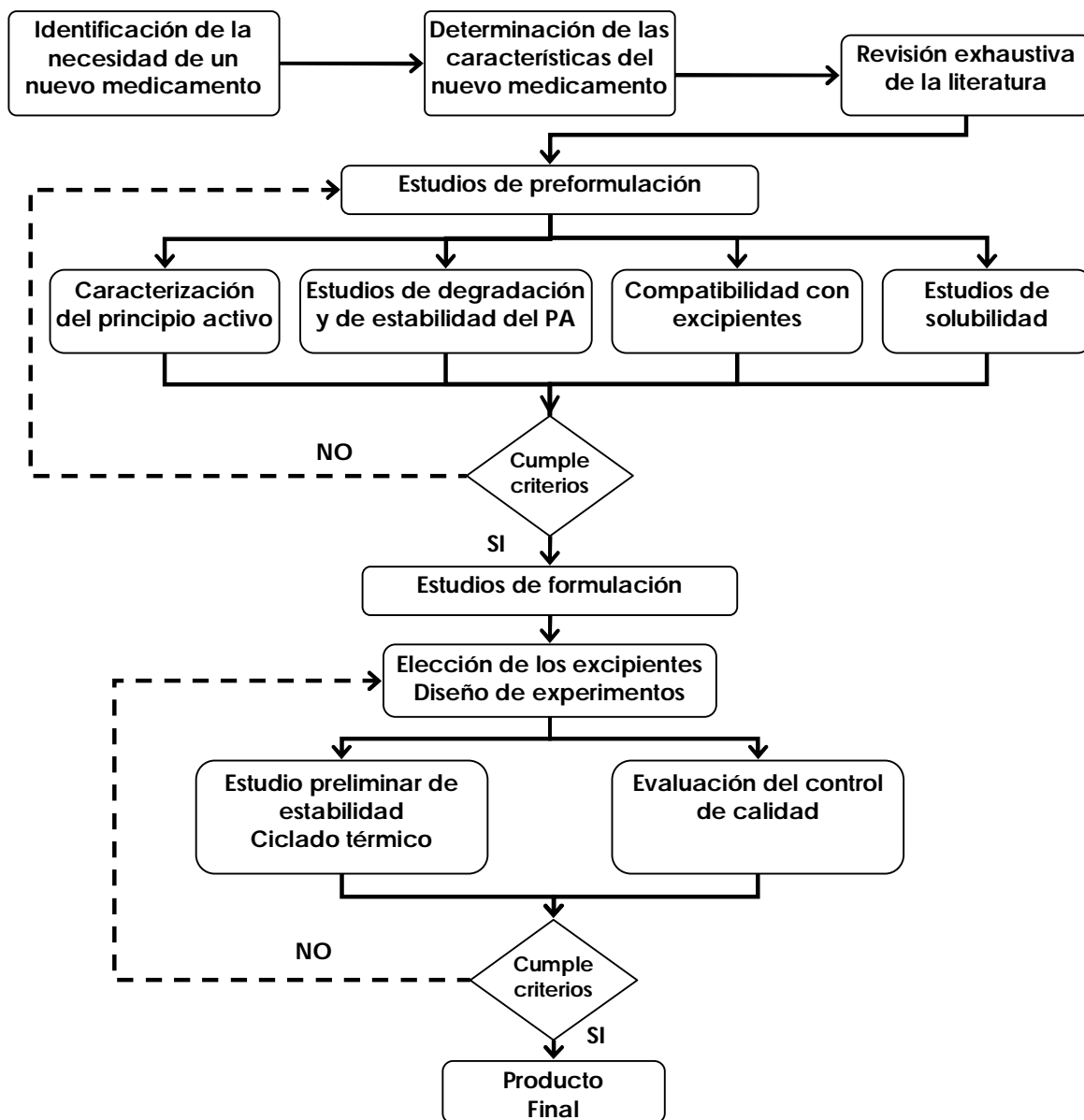
Al realizar la validación se toma en cuenta las características del proceso, capacidad de diseño, especificaciones de equipo, limitaciones de equipo y proceso, factores ambientales, especificaciones para cada parámetro del producto. La validación es importante ya que se reducen costos, existe una mayor eficiencia, garantiza la calidad del producto; para ello debe contarse con los protocolos correspondientes (métodos analíticos y de proceso), así como la calificación de los equipos empleados. ^{13 20 21}

CAPÍTULO II

DESARROLLO EXPERIMENTAL

2.1 Metodología

Para el desarrollo de la nueva formulación se planteó una metodología que permitiera llegar a un resultado satisfactorio, la metodología que se siguió se resume en el siguiente diagrama:



2.2 Identificación de la necesidad de un nuevo medicamento

La primera etapa consistió en recopilar y analizar la información disponible sobre medicamentos en pediatría, especialmente aquella relacionada con medicamentos de primera necesidad en esta población (medicamentos esenciales), como lo es frecuencia de uso y prescripción de medicamentos que no cuentan con presentación pediátrica. La revisión abarcó tanto información de hospitales privados como públicos de tercer nivel de atención.

A partir de esta información se identificó aquellos medicamentos con mayor frecuencia de prescripción y consumo, que además no contaran con una presentación adecuada para uso pediátrico. Derivado de esta etapa se seleccionó un fármaco como candidato para el desarrollo de una nueva forma farmacéutica.

2.3 Determinación de las características del nuevo medicamento

Una vez seleccionado el fármaco se establecieron las características que la nueva presentación debe poseer para su uso pediátrico, para esto se partió de la información recopilada referente al número de dosis en los tratamientos, concentraciones utilizadas, considerando también las características fisiológicas del paciente, practicidad y aceptación.

En esta etapa se definió tanto la forma farmacéutica a desarrollar, así como la concentración, las características de los excipientes y las propiedades organolépticas.

2.4 Revisión bibliográfica

Tras definir las características del nuevo medicamento, se realizó una revisión documental exhaustiva, a fin de contar con información relacionada con las características fisicoquímicas del fármaco a desarrollar, así como establecer las bases para el desarrollo de una formulación de espironolactona en solución.

2.5 Estudios de preformulación

El propósito de esta etapa consistió en generar la mayor cantidad de información del principio activo, mediante una serie de experimentos que permiten conocer las propiedades fisicoquímicas y datos relevantes que ayuden a la formulación. Las pruebas realizadas fueron:

2.5.1 Caracterización del principio activo

2.5.1.1 Descripción

Se realizó una inspección visual a la materia prima (principio activo puro), evaluando el color y aspecto, además se evaluó el olor y sabor de la sustancia y se comparó contra una muestra estándar de espironolactona.

2.5.1.2 Identificación

La Identificación se realizó mediante las siguientes pruebas:

- **Punto de fusión**

Se colocó una pequeña cantidad de cristales tanto de la muestra como del estándar entre dos cubreobjetos. Se colocaron sobre la placa de calentamiento de aluminio del aparato Fisher-Johns para punto de fusión. Se registró el intervalo de temperatura durante el cual se alcanza el punto de fusión para cada una de las muestras.

• ***Espectro de UV***

Se preparó una solución de espironolactona (10 µg/mL) en metanol. Se corrió un barrido en un espectrofotómetro con detector UV en un rango de longitud de onda de 200-300nm. Se determinó la longitud de onda de máxima absorbancia y el coeficiente de absortividad. Y se comparó con una solución de estándar referencia de la misma concentración.

2.5.2 Pruebas de degradación

Se preparó una solución de espironolactona con una concentración de 10 µg/mL, utilizando como disolvente metanol:agua en una proporción 1:1. De esta solución se tomaron 2 mL y se colocaron en frascos transparentes con tapa hermética; a cada frasco se le adicionaron 2 mL de una de las siguientes soluciones:

- H₂SO₄ 7N.
- NaOH 7N.
- H₂O₂ 3%.
- Metanol: Agua (1:1).

Se prepararon 4 series y se almacenaron bajo las siguientes condiciones:

- Refrigeración (4-8°C), protegido de la luz.
- Estufa (40-42°C), protegido de la luz.
- Temperatura ambiente, expuesto a luz natural.
- Temperatura ambiente, protegido de la luz.

Adicionalmente se preparó una serie empleando muestra sólida (10 mg), la cual fue almacenada a temperatura ambiente protegida de la luz (Tabla 6).

Tabla 6. Relación de claves de las muestras para prueba de degradación.

Condiciones Medio	Refrigeración (7°C)	Temperatura (42°C)	Luz (T° ambiente)	Oscuridad (T° ambiente)	Muestra sólida
Ácido H ₂ SO ₄ 7N	R A	T A	L A	O A	S A
Básico NaOH 7N	R B	T B	L B	O B	S B
Oxidante H ₂ O ₂ 3%	R O	T O	L O	O O	S O
Control Metanol: Agua	R C	T C	L C	O C	S C

Se realizó el monitoreo de las muestra los días 1, 2, 3 y 7, evaluando tanto la estabilidad física como la química.

La estabilidad física se evaluó mediante inspección visual buscando formación de gases o formación de cristales.

La estabilidad química se evaluó mediante cromatografía en capa fina, bajo las siguientes condiciones: ²²

Soporte: placa de sílica gel.

Tamaño de la muestra aplicada: 20 µL.

Fase móvil: Acetato de butilo: Acetato de etilo (50:50).

Solución de referencia: espirolactona 5 mg/mL en metanol.

Revelador: cámara de yodo.

Cada muestra se eluyó junto con una muestra de solución estándar y el control (C). Se determinó el R_f (distancia recorrida de la muestra entre la distancia recorrida por el frente del disolvente) de las manchas de cada muestra y se comparó contra la muestra control y la de referencia.

2.5.3 Compatibilidad con excipientes

En tubos de ensayo se colocó una mezcla 1:10 (peso/volumen) del principio activo y cada uno de los excipientes seleccionados:

- Agua purificada.
- Solución reguladora de fosfatos 0.05M.
- Solución reguladora citratos 0.05M.
- Glicerina.
- Etanol.
- Propilenglicol.
- Polietilenglicol 400.
- Tween[®] 20 50%.
- Tween[®] 80 50%.
- Cremophor[®] RH40 50%.

A cada tubo se agregó un volumen igual de metanol al 20%. Las muestras se agitaron por 5 min en un agitador tipo vortex a la máxima velocidad para homogenizar la mezcla. Se registraron las características iniciales de las muestras.

Las muestras se almacenaron a temperatura ambiente y protegidas de la luz. Se tomaron muestras los días 1, 2, 5, 8, 16, 23 y 30. Se realizó una inspección visual para detectar cambios físicos, la evaluación química se realiza mediante cromatografía en capa fina bajo las condiciones descritas para la prueba de degradación.

2.5.4 Estudios de solubilidad

Se pesó por triplicado aproximadamente 12 mg de espirolactona y se colocaron en frascos viales de vidrio transparente. A cada frasco se adicionó 10 mL de una de las siguientes soluciones:

- Agua purificada.
- Solución reguladora de fosfatos 0.05M.
- Glicerina 10%.
- Etanol 10%.
- Propilenglicol 10%.
- Polietilenglicol 10%.
- Tween[®] 20 10%.
- Cremophor[®] RH 40 10%.

Las mezclas se agitaron en un agitador tipo vortex a máxima velocidad durante 30 min. Posteriormente se colocaron en baño sonicador durante 30 minutos. Las mezclas resultantes se dejaron reposar a temperatura ambiente y protegidas de la luz durante aproximadamente 24 h, para permitir que alcancen el punto de equilibrio. Pasadas 24 h las mezclas se filtraron al vacío utilizando una membrana con tamaño de poro de 45 µm.

El filtrado recolectado fue diluido con solución de lectura constituida por agua, buffer de fosfatos 0.5M y metanol en la siguiente proporción: 40:40:20. La muestra fue colocada en una celda para espectrofotómetro y se realizó la lectura de la absorbancia a una longitud de onda 248 nm. La absorbancia obtenida fue interpolada en una curva de calibración y se determinó la cantidad de espirolactona presente en la solución.

Este procedimiento se repitió para cada uno de los solventes, tomando el promedio de las determinaciones como la cantidad máxima disuelta.

2.6 Estudios de formulación

2.6.1 Elección de excipientes

Tomando como referencia la literatura (Pramar, 1992) y los resultados obtenidos durante los estudios de preformulación se seleccionaron los excipientes que poseían mayor capacidad para solubilizar el principio activo, que no presentaron

incompatibilidad y que sus características no representen un riesgo para la población pediátrica.²³

Excipientes poco solubilizantes.

Primeramente se evaluaron los excipientes que menor cantidad de espironolactona lograron disolver. Se prepararon cuatro formulaciones, en las que se eliminó alguno de los excipientes (ver Tabla 7).

Tabla 7. Proporción de excipientes utilizados para las formulaciones A, B, C y D.

Formulación Componente	A	B	C	D
Solución reguladora de fosfatos pH:4.3 (v/v)	20	20	20	20
Glicerina (p/v)	10	10	10	--
PEG 400 (p/v)	20	20	--	30
Etanol (p/v)	10	--	10	10
Propilenglicol (p/v)	--	10	10	10

Se tomaron 10 mL de la formulación a evaluar y se colocaron en frascos viales de vidrio transparentes con tapa hermética. Se siguió el mismo procedimiento descrito para los estudios de solubilidad y se determinó la cantidad máxima disuelta de espironolactona para cada formulación.

A partir de los resultados se evaluó la influencia de cada excipiente en la solubilidad de la formulación, así como otras características que los excipientes proporcionaban a la formulación.

Posteriormente se prepararon cuatro formulaciones utilizando como agente solubilizante dos tensoactivos. En estas formulaciones se variaron las concentraciones de ambos (ver Tabla 8).

Tabla 8. Proporción de excipientes utilizados para las formulaciones E, F, G y H.

Formulación Componente	E	F	G	H
Solución reguladora de fosfatos pH:4.3 (v/v)	20	20	20	20
Glicerina (p/v)	10	10	10	10
Propilenglicol (p/v)	10	10	10	10
Tween [®] 20 (p/v)	2	2	5	5
Cremophor [®] (p/v)	15	25	15	25

De la misma manera que para los excipientes con bajo poder solubilizante se realizó la evaluación de los agentes tensoactivos. Se tomaron 10 mL de la formulación a evaluar y se colocaron en frascos viales de vidrio transparentes con tapa hermética. Se siguió el procedimiento descrito para los estudios de solubilidad y se determinó la cantidad máxima disuelta de espironolactona para cada formulación.

Se seleccionó como formulación ideal aquella que pudo solubilizar por lo menos 2400 µg de espironolactona por cada mL de solución, y que además tuviera la menor cantidad de tensoactivos para lograrlo.

Selección de edulcorantes y saborizantes

Se evaluaron distintos edulcorantes y saborizantes con la finalidad de determinar cuáles podrían ayudar a enmascarar el sabor de la espironolactona. Los edulcorantes y saborizantes seleccionados se encuentran en la Tabla 9.

Tabla 9. Saborizantes y edulcorantes empleados para el enmascaramiento del sabor

Saborizantes	Edulcorantes
Mandarina Limón Naranja Durazno Mango Piña Menta Cereza Manzana Uva	Sacarosa Azúcar glass Fructosa Glucosa Manitol Aspartame (Canderel) Sucralosa (Splenda)

Elección de saborizante

Se preparó una solución de espirolactona que contenía 2 mg/mL con las cantidades de excipientes establecidas para la formulación F. Al terminar, se adicionó a esta solución el saborizante, la cantidad adicionada fue la que se recomienda por el fabricante de cada saborizante.

La solución se agitó en agitador tipo vortex hasta quedar completamente homogeneizada. A cada solución se le realizó una prueba de palatabilidad. A partir de la información obtenida se seleccionaron dos saborizantes candidatos para ser incluidos en la formulación final.

Elección de edulcorante.

Se preparó una solución de espirolactona que contenía 2 mg/mL y las cantidades establecidas para la formulación F. De esta solución se tomaron 10 mL para cada edulcorante a evaluar y se colocaron en un frasco vial de vidrio. A cada frasco se adicionó el edulcorante como se indica en la Tabla 10. La solución se agitó en un vortex hasta disolverlo completamente. Posteriormente se realizó la prueba de palatabilidad y a partir de la información obtenida de esta se seleccionaron los edulcorantes que pudieran enmascarar el sabor del principio activo.

Tabla 10. Cantidad de edulcorante adicionado por ml de solución preparada.

Solución	Edulcorante	mg por mL de solución.
1	Sacarosa	20
2	Azúcar glass	20
3	Fructosa	11.7
4	Glucosa	266
5	Manitol	266
6	Aspartame (Canderel)	0.1
7	Sucralosa (Splenda)	0.05

Prueba de palatabilidad

Para la prueba de palatabilidad se le solicitó la colaboración de 10 voluntarios quienes evaluaron si existía diferencia entre las características organolépticas de la solución de prueba y la muestra de referencia (solución de 2 mg/mL de espirolactona en formulación F). A cada evaluador se le dio 200 μ L de cada solución, se le pidió que indicara si existía reducción o no del sabor amargo. En caso de no existir ninguna diferencia en el sabor de la solución de prueba con respecto a la de referencia se asignó un valor de 3; si existía una ligera reducción se le asignaba un valor de 2 y si el sabor amargo era significativamente reducido se le asignaba un valor de 1. Por otra parte se le pidió al evaluador que describiera el sabor de la solución (en el caso de los saborizantes) o la detección de un sabor dulce (para edulcorantes). Se obtuvo el valor promedio de las calificaciones de cada solución, entre más cercano a 1 fuera este valor, menor sería el sabor amargo.

2.6.2 Estudios de estabilidad (ciclado térmico)

Para la evaluación de la estabilidad se elaboraron 2 lotes de solución de espirolactona (50 mL) con la formulación seleccionada (formulación F, adicionada con fructuosa y sucralosa) variando únicamente el saborizante (manzana y cereza). Las soluciones se colocaron en frascos de vidrio ámbar con gotero (envase primario), y se almacenaron como se indica en la Tabla 11.

Tabla 11. Temperaturas empleadas en la prueba de ciclado térmico.

Día	1	2	3	4	5	6	7	8
Condiciones de temperatura	6 °C	40 °C	6 °C	40 °C	6 °C	40 °C	6 °C	40 °C

Se tomaron 2 mL de cada lote y se almacenaron bajo refrigeración (muestra control). Durante el tiempo de la prueba se monitoreó tanto la estabilidad química y física de la solución.²¹ La estabilidad química se evaluó mediante cromatografía en capa fina y cambio de pH. La estabilidad física se monitoreó mediante la apariencia e índice de refracción.

La cromatografía en capa fina se realizó bajo las condiciones utilizadas durante la prueba de degradación, la muestra se corrió junto con muestra control. El pH del medio se determinó con ayuda de un potenciómetro, se tomó una muestra aproximadamente de 5 mL, y el índice de refracción se midió con un refractómetro ABBE, a una temperatura de 24-26 °C.

2.6.3 Evaluación del control de calidad

Una vez terminadas las pruebas de estabilidad se determinaron los criterios que servirían para determinar la calidad. De las características de la solución como producto terminado se relacionó aquellas que servirían como un indicativo de un cambio y que su variación significaría un peligro para la estabilidad de la solución.



CAPÍTULO III

RESULTADOS Y ANÁLISIS

3.1 Identificación de la necesidad de un nuevo medicamento

En un esfuerzo por mejorar los servicios pediátricos la OMS, conjuntamente con la UNICEF, han descrito un total de 240 medicamentos esenciales en pediatría, medicamentos que en la mayoría de los casos no cuentan con una presentación pediátrica. A partir de esta información se procedió a la identificación de aquellos que tuvieran el mayor número de prescripciones y de administraciones; para este fin se contó con diferentes estudios realizados en hospitales de tercer nivel de atención en México, de los cuales se pudo identificar a los siguientes medicamentos como los más utilizados en el área pediátrica y que además no tienen una presentación pediátrica:

- Furosemida
- Espironolactona
- Omeprazol
- Sildenafil
- Teofilina
- Captopril

En los diferentes estudios se observó que los fármacos tienen diferente disposición dentro de la lista de los más usados, y únicamente la espironolactona se mantiene dentro de los tres primeros sitios.^{24 25} Es por esta razón que se selecciona a la espironolactona como fármaco candidato para una nueva formulación.

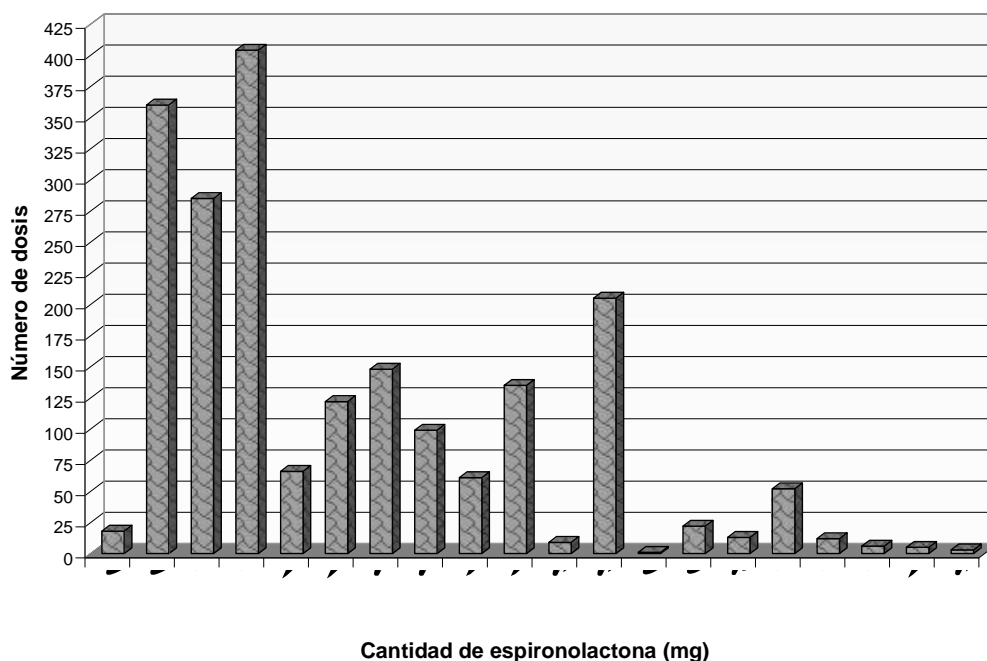
3.2 Determinación de las características del nuevo medicamento

Considerando que los pacientes pediátricos tienen problemas para deglutir sólidos, se determinó que la forma farmacéutica ideal para pediatría sería una forma líquida porque son más fáciles de tragar, además de que la misma fórmula servirá para todos los pacientes que tengan igual tratamiento, ya que se tomará más o menos volumen dependiendo de su peso.

Dentro de las presentaciones líquidas se optó por una solución, ya que el fármaco al encontrarse disuelto se encuentra listo para la absorción, sorteando así el problema que pudiera haber en el proceso de absorción, proceso que suele ser diferente al de adultos debido a que tanto el pH como la secreción biliar son distintos.

Durante la revisión se contó con bases de datos provenientes de distintos hospitales, las cuales proporcionaban el número de dosis y la cantidad administrada por cada paciente tratado con espironolactona (Grafica 1). Con lo cual se obtuvo que cantidad de espironolactona es la más administrada.

Grafica 1. Número de dosis administradas por rangos de cantidad, en un hospital de tercer nivel



El análisis de los datos demostró que la cantidad promedio más administrada por dosis es la de 2 mg, por lo tanto se decide que la concentración de la formulación será de 2 mg/mL, con lo cual se puede fácilmente alcanzar dosis más bajas, pero a la vez puede emplearse para alcanzar dosis más altas sin requerir demasiado volumen para la administración.

Por otra parte, considerando las características fisiológicas de los pacientes se descartan aquellos excipientes que no se recomienden en formulaciones pediátricas, esto incluye la mayoría de los conservadores.

Por último, se determina que la formulación final deberá de poseer además un saborizante y un edulcorante que mejore el sabor de la formulación o que permita enmascarar el sabor amargo, debido a que el sabor es un factor determinante para la aceptación del medicamento en un paciente pediátrico.

3.3 Revisión de la literatura

Durante esta etapa se obtuvo la mayor cantidad de información documental sobre las características fisicoquímicas del fármaco a formular, principalmente información referente a la solubilidad del fármaco en agua, así como de estabilidad de este en solución.

Con estos datos se identificaron algunos problemas potenciales para la formulación, principalmente la limitación que representa la solubilidad del principio activo en agua (28 µg/mL), un factor crítico para la elaboración de una solución.

3.4 Estudios de preformulación

3.4.1 Caracterización del principio activo

Descripción.

Polvo cristalino de color blanco ligeramente amarillo, tiene olor característico parecido al plástico, sabor muy amargo, estable al aire. Mismas características que presenta la sustancia de referencia.

Identificación.

Los resultados obtenidos durante las pruebas de identificación se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Resultados de las prueba de identificación

Parámetro \ Muestra	Estándar de referencia	Sustancia de prueba
Intervalo de fusión	206 – 208 °C	206 – 208 °C
λ_{MAX}	238	237
ϵ_{238nm}	0.0500	0.0509

Tanto la sustancia de prueba como la sustancia de referencia tienen el mismo intervalo de fusión (206-208°C), descomponiendo inmediatamente al pasar al estado líquido.¹⁵

El barrido espectrofotométrico realizado fue prácticamente idéntico para ambas muestras variando ligeramente la longitud de onda de absorción máxima (Figura 2), por otra parte los coeficientes de absorción difieren en un 1.8 %. La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos indica que no debe existir una diferencia mayor al 3% entre las absorciones de una solución con la muestra de prueba con respecto a la sustancia de referencia.^{26 27}

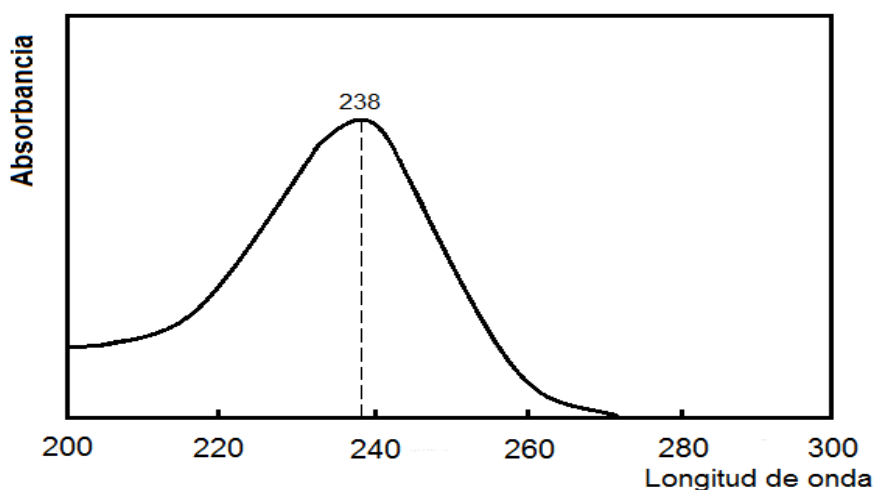


Figura 2. Espectro de absorción de Espironolactona en metanol.

Debido a lo anterior se comprueba que la sustancia de estudio es espironolactona

3.4.2 Pruebas de degradación

Todas las soluciones preparadas presentaron por característica general ser incoloras al momento de la preparación (Tabla 13).

Tabla 13. Registro de cambios físicos y químicos a diferentes condiciones de almacenamiento.

Clave de la muestra	Características iniciales	Día 1		Día 2		Día 3		Día 7	
		F	Q	F	Q	F	Q	F	Q
R A	Solución incolora	-	-	-	-	-	-	-	-
R B	Solución incolora	-	+ ¹	-	+ ²	-	+ ²	-	+ ²
R O	Solución incolora	+ ⁴	-	-	-	-	-	-	-
R C	Solución incolora	-	-	-	-	-	-	-	-
T A	Solución incolora	-	+ ¹	-	+ ²	-	+ ²	-	+ ²
T B	Solución incolora	-	+ ²	-	+ ³	-	+ ³	-	+ ³
T O	Solución incolora	+ ⁴	-	-	-	-	+ ¹	-	+ ¹
T C	Solución incolora	-	-	-	-	-	+ ²	-	+ ²
L A	Solución incolora	-	-	-	-	-	-	-	-
L B	Solución incolora	-	+ ²	-	+ ²	-	+ ²	-	+ ²
L O	Solución incolora	+ ⁴	-	+ ⁴	-	-	-	-	-
L C	Solución incolora	-	-	-	-	-	-	-	-
O A	Solución incolora	-	-	-	-	-	-	-	-
O B	Solución incolora	-	+ ¹	-	+ ²	-	+ ²	-	+ ²
O O	Solución incolora	+ ⁴	-	-	-	-	-	-	-
O C	Solución incolora	-	-	-	-	-	-	-	-
S A	Suspensión incolora	-	-	-	-	-	-	-	-
S B	Suspensión incolora	+ ⁵	+ ¹	+ ⁵	+ ²	+ ⁵	+ ²	+ ⁵	+ ²
S O	Suspensión incolora	-	-	-	-	-	-	-	-
S C	Suspensión incolora	-	-	-	-	-	-	-	-

F: cambios físicos, Q: cambios químicos, (--) sin cambios, (+) se observa cambio.

1. Solución ligeramente amarilla, 2. Solución amarilla, 3. Solución amarillo-naranja,

4. Formación de vapor, 5. Cambio cristalino.

Todas las muestras que se encontraban en medio básico (B) sufrieron degradación sin importar las condiciones de almacenamiento. En este sentido, se observa que la muestra que se encuentra en refrigeración (RB) tiene una degradación

lenta en relación a una muestra que se encuentra en temperatura ambiente (OB), lo cual se puede aseverar al observar la intensidad del color de la solución, el cual se va tornando amarillo dependiendo del grado de degradación; lo último se confirma también por el aumento de la intensidad de manchas con distintos Rf a la solución estándar (0.56) en las cromatoplasmas. Por otra parte, se detectó que la velocidad de degradación aumenta cuando la muestra se almacena a una temperatura de 40°C (TB), esto se demuestra al comparar el color de la solución en relación a la muestra que se encuentra a temperatura ambiente (OB), la solución TB tiene un color más intenso que OB además se observó en las cromatoplasmas que al día 7 no existe mancha con el Rf correspondiente a la molécula de espirolactona (0.56). La muestra expuesta a luz (LB) sufre una degradación similar a la muestra protegida de la luz (OB), no hay diferencias significativas ni en color ni en las cromatoplasmas. La muestra en estado sólido y en medio básico (SB) presentó un cambio igual al observado a la muestra OB, se aprecia además un cambio en la cristalinidad de la sustancia manifestándose como cristales en forma de aguja, el cambio se da gradualmente hasta cambiar por completo, los cristales se atribuyen a alguno de los productos de degradación, ya que tiene un Rf diferente a la espirolactona (0.46).

Las muestras que se encuentran en medio ácido (A) no presentan cambios cuando se almacenaron bajo refrigeración (RA), tampoco a temperatura ambiente con exposición a la luz (LA), ni cuando se encuentra protegido de esta (OA) y no hay cambios apreciables en la fase sólida (SA) en relación a las muestras control (RC, LC, OC y SC respectivamente). Se observan cambios únicamente cuando la temperatura aumenta (TA); sin embargo, la muestra control de temperatura (TC) también presenta cambios, por lo que la degradación se atribuye a la temperatura y no al medio.

Las muestras que se encontraban en medio oxidante (H_2O_2) no presentaron cambios significativos con respecto a las muestras control en las diferentes condiciones de almacenamiento. Se observa una ligera reacción en las muestras RO, TO, LO y OO, observándose como gotas en las paredes de los frascos, pero esta

ligera reacción no afecta la estabilidad de la molécula ya que no hay aparición de otras manchas en las cromatoplacas además de la espirolactona.

Adicionalmente, se observa que todas las muestras que fueron almacenadas a una temperatura de 40°C (T) sufrieron degradación no importando el medio en el que se encontraba la muestra. La muestra con el medio oxidante (TO) presenta un ligero retraso en la degradación por efecto de la temperatura, esto se observó en las cromatoplacas, donde la intensidad de manchas diferentes a la espirolactona son menos intensas, al igual que el color amarillo de la solución es menos intenso que el de la muestra control (TC).

De esta prueba se determinó que la solución debía contener un amortiguador de pH que imponga condiciones ácidas al medio, también demostró que el principio activo es termosensible, por lo que se tiene que evitar exponer a temperaturas por encima de la ambiente (25°C).

3.4.3 Compatibilidad con excipientes

La tabla 14 muestra la mancha principal correspondiente a la espirolactona, cuando se presentó otra mancha se registró su Rf.

Tabla 14. Rf de la espironolactona registrado por día para cada mezcla de excipientes.

Compuesto \ Día										
	1	2	5	8	16	23		30		
Agua purificada	0.56	0.56	0.57	0.57	0.56	0.57		0.58		
Buffer de fosfatos 0.05M	0.56	0.55	0.56	0.57	0.56	0.56		0.57		
Buffer citratos 0.05M	0.54	0.55	0.54	0.56	0.55	0.54	0.50	0.55	0.51	
Glicerina	0.56	0.56	0.57	0.57	0.56	0.56		0.56		
Etanol	0.58	0.57	0.58	0.56	0.57	0.58		0.58		
Propilenglicol	0.57	0.57	0.57	0.56	0.56	0.57		0.57		
Polietilenglicol 400	0.50	0.51	0.50	0.49	0.50	0.45	0.50	0.45	0.51	0.46
Tween [®] 20 50%	0.55	0.55	0.57	0.52	0.54	0.50	0.58	0.54	0.51	0.45
Tween [®] 80 50%	0.54	0.55	0.56	0.55	0.54	0.50	0.56	0.51	0.64	0.59
Cremophor [®] RH40 50%	0.56	0.57	0.57	0.56	0.55		0.56		0.57	0.52
Solución estándar	0.56	0.56	0.57	0.56	0.56		0.56		0.58	

La espironolactona no presentó incompatibilidades con agua purificada, glicerina, etanol y propilenglicol, después de un mes de estar en contacto. En las cromatoplasas se presentó una sola mancha durante todo el monitoreo y no hay una diferencia significativa entre el Rf de la muestra y el Rf de la solución estándar.

Por otra parte, se observó que tanto Tween[®] 20, Tween[®] 80, polietilenglicol 400 y Cremophor[®] RH40 presentan degradación observándose una segunda mancha en las cromatografías antes de la segunda semana para los primeros tres y antes de los 30 días para RH40.

A partir de las pruebas de degradación y de la información encontrada se determinó que la solución final debía contener una solución amortiguadora que mantuviera ácido el pH del medio, un estudio reportó que el pH de máxima estabilidad de la espironolactona en solución es de 4.3.²⁸ Se evaluaron dos soluciones amortiguadoras a este pH (fosfatos y citratos), mientras el buffer de fosfatos se

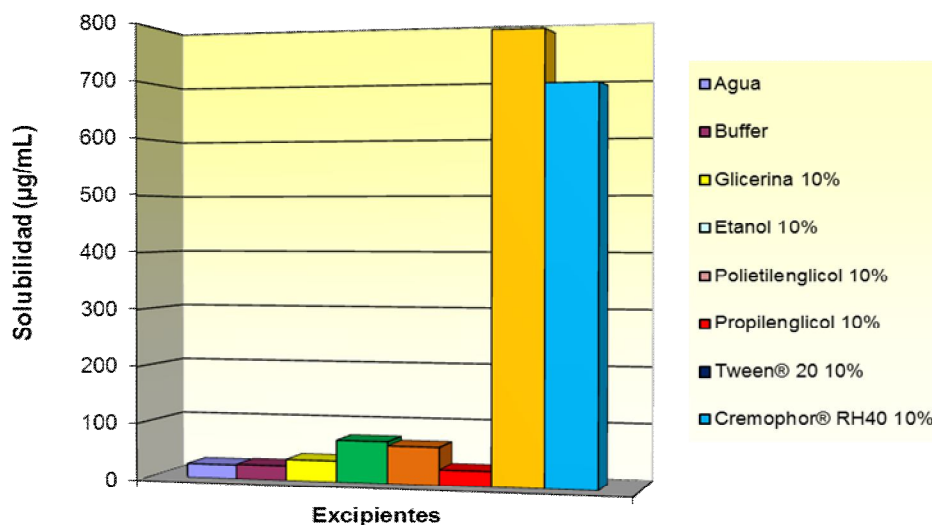
mantuvo sin cambios durante el mes de evaluación el buffer de citratos presenta una segunda mancha a partir del día 23.

3.4.4 Estudios de solubilidad

Una parte fundamental al realizar una formulación para una solución es la solubilidad del principio activo en agua, en este sentido hay varias técnicas empleadas para este fin, que van desde métodos físicos y químicos hasta los farmacotécnicos, en este trabajo se intentó realizar una solución con excipientes convencionales y una metodología sencilla con el fin de hacer factible su producción a niveles industriales, por lo que se descartó cualquier alteración química a la molécula, ya que estos métodos son costosos; por otra parte otros métodos farmacotécnicos como la inclusión en ciclodextrinas también representaba una metodología compleja (se ha reportado una estabilidad limitada para complejos con espironolactona) y un número mayor de estudios, por lo que se buscó favorecer la solubilización de la espironolactona mediante el uso de excipientes convencionales.^{29 30}

Para el estudio de solubilidad se emplearon soluciones al 10% para poder comparar entre ellos el poder solubilizante. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Grafica 2. Solubilidad de la espironolactona en medio acuoso en presencia de diferentes excipientes.



Los estudios de solubilidad confirmaron que la espironolactona es prácticamente insoluble en agua ya que en promedio solo se puede disolver en 24 µg/mL. También resultó pobre la solubilidad en buffer de fosfatos (25.1 µg/mL), glicerina al 10% (36 µg/mL), y polietilenglicol 400 al 10% (26.9 µg/mL). Es por esta razón que estos excipientes se descartan al menos como agentes solubilizantes.

Tanto el etanol como el propilenglicol demostraron ayudar ligeramente a la solubilización de la espironolactona, al disolver 71.1 y 64 µg respectivamente por cada mililitro de solución. Sin embargo, se recomienda no utilizar cantidades grandes de estos excipientes en formulaciones pediátricas, ya que se han reportado efectos adversos atribuidos a su presencia.

Únicamente los excipientes con efecto tensoactivo demostraron la capacidad de solubilizar a la espironolactona. Tween[®] 20 al 10% solubilizó en promedio 781 µg/mL mientras que Cremophor[®] RH40 al 10% logró disolver 689.3 µg/mL, por lo que son candidatos para utilizarse como agentes solubilizantes.

3.5 Estudios de formulación

Se cuenta con escasos antecedentes de soluciones de espironolactona y solamente uno realizado con excipientes convencionales. Prammar y colaboradores describen una solución de espironolactona empleando glicerina, polietilenglicol 400, propilenglicol y etanol como agentes disolventes, logrando disolver 2 mg/mL.²³

Partiendo de esta solución se plantearon cuatro formulaciones en las que se eliminaba uno de los excipientes para evaluar el poder solubilizante la mezcla resultante y determinar que excipiente influía más en la solubilidad.

3.5.1 Elección de excipientes

Los resultados evidenciaron que la glicerina es la que menor efecto tiene sobre la solubilización de la espironolactona; sin embargo, la glicerina presenta un efecto humectante sobre el polvo del principio activo, las muestras que contenían glicerina alcanzaron la homogenización más rápido que la muestra que no la contenía.

Tabla 15. Cantidad promedio disuelta de espironolactona para las formulaciones A, B, C y D.

Formulación	A	B	C	D
Cantidad máxima disuelta ($\mu\text{g/mL}$)	215	170	270	720

El etanol es el excipiente que al eliminarse (formulación B) redujo considerablemente la solubilidad de la espironolactona en el medio; por lo que se deduce que es el que mayor cantidad de espironolactona solubiliza; no obstante, la cantidad de etanol se ve limitada al 5% en formulaciones pediátricas, en estas proporciones no tiene un efecto significativo en la solubilidad de la espironolactona.

El propilenglicol muestra que también ayuda a solubilizar cantidades mayores de espironolactona. Sin embargo estudios en formulaciones pediátricas no lo recomiendan por tener efectos adversos sobre la población pediátrica especialmente por la inmadurez en los procesos metabólicos, que son necesarios para su eliminación. Por otra parte, en la prueba de compatibilidad de excipientes demostró inestabilidad después de la tercera semana. Por otra parte se observó que las soluciones que contenían propilenglicol presentaban una reducción en la resistencia a la fluidez, es decir, actúa como un agente fluidificante, esto resulta útil considerando que puede facilitar el proceso de agitación durante la preparación, así como la administración al paciente.

El polietilenglicol 400 ayuda a incrementar la solubilidad de la espironolactona en agua, pero considerando que se utiliza en una cantidad mayor a la de otros excipientes para lograr una mayor solubilización su capacidad es pobre, por otra parte los estudios de degradación demostraron que la mezcla con espironolactona provoca la degradación de esta última a partir de la segunda semana.

A partir de estos resultados se plantearon nuevas formulaciones que contenían tanto glicerina y propilenglicol, que podían ayudar ligeramente en la solubilización pero mayormente por las propiedades anteriormente mencionadas.

Las formulaciones E, F, G y H contenían como agentes solubilizantes tanto Tween® 20 así como Cremophor® en diferentes proporciones.

Tabla 16. Cantidad promedio disuelta de espironolactona para las formulaciones E, F, G y H.

Formulación	E	F	G	H
Cantidad máxima disuelta (µg/mL)	1759.2	2461.4	2095.1	2812.2

De las formulaciones anteriores se selecciona como formulación final la F, ya que cumple con la solubilidad necesaria para alcanzar la concentración final (2 mg/mL). Tanto G y H logran solubilizar la cantidad requerida para la formulación, sin embargo se recomienda que en formulaciones en solución la cantidad de principio activo debe estar por lo menos entre el 10 y 20% por debajo de la concentración de saturación, esto para asegurar la estabilidad física y evitar alguna posible precipitación; por lo tanto, se descarta la formulación G porque la cantidad de espironolactona que se necesita solubilizar se aproxima a al punto de saturación de la formulación. La formulación H que cumple con el criterio de la solubilidad, también se deja lado por contener una mayor cantidad de Tween®, un agente que por su naturaleza ácida puede afectar la estabilidad química de la solución, y que se recomienda tener en la menor cantidad posible.

El siguiente paso fue determinar el saborizante y el o los edulcorantes que permitieran el mayor poder de enmascaramiento del sabor.

Tabla 17. Resultados de la prueba de palatabilidad de los saborizantes y edulcorantes evaluados

Saborizante	Distinción del sabor	Sabor amargo
Mandarina	No	3
Limón	No	3
Naranja	No	2
Durazno	No	3
Mango	No	3
Piña	No	2
Menta	Si	1
Cereza	Si	2
Manzana	Si	1
Uva	Si	2
Edulcorante		
Sacarosa	Si	2
Azúcar glass	Si	2
Fructosa	Si	1
Glucosa	Si	2
Manitol	Si	2
Canderel	Si	0
Splenda	Si	1
Golden	Si	1

La prueba de palatabilidad permitió establecer que el sabor de la espirolactona no puede ser enmascarado por la mayoría de los saborizantes, además de que su sabor no se puede apreciar. Las soluciones en las que se logró distinguir el sabor del saborizante tuvieron un mejor enmascaramiento de la espirolactona, de entre estos el sabor menta y manzana fueron mejoran el sabor (sobre los demás), de estos últimos los niños consideran más agradable el sabor a manzana que el de menta.

En relación a los edulcorantes se observó que en todos los casos los evaluadores notaron un sabor dulce en la solución, en general todos reducían el sabor amargo, esto se debe principalmente a que la lengua es incapaz de percibir dos sabores intensos, por lo que entre más dulce resulte el sabor, menor será la

sensación amarga. Los edulcorantes que lograron el sabor más dulce fueron los edulcorantes sintéticos (aspartame, sucralosa), y en cuanto a los edulcorantes naturales la fructuosa destaca del resto. Por esta razón se elige tanto al aspartame y a la fructuosa como los edulcorantes en la solución final, además presentan la ventaja de no elevar los niveles de glucosa en la sangre a diferencia de la sacarosa y la glucosa, esto resulta importante considerando que existen pacientes pediátricos diabéticos.

Formulación final propuesta

A partir de los resultados anteriores se propone como formulación final la siguiente formulación.

Tabla 18. Componentes y cantidades de la formulación final.

Sustancia	Cantidad
Espironolactona	200 mg
Cremophor [®] RH 40	25 g
Tween [®] 20	2 g
Propilenglicol	10 g
Glicerina	10 g
Buffer de fosfatos	20 mL
Frutosa	7.5 g
Canderel	2 g
Saborizante, manzana o menta	Según marbete
Agua purificada c.b.p.	100 mL

La formulación final cuenta con agentes tensoactivos para incrementar la solubilidad de la espironolactona, además posee un agente fluidificante (propilenglicol), un agente humectante (glicerina), un amortiguador de pH (buffer de fosfatos), saborizante y edulcorantes.

La solución carece de conservadores, debido a que la mayoría de estos tienen efectos adversos en la población pediátrica, sin embargo varios de los excipientes se pueden emplear como conservadores, como es el propilenglicol y la glicerina. La solución también carece de color que aunque puede mejorar la apariencia de la solución y con esto aumentar el nivel de aceptación por parte del paciente, también

resultaría un problema para realizar ciertas determinaciones (cuantificación por espectrofotometría), además de que podría enmascarar cambios químicos y físicos.

3.5.2 Estudios de estabilidad

El prueba de ciclado térmico es una forma de retar al sistema sometiéndolo a condiciones extremas, con el fin de realizar un estudio preliminar de la estabilidad.

Tabla 19. Valores de los parámetros evaluados durante la prueba de ciclado.

Día Parámetro	1	2	3	4	5	6	7	8
pH	4.3	4.3	4.3	4.5	4.3	4.3	4.4	4.4
Índice de refracción	1.4425	1.4425	1.4425	1.4425	1.4425	1.4425	1.4425	1.4425
Apariencia	s/c	s/c	s/c	s/c	s/c	s/c	s/c	s/c
Sabor	s/c	s/c	s/c	s/c	s/c	s/c	s/c	s/c

Durante la prueba de ciclado se observó que las condiciones de almacenamiento no modificaron ninguno de los parámetros evaluados, la solución se mantuvo transparente y sin precipitación o cambio de color durante la evaluación, en las cromatografías realizadas no se aprecia manchas distintas a las de los excipientes o al de la espirolactona. El sabor tampoco se modificó a lo largo de la prueba.

El índice de refracción se mantuvo constante al igual que el pH, la estabilidad que mantiene la solución ante la temperatura se atribuye principalmente la adición de un agente amortiguador que impone el pH de máxima estabilidad y así evitar la degradación por reacción con el medio, además disminuye notablemente el efecto de la temperatura sobre la espirolactona.

3.5.3 Evaluación del control de calidad

Durante el desarrollo de la formulación se determinó que los parámetros que pueden ayudar a determinar la calidad de la formulación son el pH, el cual permite que la espirolactona se mantenga estable, y el índice de refracción que ayuda a saber si hay cambios en la composición en la solución. Además de la apariencia (color).³¹ Las características de la solución son:

Tabla 20. Valores recomendados para la formulación final.

Parámetro	Especificación
Ensayo	90-110%
<i>Aspecto</i>	solución transparente sin partículas suspendidas
Limite microbiano	≤ 100 UFC/mL microorganismos mesofílicos aerobios 10 UFC/mL ≤ 10 UFC/mL de hongos filamentosos Libre de patógenos
pH	4.3-4.5
Índice de refracción	1.44

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

La población infantil actualmente es una de las más grandes a nivel mundial, que a diferencia de los adultos no se puede tratar como un grupo homogéneo siguiendo tratamientos convencionales, requiere de tratamientos confeccionados específicamente para cada etapa del desarrollo en particular y también medicamentos que se adecuen a sus necesidades.

La espironolactona es uno de los fármacos de primera línea para el tratamiento de diversos padecimientos de la población pediátrica, que además es uno de los más utilizados y que sin embargo no cuenta con una forma farmacéutica que tenga las características necesarias para su administración en pediatría.

La revisión documental permitió conocer las características fisicoquímicas de la espironolactona, con lo que se logró tener una perspectiva del producto final, así como de su proceso de fabricación y los métodos de evaluación

Se identificaron las necesidades específicas de la población pediátrica, a partir de estas se determinaron tanto la vía de administración y la forma farmacéutica si como la concentración y las características organolépticas

Los estudios de preformulación permitieron caracterizar el principio activo y obtener toda la información necesaria para la selección de los excipientes para la etapa del desarrollo; por otra parte arrojaron resultados que ayudaron a seleccionar el método de fabricación, así como las consideraciones para el almacenamiento de la formulación. Además permitieron detectar los problemas que debían de ser superados durante la formulación.

Durante los estudios de formulación se probaron varias proporciones de excipientes, con lo que logró la elección de los excipientes adecuados así como la concentración que debería de poseer la formulación final.

A partir del ciclado térmico se obtuvo una prueba preliminar de la estabilidad de la solución, en la cual se observa que es estable física y químicamente a cambios bruscos de temperatura.

Como resultado del trabajo, se logró el desarrollo de una solución de espironolactona con una concentración de 2 mg/mL, con las características necesarias para poder ser utilizada la población pediátrica, además de que la solución es estable tanto física como químicamente, posea características organolépticas que puedan aumentar la aceptación del paciente y por su composición es más segura que preparaciones extemporáneas.

El siguiente paso desde el punto de vista analítico, comprendería el desarrollo y validación de un método analítico que pueda ser empleado para la cuantificación de la espironolactona en el producto. Desde el punto de vista biofarmacéutico, el siguiente paso comprendería estudios de biodisponibilidad con el objeto de asegurar que el medicamento es eficaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piere MA. Importancia de la farmacología clínica en pediatría. *Anales de Pediatría*. 2010; 72(2): p.99-102.
2. Allen LV Jr. Dosage form desing and development. *Clin Ther*. 2008; 30(11): p.2102-11.
3. Ochoa D, Loasa O. Manejo de medicamentos en pediatría. En *Manual Normon: Farmacología y toxicología*. 8ª ed. Madrid: Laboratorios Normon S.A. 2006; p.388-394.
4. Méndez E, Antequera J; Puebla V. Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría. *Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos*. 2006; 16(4): p.15-28.
5. Herrera CJ, Montero CJ. *Atención Farmacéutica en Pediatría*. Madrid. Elsevier. 2007. 29-59
6. Asociación Española de Pediatría - Comité de Medicamentos. Medina AF, et al. Situación de uso de fármacos en niños. 2009 [acceso: 11 de marzo de 2011] Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/situa_farmacos_cmed_aep_20110203.pdf
7. OMS. Nota descriptiva N°341. Medicamentos: medicamentos pediátricos. 2010. [acceso: 11 de julio de 2010] Disponible en: <http://www.who.int/Mediacentre/factsheets/fs341/es/index.html>.
8. WHO. Formulario modelo de la OMS. 2007.
9. Flores J. *Farmacología humana*. 3ª ed. Barcelona: Mason. 2002; p.815-830.
10. Facultad de Medicina – Universidad Nacional del Norte. Alegre MC, Alerich JM, Challiol C. Volemia normal – mecanismos reguladores. 2007 [acceso: 9 de febrero de 2011] Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/catedras/fisiologia1/volemia.pdf>.
11. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. PLM. México: Editorial Thomson. 2008; p.340-345, 2096-2097
12. Frías J. Carcas A. Bases farmacocinéticas para la utilización de fármacos. Laboratorios. En *Manual Normon: Farmacología y toxicología*. 8ª ed. Madrid: Normon S. A. 2006; p.337-347.
13. Paniagua LL. Desarrollo de una formulación de loratadina y clorhidrato de ambroxol en solución oral y tabletas. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, México: UNAM. 2005; p.10-45

14. Figueroa HJ. Glosario Farmacológico. 2ª ed. Ciudad de México: Noriega Limusa, 1999; p.89, 98, 276, 129, 331.
15. Hawley, GG. Diccionario de química y de productos químicos. Barcelona: Omega. 1993; p.409.
16. Budavari S. The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 11ª ed. New Jersey: Merck. 1989; p.8765.
17. Yalkowsky SH. Handbook of Aqueous Solubility Data. 2ª ed. Boca Ratón: CRC, 2010; p.1214.
18. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC (Eds) Chicago: American Pharmaceutical Association. 15ª ed. 2006; p.301-303, 545-550, 572-578.
19. Klick S, et al. Toward a generic approach for stress testing of drug substances and drug products. *Pharmaceutical Technology*, 2005; Feb: p.48-76.
20. Román FD. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990; p.271-283.
21. Sandoval MC. Desarrollo de una formulación de tabletas de pentofixilina de liberación prolongada por medio de matrices. Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. México: UNAM. 2006; p.2-6.
22. Alvares O. Desarrollo de una formulación de tabletas para un diurético ahorrador de potasio $C_{24}H_{32}O_4S$. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química México: UNAM; 2003; p.63-67.
23. Pramart Y. Gupta VD, Bethea C. Development of a stable dosage form of spironolactone. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapy*. 1992; 17: p.245-248.
24. Hernández GE, Trujillo JF, Rodríguez PR y col. Patterns of drugs prescription in pediatric patients in Mexican private hospital. *Western Pharmacology Society*. 2007; 50: p.198-199.
25. Buck ML. Clinical experience with spironolactone in pediatrics. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005; 39(5): p.823-828.
26. Mófate AC, Shelton MD, Widdop B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 3ª ed. Londres: Pharmaceutical. 2004; p.1568.

27. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª ed. México: Secretaría de Salud 2004; p.1035-1036.
28. Pramart Y. Gupta VD. Preformulation studies of spironolactone: effect of pH, two buffer species, ionic strength, and two temperatures on stability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1989; 80(6): p.551-553.
29. Kaukonen A M, Vuorela P, Vuorela H, Mannermaa J-P. High-performance liquid chromatography methods for the separation and quantitation of spironolactone and its degradation products in aqueous formulation and of its metabolites in rat serum. *Journal of Chromatography* 1998; 797: p.271-281.
30. Kaukonen A M, Mannermaa J-P Kilpeläinen I. Water-soluble β -cyclodextrins in pediatric oral solutions of spironolactone solubilization and stability of spironolactone in solutions of β -CD derivatives. *International Journal of Pharmaceutics*. 1997; 159: p.159-170.
31. Secretaria de Salud. NOM-073-SSA1-2005: Estabilidad de fármacos y medicamentos. *Diario Oficial de la Federación*, con fecha 4 de Enero de 2006