



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DESARROLLO DE UNA SOLUCIÓN ORAL PEDIÁTRICA DE FUROSEMIDA

TESIS

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

PRESENTA

Néstor Noel Gaytán Gutiérrez



MÉXICO, D.F.

2011



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Liliana Aguilar Contreras
VOCAL: Francisco García Olivares
SECRETARIO: Ernestina Hernández García
1er. SUPLENTE: Iván Alejandro Franco Morales
2° SUPLENTE: María Eugenia Ivette Gómez Sánchez.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Instituto Nacional de Pediatría. Torre de investigación “Joaquín Cravioto”, Laboratorio de Farmacología, 3er. piso, Av. IMAN No. 1 Col. Insurgentes Cuicuilco, Del. Coyoacán, México D.F. C.P. 04530

ASESOR DEL TEMA:

M. en F. Ernestina Hernández García.

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. David Calderón Guzmán.

SUSTENTANTE:

Néstor Noel Gaytán Gutiérrez.

"Comamos, bebamos y gocemos: tras la muerte no habrá ningún placer."

Marco Julio Cicerón

Agradecimientos.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por todo lo que me ha enseñado, por darme una educación de excelencia y calidad internacional, por darme la oportunidad de ser parte de la máxima casa de estudios y sobre todo por forjarme con profesionalismo, entrega y pasión.

Al **Instituto Nacional de Pediatría**, por facilitarme las herramientas e instalaciones para poder elaborar y desarrollar el proyecto de tesis.

A la **M. en F. Ernestina Hernández García**, por darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo, por la asesoría en la realización del presente trabajo y por toda la paciencia y confianza otorgada en los largos días de trabajo. Gracias.

Al **M. en C. David Calderón Guzmán**, por la ayuda brindada en facilitar equipos, información y reactivos de trabajo, gracias por la orientación y los conocimientos obsequiados.

A los **miembros del jurado**, por sus valiosas aportaciones a la presente tesis, las cuales aportaron grandes conocimientos los cuales mejoraron enormemente el contenido de esta.

A mis Padres, Moisés y Delia, de quienes nunca me faltó el amor incondicional que solo un padre puede dar, gracias por los consejos que me dieron, por los regaños por las tiernas palabras, no tengo como poderles pagar todo lo que han hecho por mí.

Papá te estoy eternamente agradecido por ser un ejemplo para mí por guiarme cuando lo necesitaba y porque sobre todo nunca me faltó el amor y apoyo de tu parte. Mamá no tengo palabras que expresen la enorme gratitud que siento por ti por todo el amor y ternura que me has dado, este triunfo que hoy comparto es para ustedes. Gracias por ser un ejemplo a seguir.

A mis hermanos Jair y Saadi, a quienes les doy las gracias por enseñarme lo hermoso que es tener hermanos, porque con ustedes he tenido la máxima experiencia de conocerlos de experimentar todas esas vivencias que nos han dejado marcados. Los amo y siempre están en mi corazón.

A ti Joss y a la pequeña Larisa, un día entraron de repente a mi vida y la cambiaron radicalmente.

A toda mi familia la cual tiene un lugar especial en mi corazón, muchas gracias por todo el apoyo, amor y confianza depositadas en mí, abuelos, tíos y primos los quiero y siempre los llevo en mi mente.

A mis amigos de la facultad, Bianca, Luvia, Román, Ángel, Mar y Nancy, porque ustedes hicieron que los años se sintieran como días, que las clases imposibles fueran una lección tan sencilla de aprender, por todas las experiencias vividas, por las fiestas los exámenes y por todas aquellas acciones que pasamos juntos que hicieron especial mi estancia por esa hermosa facultad.

A mis amigos del GCH por darme la mejor etapa de mi vida, por que se que no hubiera sido lo que fue sin su presencia, David, Diego, Mayra, Eduardo, Jacky Oscar y Ariadna, por ser como mis hermanos a los cuales tengo aun el gusto y honor de estar acumulando sin fin de experiencias

A todos ustedes que dejaron una huella en mí, estoy eternamente agradecido este triunfo es para ustedes.

Gracias

Introducción	7
Objetivos	10
Hipótesis	12
1. Generalidades	14
1.1. Antecedentes	15
1.2. Definiciones	19
1.2.1. Diuréticos	19
1.2.2. Clasificación de diuréticos	20
1.2.3. Farmacología	21
1.2.3.1. Diuréticos de Asa	21
1.2.3. Estabilidad	24
1.2.5. Farmacodinamia	24
1.2.6. Farmacocinética	25
1.2.7. Interacciones Farmacológicas	25
1.2.8. Efectos Adversos	26
1.2.9. Usos Terapéuticos	26
1.2.10. Dosificación usual	26
1.3. Formulaciones Líquidas orales	27
1.3.1. Solubilidad mediante uso de cosolventes	30
1.3.2. Solubilidad por formación de micelas	34
1.3.3. Empleo de polímeros	36
1.3.4. Estabilidad de las soluciones	38
1.3.5. Excipientes y aditivos	38
1.3.5.1. Sacarosa	39
1.3.5.2. Glucosa líquida	39
1.2.5.3. Sacarina	39

1.3.5.4. Aspartame	40
1.3.5.5. Fructosa	41
1.3.6. Agentes colorantes y saborizantes	43
1.3.7. Conservadores	44
1.3.8. Antioxidantes	47
1.3.9. Métodos de preparación	48
2. Metodología	51
2.1. Revisión bibliográfica	53
2.2. Preformulación	53
2.2.1. Caracterización del principio activo	53
2.2.2. Descripción del principio activo	53
2.2.3. Punto de fusión	55
2.2.5. Identificación del principio activo	55
2.2.6. Solubilidad del principio activo	56
2.3. Degradación del principio activo	57
2.4. Elección del tensoactivo	58
2.4.1. Formulaciones empleando aceite de castor polioxil Hidrogenado 40 para solubilizar a la furosemida	60
2.4.2. Formulaciones empleando al poloxamero 188 como agente tensoactivo	62
2.4.3. Formulación 6 empleando una mezcla de aceite de castor Polioxil hidrogenado 40 (3.75 % m/v) y poloxamero 188 (5.0 % m/v)	65
2.5. Incremento de la viscosidad utilizando polímeros	68
2.6. Elección del edulcorante	70
2.7. Elección del colorante y saborizante	72
2.8. Elección del método de control de pH	75

2.9 Formulación	79
2.9.1. Especificaciones	79
2.9.2. Escalamiento	81
2.9.3. Estabilidad de la formulación	84
3. Resultados	86
3.1. Preformulación	87
3.1.1. Tamaño de partícula	88
3.1.2. Solubilidad del principio activo	88
3.1.3. Degradación del principio activo	90
3.1.4. Elección del tensoactivo	91
3.1.5. Incremento de la viscosidad utilizando polímeros	93
3.1.6. Elección del edulcorante	93
3.1.7. Elección del colorante y saborizante	95
3.1.8. Elección del método de control de pH	96
3.2. Formulación	97
4. Análisis de resultados	98
4.1. Caracterización del principio activo	99
4.1.1. Descripción del principio activo	99
4.1.2. Tamaño de partícula	99
4.1.3. Punto de fusión	99
4.1.4. Identificación del principio activo	100
4.1.5. Solubilidad del principio activo	100
4.1.6. Degradación del principio activo	102
4.1.7. Elección del tensoactivo	103
4.1.8. Aumento de la viscosidad	105
4.1.9. Elección del edulcorante	105
4.1.10. Elección del colorante y saborizante	106

4.1.11. Efecto del control de pH	107
4.2. Formulación	109
5. Conclusiones	111
6. Bibliografía	113

Introducción

Introducción

La farmacia hospitalaria es la especialidad que tiene como objetivo el uso racional, apropiado y seguro de los medicamentos dentro del hospital, dando soporte a todas las tareas asistenciales del mismo, mediante las funciones de: información, selección, adquisición, control, preparación y dispensación de los medicamentos para los pacientes internos y ambulatorios.

En México, la farmacia hospitalaria carece de muchos recursos; uno de los principales es la falta de dosis pediátricas de algunos medicamentos, requiriéndose de la preparación de dosis individualizadas especialmente para este tipo de pacientes, tomando en cuenta el peso, talla y edad del paciente pediátrico que da como respuesta la alteración de las formas farmacéuticas que se encuentran actualmente en el mercado. Resulta claro que para llevar a cabo esta actividad, se debe de contar con el equipo adecuado y el personal capacitado, puesto que no se puede garantizar una dosificación correcta al fraccionar y/o alterar las características de una forma farmacéutica comercial.

Con base en lo anterior, se han realizado estudios de farmacoepidemiología en varios hospitales de tercer nivel de atención de la Ciudad de México, con el objetivo de identificar los medicamentos que tienen una mayor frecuencia de fragmentación y preparación de mini dosis; detectando que la furosemida pertenece a este grupo y observando que las dosis empleadas están entre 0.1 a 5.0 mg/mL. Tomando en cuenta estas premisas, se propone el desarrollo de una solución oral de furosemida con sabor a uva, cuya concentración será de 1.0 mg/mL.

Al desarrollar este tipo de presentación, se resolverá el problema actual y se pondrá en evidencia que es posible fabricar medicamentos para uso en pediátrico. Otras de las ventajas más importantes que se tendrá con esta presentación es una mayor aceptación del paciente al medicamento, se permitirá una administración práctica que facilite la ingestión, y se enmascarará el sabor desagradable del fármaco, factor muy importante a considerar en este tipo de pacientes.

Además, desde el punto de vista técnico se le dará mayor estabilidad al fármaco, se reducirá el riesgo de una mala dosificación, así como, la presencia de efectos secundarios debidos a la inexactitud de la dosis. Se reducirán los costos en los

hospitales, dado que se evitará el desperdicio de medicamentos al no requerirse la alteración de la presentación original y se podrá abarcar el rango de dosis que demanda esta población.

Es necesario realizar los estudios de preformulación, con los cuales se determinarán la proporción de agentes solubilizantes, estabilizadores, antioxidantes y saborizantes; también con estas pruebas se deberá determinar las condiciones específicas para mantener al fármaco estable y evitar su degradación. Posterior a esto, se optimizará la formulación propuesta para lograr la aceptación del paciente, reducir costos de producción y determinar la mejor forma de almacenamiento. Una vez determinados estos factores, se someterá la formulación a una prueba presuntiva de estabilidad, la cual consistirá en almacenar el producto terminado a condiciones extremas de temperatura por un tiempo determinado, donde se evaluará la estabilidad física; es decir, que el producto desarrollado mantenga sus características físicas u organolépticas, además se evaluará la existencia de alguna interacción con el empaque primario.

Con este trabajo se demuestra la importancia de contar con medicamentos especialmente diseñados para los pacientes pediátricos; ya que estos productos presentarán ventajas que beneficiarán además a las instituciones hospitalarias.

Objetivos

Objetivos.

Objetivo General

- Desarrollar una solución oral pediátrica de furosemida, mediante el uso de agentes solubilizantes y cosolventes, para mejorar la solubilidad del principio activo y obtener un medicamento estable.

Objetivos Particulares.

- Solubilizar la furosemida en un medio acuoso mediante la combinación de agentes solubilizantes y cosolventes para lograr estabilidad del principio activo.
- Seleccionar el agente tensoactivo (solubilizante) que sea capaz de solubilizar al fármaco a concentraciones menores de 1.0 % p/v y que garantice la seguridad en el uso en pacientes pediátricos mediante pruebas de preformulación.
- Seleccionar de entre diferentes cosolventes mediante pruebas de solubilidad, aquel que posea la capacidad de solubilizar a la furosemida y a los excipientes empleados en la formulación, a una baja concentración y con una toxicidad nula; para incrementar la solubilidad de la furosemida en un medio líquido.
- Desarrollar una formulación con furosemida que sea estable a diferentes condiciones de temperatura, con características organolépticas aceptables, para el tratamiento de los pacientes pediátricos y con una toxicidad nula; mediante el uso de antioxidantes, colorantes, saborizantes y conservadores en la proporción adecuada.

Hipótesis

Hipótesis.

Si se emplea una mezcla de agentes tensoactivos (solubilizantes), disolvente y cosolventes, y además simultáneamente se utilizan antioxidantes, colorantes, saborizantes, conservadores; entonces se obtendrá una solución oral de furosemida estable y con características organolépticas aceptables.

1. Generalidades

1. GENERALIDADES.

1.1. Antecedentes.

En la actualidad la falta de presentaciones de fármacos para uso pediátrico, ocasiona que en muchos hospitales de México se realicen preparaciones de dosis individualizadas mediante la alteración de las presentaciones para adulto que existen en el mercado, tomando en cuenta la talla, peso y edad del paciente. Es la Farmacia Hospitalaria la que realiza esta práctica, la cual se define como la especialidad que tiene como objetivo el uso racional, apropiado y seguro de los medicamentos dentro del hospital, dando soporte a todas las tareas asistenciales del mismo, mediante las funciones de: información, selección, adquisición, control, preparación y dispensación de los medicamentos para los pacientes internos y ambulatorios.¹

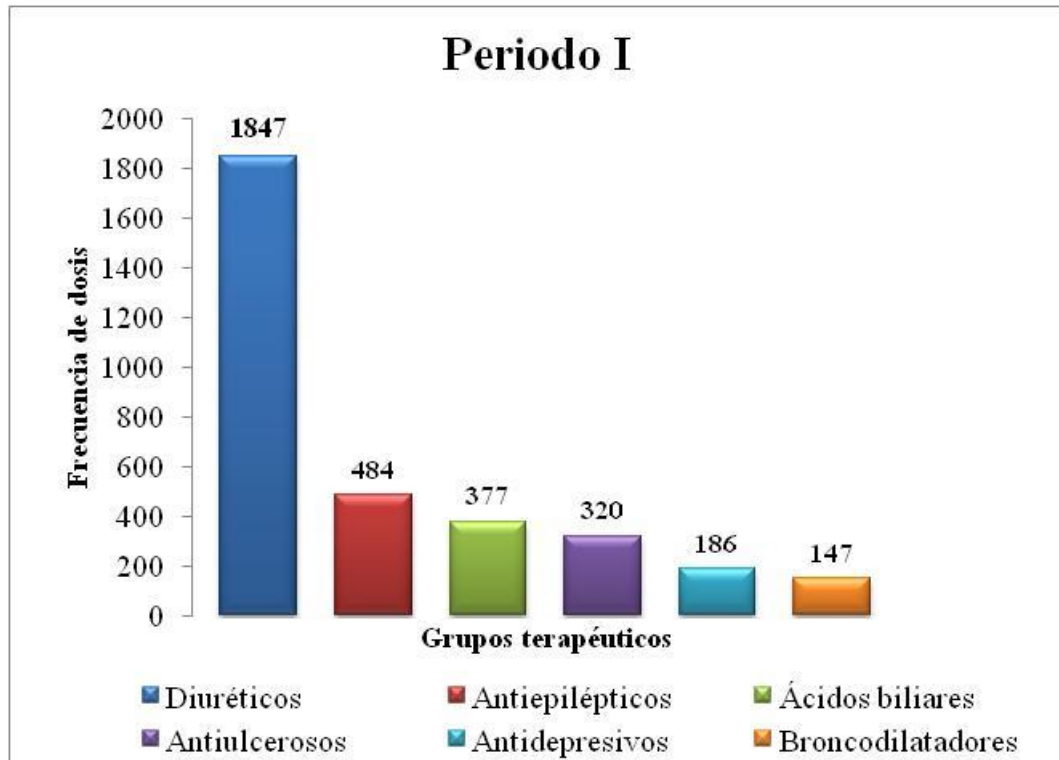
Esta práctica es deficiente en la mayoría de los Hospitales de México, ya que para realizar la alteración de un medicamento es necesario contar con el equipo adecuado, el personal debe de estar capacitado y sus métodos validados, ya que sin esto no se podrá asegurar que la dosis que se está administrando al paciente pediátrico es la adecuada para la enfermedad.

Adicional a esto, el Reglamento de Insumos para la Salud, en su Artículo 10, menciona que los fabricantes de medicamentos deberán analizar, identificar, almacenar, manejar y controlar los fármacos y aditivos que se utilicen, a fin de asegurar que cumplen con las condiciones sanitarias de identidad, pureza, seguridad, calidad, estabilidad, esterilidad y, cuando proceda, apirogenicidad, y que estén sin alteración, adulteración o contaminación. Por lo tanto, al alterar un medicamento no se puede garantizar las condiciones antes mencionadas y asegurar que la dosis sea la adecuada. Para realizar modificaciones a una forma farmacéutica el equipo debe de ser adecuado y el personal tendrá que estar capacitado.²

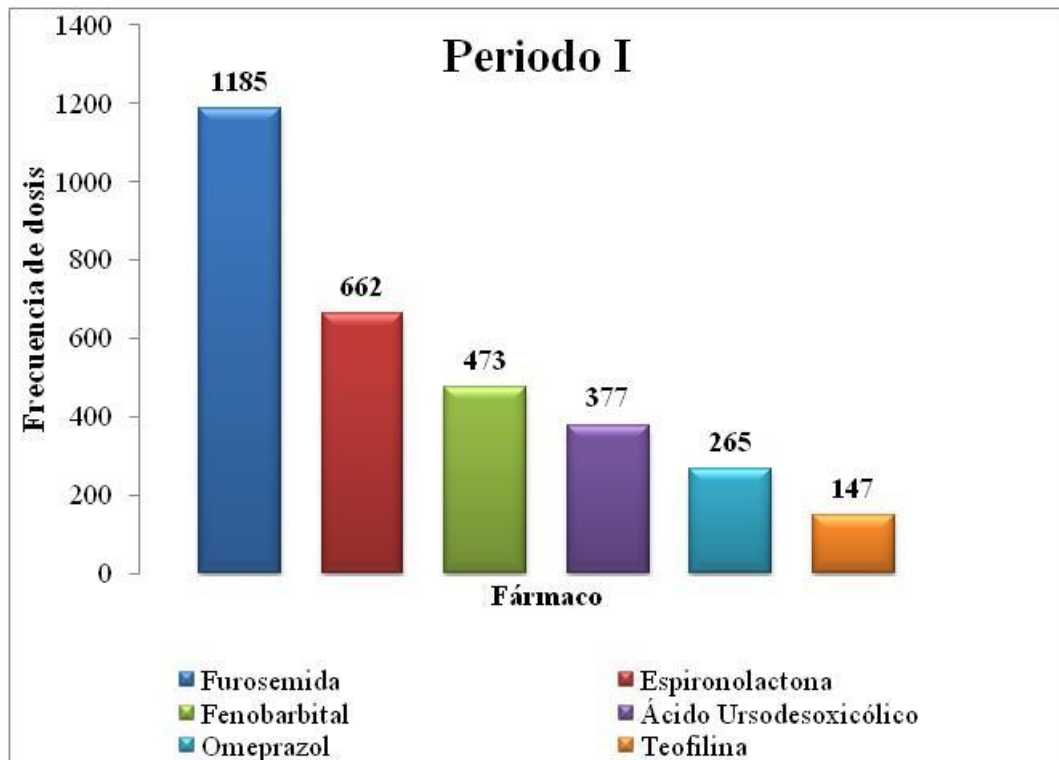
A partir de los datos obtenidos del estudio previo¹ se obtuvieron la frecuencia de dosis individualizadas de los fármacos administrados a pacientes pediátricos, los cuales se registraron en las bitácoras del área de Farmacia Hospitalaria de un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México, durante dos periodos de estudio: Periodo I (14 meses): de septiembre de 2002 a noviembre de 2003; Periodo II (10 meses): de febrero

1. Generalidades

de 2006 a diciembre de 2006. Se determinaron los patrones de prescripción y consumo de medicamentos, el número de pacientes que se atendieron, las dosis con mayor número de administraciones y los grupos terapéuticos mas utilizados; encontrando a la furosemida como uno de los principales fármacos con mayor demanda y con un margen amplio de dosificación.



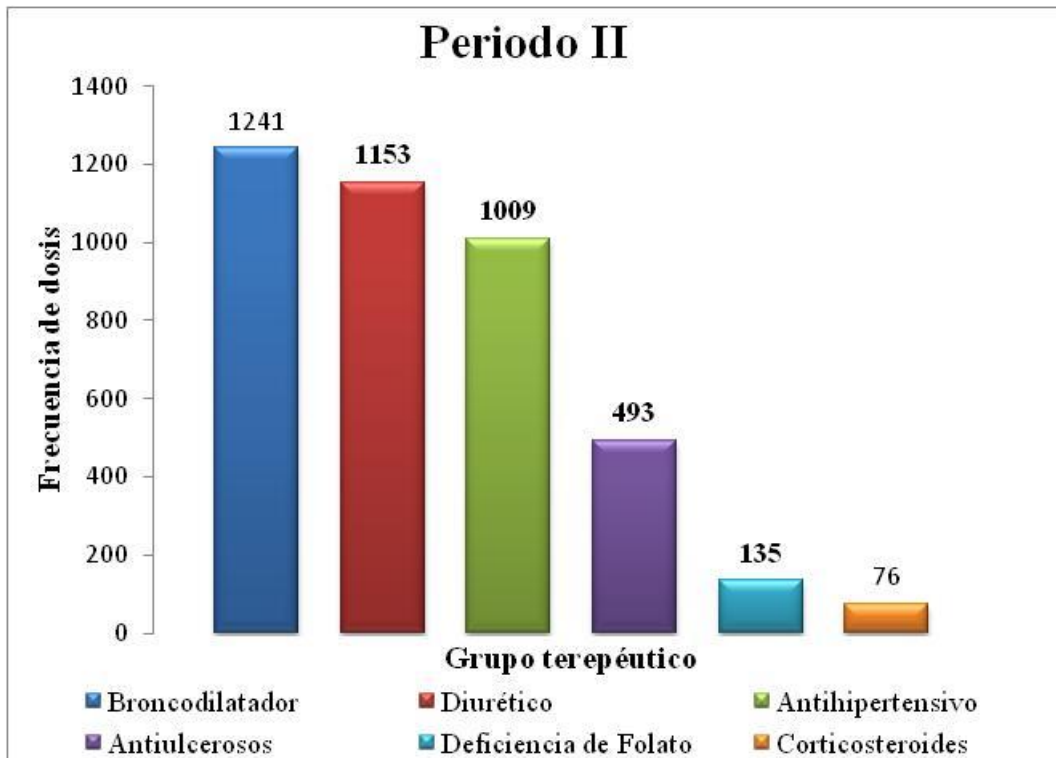
Gráfica 1. Frecuencia de dosis por grupo terapéutico presentadas en el periodo I de septiembre de 2002 a noviembre de 2003.¹



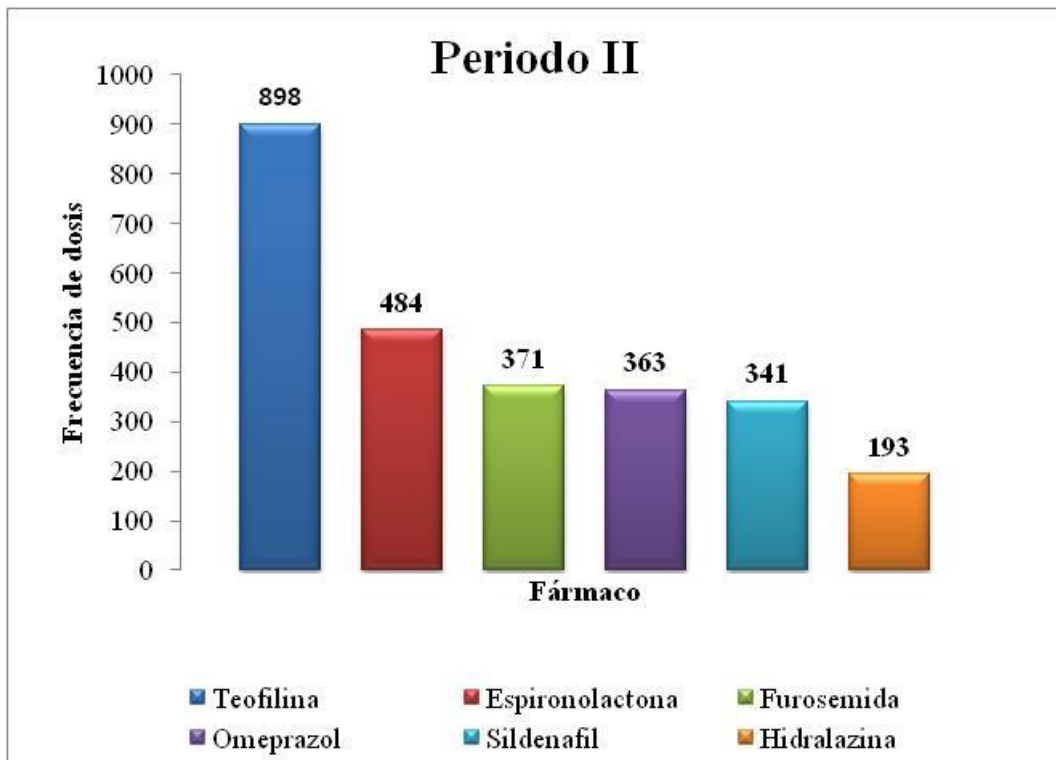
Gráfica 2. Fármacos de mayor prescripción y consumo en el periodo I.¹

De acuerdo a los datos obtenidos; el grupo terapéutico con mayor frecuencia de dosis aplicadas fue los diuréticos con 1847 tomas de 4058, lo que nos representa un 45.51%; dentro de este tipo de medicamentos se detecto que la furosemida posee la mayor cantidad de dosis administradas con un total de 1185 tomas.

Esto nos indica la importancia de contar con medicamentos que cubran las necesidades de los pacientes y hospitales, los cuales se tienen que adaptar a los pacientes a quienes van dirigidos y no al revés.



Gráfica 3. Frecuencia de dosis por grupo terapéutico durante el segundo periodo (10 meses) de febrero de 2006 a diciembre 2006.¹



Gráfica 4. Fármacos de mayor prescripción y consumo en el periodo II.¹

Para el segundo periodo de estudio, la tendencia cambia ligeramente encontrando en segundo lugar a los diuréticos con 1153 dosis y representando en tercer lugar a este grupo terapéutico tenemos a la furosemida con 371 tomas administradas.

Gracias a estos dos estudios nos permitió observar la tendencia de los medicamentos con mayores prescripciones, las dosis empleadas y la frecuencia. De estos datos se escogió a la furosemida por ser uno de los fármacos con mayor demanda para la preparación de mini dosis a partir de formas farmacéuticas comerciales.

1.2. Definiciones

1.2.1. Diuréticos

Los diuréticos son fármacos que alteran la función renal, son útiles en las enfermedades en las cuales la composición y el volumen de los líquidos corporales son anormales. Un diurético constituye un grupo indispensable de medicamentos terapéuticos que se usan para ajustar el volumen o la composición, o ambos, de los líquidos corporales en diversas situaciones clínicas; entre ellas, hipertensión, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, insuficiencia renal aguda y crónica, así como, síndrome nefrótico y cirrosis; es cualquier sustancia que produce un aumento del volumen urinario.¹

Actualmente los diuréticos actúan en ciertos sitios a lo largo de la nefrona interfiriendo en las vías de reabsorción de sodio. Por tanto la natriuresis (denota un aumento en la excreción de sodio) y la diuresis (significa un aumento en el volumen de orina).⁵

En nuestros días se clasifican a los fármacos diuréticos de acuerdo con su estructura química y su mecanismo de acción el cual tiene un valor limitado para la comprensión de su acción en el riñón.⁶

1. Generalidades

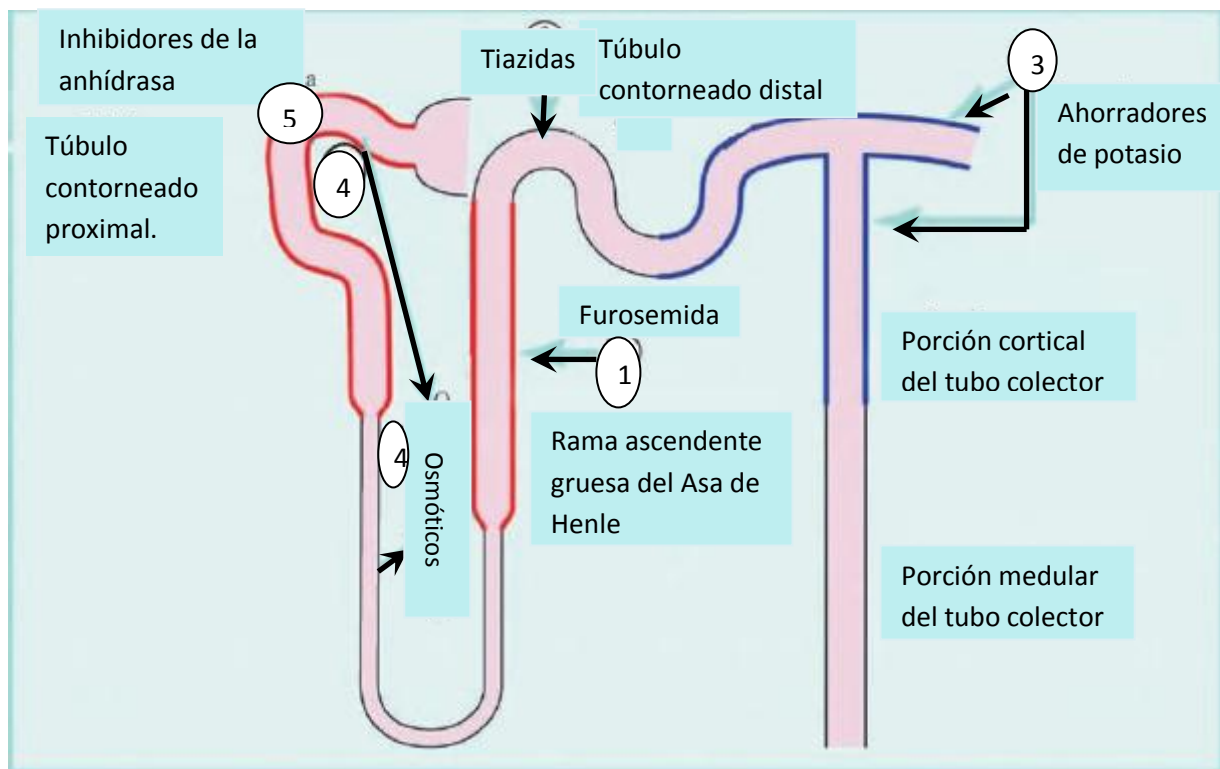


Figura 1. Sitios de acción de los diuréticos

1.2.2. Clasificación de Diuréticos

Los fármacos diuréticos se pueden clasificar de acuerdo a su mecanismo de acción farmacológica y se describe a continuación:

Grupo	Fármaco	Mecanismo de Acción
Tiazidas	Clorotiamida Hidroclorotiazida Clortalidona Indapamida Metolazona Bendroflumetiazida	Inhiben la reabsorción de sodio y cloruro (Na^+ y Cl^-) en el túbulo contorneado distal.
Diuréticos de Asa	Furosemida Ácido Etacrínico Bumetamida	Inhibición de la reabsorción de sodio, potasio y cloruro (Na^+ , K^+ y Cl^-) en la rama ascendente del Asa de Henle.
Ahorradores de Potasio	Espironolactona Triametereno Amilorida	Bloquean la captación de sodio (Na^+) hacia la célula de túbulos colectores.
Inhibidores de Anhidrasa carbónica	Acetazolamida Dorzalamida	Inhibición de anhidrasa carbónica en túbulos proximales.
Diuréticos Osmóticos	Manitol Glicerol	Acción osmótica, actúan en el túbulo proximal y en el Asa de Henle.

Tabla 1 Clasificación de fármacos diuréticos. ^{4,8}

1. Generalidades

Para el caso de nuestro estudio nos enfocaremos a los Diuréticos de Asa, puesto que es en esta clasificación donde se encuentra el principio activo que se va a utilizar para el desarrollo de la formulación.

1.2.3. Farmacología

1.2.3.1. Diuréticos de Asa.

Dos fármacos prototipo de este grupo son la furosemida y el ácido etacrínico, son derivados de la sulfonamida, tiene un grupo carboxilo con una fracción sulfamilo en la posición meta (carbono número 5), en el carbono 4 hay una sustitución halogenuro o fenoxi, hay un grupo amino sustituido en el carbono 2 o 3 (ver figura 3, pág. 17).⁹

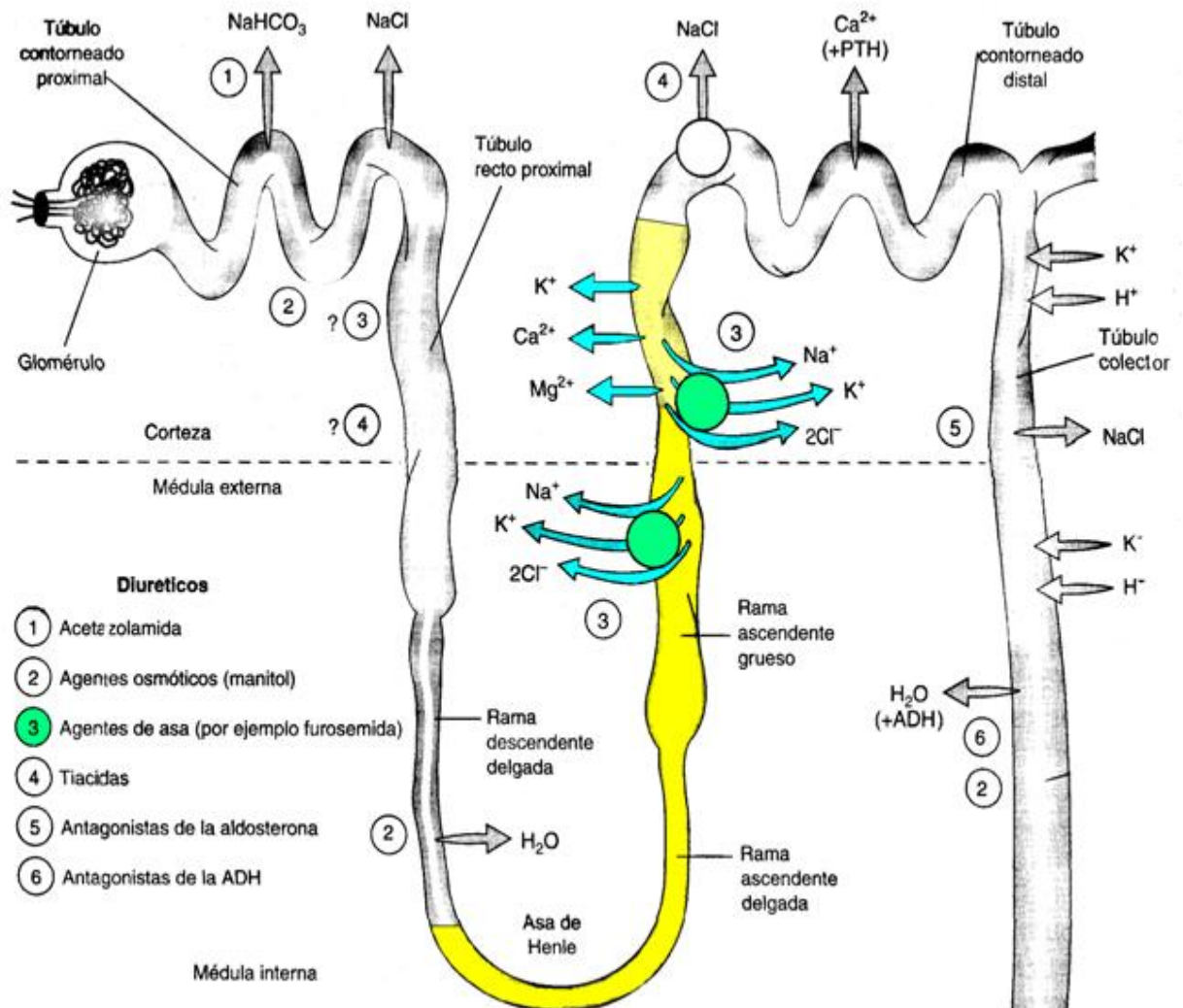
Inhiben el transporte de sodio, potasio y cloro, y reducen la diferencia de potencial positiva en la luz tubular del Asa de Henle (ahí es donde bloquean ese movimiento de iones).

Para comprender el mecanismo de acción de este tipo de diuréticos es necesario recordar las características del Asa de Henle:

- Rama delgada del Asa de Henle: no participa en la resorción activa de sal, pero contribuye a la resorción de agua (es permeable al agua). El agua es extraída de la rama descendente delgada del asa de Henle por fuerzas osmóticas generadas en el intersticio medular hipertónico. Como sucede en el túbulo proximal, los solutos no permeantes como manitol o glucosa presentes en la luz se opondrán a la extracción de agua y aumentarán la entrega de ésta a sitios más distales. Así, la rama delgada es un sitio adicional de acción para los diuréticos osmóticos.
- Rama ascendente gruesa del Asa de Henle: reabsorbe de forma activa NaCl de la luz (alrededor del 35% del Na⁺ filtrado) pero a diferencia del túbulo proximal y la rama delgada, es un extremo impermeable al agua. Por tanto, la resorción de sal en la rama ascendente gruesa diluye el líquido tubular, lo cual es la causa de su designación como "segmento diluyente". Las porciones medulares de esta rama contribuyen a la hipertonicidad medular y, por ello, también desempeñan un papel importante en la concentración de la orina. La rama ascendente gruesa del Asa de Henle posee en su membrana luminal, un sistema de transporte de NaCl, que es un cotransportador de Na⁺/K⁺/2Cl⁻. Este es bloqueado selectivamente por diuréticos conocidos como diuréticos de Asa.

1. Generalidades

El transportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ es en sí eléctricamente neutro (se cotransportan dos cationes y dos aniones), la acción del transportador conduce a la acumulación de un exceso de K^+ dentro de la célula, ya que la Na^+/K^+ ATPasa también está bombeando K^+ al interior de la célula desde el intersticio (lado basolateral). Esto da por resultado la disfunción retrógrada de K^+ al interior de la luz tubular, que causa el desarrollo de un potencial eléctrico positivo en la luz. Este potencial eléctrico proporciona la fuerza impulsora para la resorción de los cationes divalentes $-\text{Mg}^{2+}$ y Ca^{2+} - a través de la vía paracelular (entre células). Por tanto, la inhibición del transporte de sal en la rama ascendente gruesa, por diuréticos de asa, ocasiona un incremento en la excreción urinaria de estos cationes divalentes Mg^{2+} y Ca^{2+} además de NaCl (Ver figura 2).



Sistemas de transporte tubular y sitios de acción de los diuréticos.

Figura 2. Esquema de acción de los diuréticos de Asa (furosemida).

1. Generalidades

El ácido etacrínico contiene una doble unión activada unida a una fracción que contiene un grupo de ácido carboxílico, la bumetanida se relaciona estructuralmente con la Furosemida que es un fármaco de un grupo de derivados del ácido antranílico (Ver figura 3 y cuadro 1).¹⁰

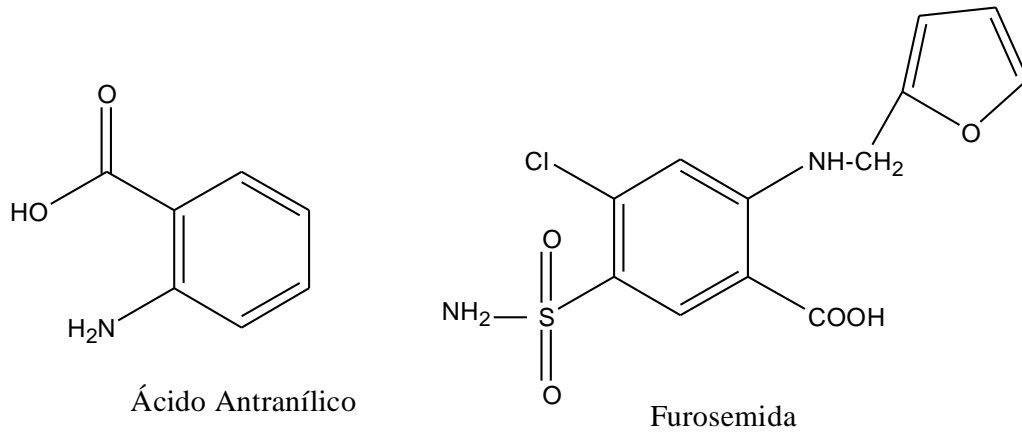


Figura 3 Relación estructural del ácido antranílico y furosemida.

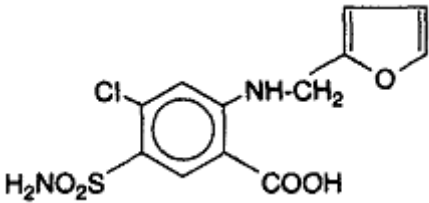
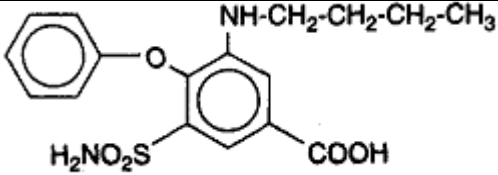
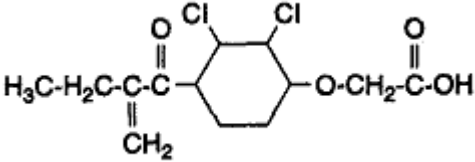
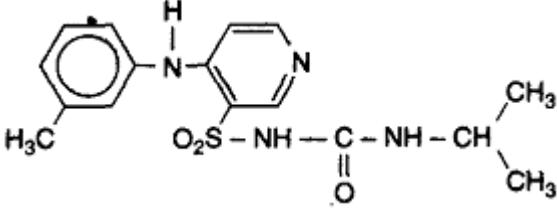
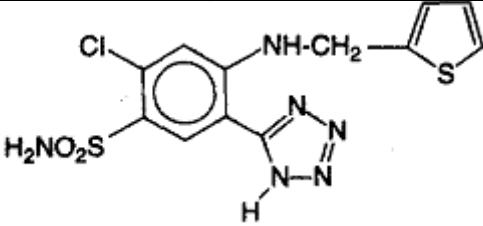
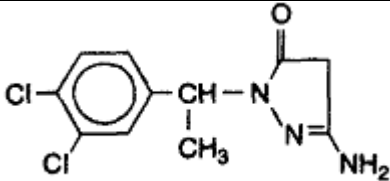
 <p>Furosemida</p>	 <p>Bumetanida</p>
 <p>Ácido Etacrínico</p>	 <p>Torsemida</p>
 <p>Azosemida*</p>	 <p>Muzolimida*</p>

Tabla 2. Diuréticos de Asa.⁴

1. Generalidades

1.2.4. Estabilidad.

El término estabilidad abarca tres aspectos: físico, químico y biofarmacéutico. El primero está relacionado con la alteración en los excipientes afectando así la estética de la formulación provocando rechazo por parte del usuario; el segundo se relaciona con la alteración tanto de principios activos como de los excipientes dando lugar a una disminución de la eficacia terapéutica, así como, a la aparición de productos de degradación potencialmente tóxicos, por último el aspecto biofarmacéutico produce modificación en la biodisponibilidad del fármaco originándose desde la pérdida de eficacia hasta la aparición de efectos tóxicos.¹³

La furosemida inyectable debe almacenarse a temperatura ambiente controlada y protegerse de la luz; la exposición a ésta última puede cambiar su color; no usar soluciones de furosemida si tiene un color amarillo. La refrigeración puede producir precipitación o cristalización; sin embargo, es posible solubilizarla de nuevo a temperatura ambiente o por calentamiento sin afectar su estabilidad; las soluciones de furosemida son inestables en medios ácidos, pero muy estables en los básicos; la solución para infusión mezclada con soluciones salinas normal o glucosada al 5% es estable por 24 hrs a temperatura ambiente.

1.2.5. Farmacodinamia.

Mecanismo de Acción. Estos agentes actúan en la rama ascendente gruesa del Asa de Henle, por ese motivo son los diuréticos más efectivos. Este tipo de diuréticos consisten en un grupo de compuestos con una estructura química diferente pero similar en el mecanismo y en el sitio de acción. Inhiben la resorción del cloruro de sodio en el sitio de alta capacidad en la rama ascendente de Henle, los solutos y el agua que no pueden ser reabsorbidos allí, pasan hacia el túbulo distal. En ese túbulo hay una capacidad limitada de reabsorción de sodio, que no puede compensar el efecto inhibitorio sobre la resorción del cloruro de sodio en la rama ascendente del Asa de Henle.⁹ Los diuréticos de Asa producen una diuresis dependiente de la dosis, que se caracteriza por el aumento de la excreción de agua, sodio, cloro, potasio, calcio y magnesio. Hay un lavado de la médula renal con disminución de la hipertonicidad de las zonas internas de los riñones. La mayor excreción de potasio, que puede llevar a la hipopotasemia, se debe en su mayor parte al aumento de la tasa de flujo del volumen a través del túbulo distal y al aumento del aporte de sodio al sitio de intercambio de sodio y

1. Generalidades

potasio en el túbulo distal.⁴ Los efectos de la furosemida por vía oral se presentan entre los 30 y 60 min, por vía intravenosa a los 5 min, vía intramuscular a los 30 min. Tiene un efecto máximo: por vía oral 1 entre 2 hrs, por vía intravenosa de 6 a 8 hrs y vía intramuscular de 2 hrs. (Ver figura 2).

1.2.6. Farmacocinética.

Los diuréticos de Asa tienen un amplio espectro de dosis y mantienen su potencial en el caso de función renal alterada. Todos los diuréticos de Asa son rápidamente absorbidos por el aparato gastrointestinal, alcanzan las concentraciones pico en 0.5 a 2 hrs, su vida media es aproximadamente de 1 a 2 hrs y su acción en 30 a 90 min. Se eliminan rápidamente por orina el 66%, por secreción tubular y por filtración glomerular⁹. La vida media depende del funcionamiento renal, dado que algunos medicamentos actúan en el lado luminal del túbulo. Se unen ampliamente a proteínas plasmáticas y tienen una fuerte afinidad por el sistema transportador excretor de ácidos orgánicos. La liberación de estos fármacos hacia los túbulos por filtración está limitada y esto explica su vida media relativamente corta.⁸ La furosemida tiene una absorción del 65% en pacientes con función renal normal; y disminuye a 45% en enfermos con insuficiencia renal. Se une a proteínas en un 98% y tiene una función renal de 9 hrs. La eliminación del 50% de la dosis oral y 80% de la vía intravenosa se excreta sin modificar en la orina en el transcurso de 24 hrs; el resto se elimina por otras vías no renales que incluye metabolismo hepático y excreción del fármaco sin cambios en las heces; tiene un volumen de distribución de 7.7 L/h/70 Kg.

1.2.7. Interacciones Farmacológicas.

Debido al potencial de ototoxicidad, no deben coadministrarse con los diuréticos de Asa fármacos con potencial similar, como los antibióticos aminoglucósidos. Estos ácidos orgánicos se unen en forma significativa a la albúmina plasmática y pueden competir por la unión con las proteínas con fármacos como la warfarina o similar y el clofibrato. También se ha observado una mayor neurotoxicidad de la cefaloridina con la furosemida y se aconseja el uso prudente de la cefalosporinas. Con antiinflamatorios no esteroides (AINES) producen una reducción de la respuesta diurética.⁹

1. Generalidades

1.2.8. Efectos Adversos.

El principal efecto tóxico de los diuréticos de asa es el desequilibrio hidroelectrolítico y trastornos metabólicos debido a diuresis excesiva. La pérdida de electrolitos y la contracción del volumen pueden llevar a problemas como hipovolemia, hiponatremia, hipopotasemia, hiperuricemia hiperglucemia.⁹ La ototoxicidad inducida puede deberse a la alteración de la composición electrolítica en el oído interno, se manifiesta como tinitus, alteración de la audición, sordera, vértigo. Otros efectos adversos incluyen exantemas cutáneos, fotosensibilidad, parestesias, depresión de médula ósea y alteraciones gastrointestinales. En la hipercalcemia sintomática los diuréticos de Asa pueden disminuir la concentración plasmática de calcio al aumentar la excreción renal del mismo.⁴

1.2.9. Usos Terapéuticos.

Los diuréticos de Asa comúnmente se utilizan en el tratamiento de edema de origen cardíaco, hepático o renal, también se utilizan para tratar insuficiencia cardíaca congestiva crónica, en el tratamiento de la hipertensión, en hipercalcemia severa. Cuando se emplea furosemida para una crisis hipercalcémica, es necesario reponer las grandes pérdidas urinarias de otros electrolitos, en particular sodio y cloro. Debido a su potencia, algunas veces es útil en los estadios iniciales de la insuficiencia renal.¹¹

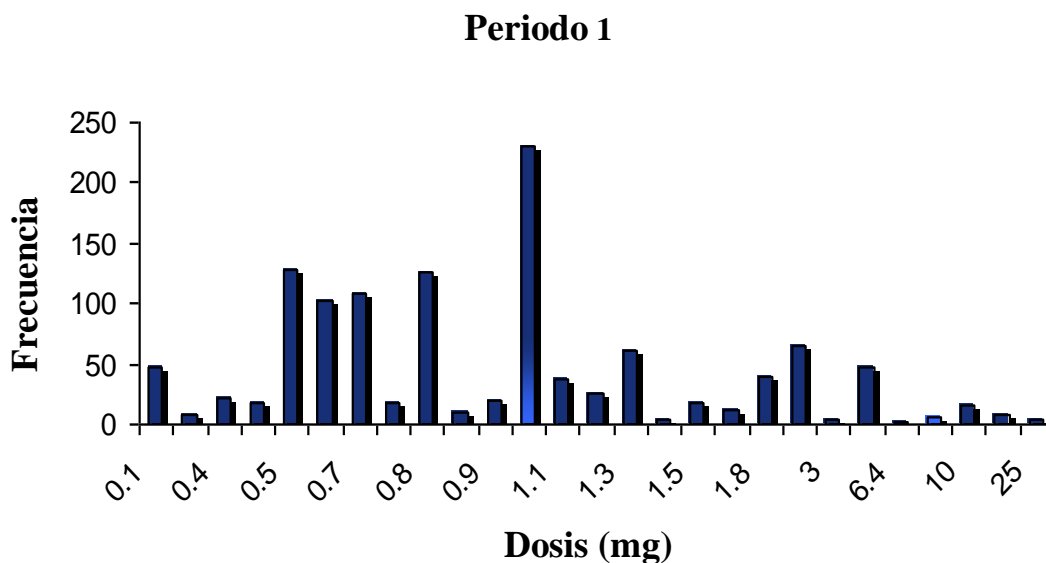
La furosemida o ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino] se clasifica en base a su categoría terapéutica como agente antihipertensivo y como diurético de Asa; se caracteriza por ser un polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillo con un peso molecular de 330.75; compuesto de un 43.58% C, 3.35% H, 8.47% N, 24.19% O y 9.96% S; tiene un punto de fusión de 206 °C y su longitud máxima de absorción en UV al 95% en etanol es de: 288, 276, 336 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 945, 588, 144); en NaOH 0.1 N es de: 226, 273, 336 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 1147, 557, 133). Presenta incompatibilidades con gluconato de calcio, ácido ascórbico, tetraciclina, urea y con la epinefrina.¹²

1.2.10. Dosificación usual.

En pacientes recién nacidos y/o prematuros, la biodisponibilidad por vía oral es deficiente, se han utilizado dosis de 1-4 mg/Kg/dosis, una o dos veces al día. Por vía intramuscular o intravenosa se utilizan dosis de 1-2 mg/Kg/dosis administrados cada 12-24 h.

1. Generalidades

En lactantes y niños se utilizan dosis de 2 mg/Kg una vez al día; si hay respuesta puede aumentarse de 1-2 mg/Kg/dosis cada 6-8 hrs; no exceder 6 mg/Kg/dosis. En la mayoría de los casos no es necesario sobrepasar las dosis individuales de 4mg/Kg o una frecuencia de dosificación de 1 o 2 veces al día. Por vía intramuscular y/o intravenosa se utilizan dosis de 1-2 mg/kg/dosis cada 6-12 hrs. Cuando se administre por vía oral debería hacerse junto con alimento o leche para disminuir las molestias gastrointestinales.¹⁵



Gráfica 5. Dosis de furosemida utilizadas durante el periodo I.¹

De igual forma el estudio mostro las dosis empleadas durante el primer periodo y la frecuencia de las mismas (Gráfica 5). Es evidente que la dosis con mayor frecuencia es de 1.1 mg; por tal motivo y observando los rangos de dosis, se decide que la formulación deberá tener una concentración de 1 mg de Furosemida/ mL de solución.

1.3. Formulaciones liquidas orales.

Hay que recordar que la característica principal de una solución es que el principio activo se encuentre en solución, para lograr esto se sabe que la Furosemida es soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos, dimetilformamida y acetona, poco soluble en alcohol, ligeramente soluble en éter dietílico, casi insoluble en agua y cloroformo.

Siempre que se menciona la solubilidad debe entenderse que es el grado de disolución de un polvo dentro de 30 min en un disolvente a la temperatura de 25°C con

1. Generalidades

agitación vigorosa durante 30s a intervalos de 5 min. Esta propiedad se expresa con los siguientes términos.

Términos	Partes de disolvente en volumen requeridos para 1 parte de soluto.
Muy soluble.	Menos de una parte.
Fácilmente soluble.	De 1 a 10 partes.
Soluble.	De 11 a 30 partes.
Poco soluble.	De 31 a 100 partes.
Ligeramente soluble.	De 101 a 1 000 partes.
Muy ligeramente soluble.	De 1 001 a 10 000 partes.
Casi insoluble.	Más de 10 000 partes.

Tabla 3. Términos de expresión del grado de solubilidad.¹⁶

La solubilidad es la capacidad que posee una sustancia para disolverse en el interior de un líquido. Se suele expresar de diversas formas: porcentaje p/v (gramos de soluto que se disolverán en 100 mL de disolvente) o indicando el número de partes de disolvente (en volumen) necesarias para disolver una parte (en peso) del soluto. En cualquier caso, será una constante para un soluto y disolvente dados bajo las mismas condiciones de presión y temperatura.

Una solución es un preparado líquido donde la sustancia activa está disuelta en agua, es una mezcla homogénea donde su tamaño de partícula es menor a 1nm o se puede definir como moléculas del soluto dispersas entre las moléculas del solvente. Ésta se clasifica de acuerdo:

- Estado físico: sólido-sólido, sólido-líquido, sólido-gas, líquido-sólido, líquido-líquido, líquido-gas, gas-sólido, gas-líquido, gas-gas.
- Tipo de disolvente: acuosos y no acuosos.
- Uso: oftálmicos, orales, inyectables, etc.

Los dos aspectos importantes a considerar en la preparación de una solución son: la solubilidad del soluto y las características del disolvente en el cual se quiere disolver.

La velocidad de disolución: hace referencia a la mayor o menor rapidez con que se produce el fenómeno de disolución. No debe confundirse con la solubilidad. Puede expresarse mediante la ecuación de Noyes-Whitney:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DS}{h}(C_s - C_t)$$

Siendo D: coeficiente de difusión (proporcional a la temperatura e inversamente proporcional a la viscosidad), h: espesor de la capa de difusión (disminuye con la agitación); S: superficie de contacto sólido-líquido; C_s : concentración de saturación del soluto; y C_t : concentración de la solución en un tiempo t. Los factores que afectan a este parámetro son: temperatura, viscosidad, agitación, superficie de contacto sólido-líquido, concentración de saturación del soluto, concentración de la solución en un tiempo t, estructura cristalina y tipo de molécula, pH, tamaño de partícula y disolvente.

Las ventajas que se obtienen al desarrollar una forma farmacéutica de administración oral son: facilidad para ingerir, comparadas con las formas farmacéuticas sólidas (uso pediátrico y geriátrico), el fármaco ya esté disuelto disponible para la absorción (respuesta terapéutica más rápida), dosificación fácil y cómoda.

Los inconvenientes que se presentan con esta presentación son: transporte y almacenamiento más costoso, menor estabilidad química y biológica que las formas farmacéuticas sólidas.

Una solución oral se puede definir como una forma farmacéutica líquida de administración por esta vía, que contiene uno o más fármacos disueltos en un disolvente apropiado o en una mezcla de disolventes miscibles. Se debe considerar el empleo de recipientes resistentes a la luz cuando la degradación química fotolítica se convierta en un problema potencial de estabilidad.¹⁷

Puesto que se ha encontrado que la furosemida es poco soluble en agua, se utilizaron técnicas de solubilización, las cuales se definen como los procesos mediante los cuales la solubilidad aparente de una sustancia pobremente soluble en agua es incrementada.

Las técnicas de solubilización incluyen: la formación de una sal, diseño de un profármaco, formación de complejos, reducción del tamaño de partícula, adición de un cosolvente y el uso de agentes surfactantes (formación de micelas).

Método		Rango aproximado del incremento de la solubilidad
Cosolvencia.		1 – 1000 X
Formación de micelas.		1 – 50 X
Formación de sales.		1 – 1000 X
Formación de profármacos.	de	1 – 1000 X
Formación de complejos.	de	1 – 100 X

Tabla 4. Comparación de técnicas para solubilizar fármacos.¹⁸

Se observa que por medio de los métodos de cosolvencia, formación de sales, formación de profármacos se logra incrementar 1000 veces la disolución del principio activo, el incremento que se logra obtener mediante la formación de micelas es tan solo de 50 veces y a través de la formación de complejos el aumento que se alcanza es de 100 veces.

1.3.1 Solubilidad mediante uso de cosolventes.

Los cosolventes se definen como solventes orgánicos miscibles en agua que son usados en formulaciones líquidas con el fin de incrementar la solubilidad de sustancias poco solubles en la misma; mientras que el término cosolvencia se refiere a la técnica del uso de cosolventes.

La ventaja de utilizar esta técnica consiste en el incremento de la solubilidad, además su alta simplicidad. Sorbitol, glicerina, propilenglicol, y muchos polímeros de polietilenglicol son cosolventes altamente usados y aceptados en formulaciones líquidas. Conjuntamente son empleados para mejorar la solubilidad de compuestos volátiles, también son usados para impartir un sabor y olor al producto.

El propilenglicol (1,2-Dihydroxypropano; E1520; 2-hydroxypropanol; metilenglicol; metil glicol; propano-1,2-diol) es empleado como conservador con actividad antimicrobiana, desinfectante, humectante, agente plastificante, solvente, estabilizador de vitaminas y como cosolvente miscible en agua (ver tabla 4).

El propilenglicol es empleado como solvente, solvente de extracción y conservador en una variedad de formas farmacéuticas parenterales y no parenterales. Es mejor solvente que la glicerina y disuelve una gran variedad de materiales como corticosteroides,

1. Generalidades

fenoles, sulfas, barbitúricos, vitaminas (A y D), la mayoría de alcaloides, y muchos anestésicos locales.

El propilenglicol es usado en la industria cosmética y alimenticia como un acarreador en emulsiones, también se emplea como vehículo para saborizantes preferentemente que el etanol.

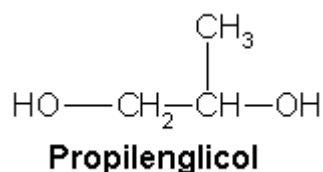
Usos	Forma Farmacéutica	Concentración (%)
Humectante	Tópica	≈15
Conservador	Soluciones, semisólidos	15–30
Solvente o cosolvente	Aerosol	10–30
	Soluciones orales	10–25
	Parenterales	10–60
	Tópicas	5–80

Tabla 5. Usos del propilenglicol en formas farmacéuticas y concentraciones.

El propilenglicol es un líquido claro, incoloro, viscoso e inodoro, ligeramente dulce. Es miscible con acetona, cloroformo, etanol (95%), glicerina, y agua, soluble una parte en 6 partes de éter, no es miscible con aceite mineral, pero disuelve algunos aceites esenciales.

Temperatura de Autoignición:	371 °C
Punto de ebullición.	188 °C
Densidad.	1.038 g/cm ³ a 20 °C
Índice de refracción.	$n_D^{20} = 1.4324$
Tensión superficial.	40.1 mN/m (40.1 dinas/cm) a 25 °C
Viscosidad.	58.1 mPas (58.1 cP) a 20 °C

Tabla 6. Propiedades fisicoquímicas del propilenglicol.



1. Generalidades

La glicerina (Propano-1, 2, 3-triol [56-81-5]) es utilizado como conservador antimicrobiano, emoliente, humectante, plastificante, solvente, agente endulzante. La glicerina es usada en una gran variedad de formulaciones farmacéuticas incluyendo orales, óticas, oftálmicas, tópicas y preparaciones parenterales.

Usos	Concentración (%)
Preservativo antimicrobiano	<20
Emoliente	≤30
Humectante	≤30
Formulaciones Oftálmicas	0.5–3.0
Solvente para formulaciones parenterales	≤50
Agente endulzante en elixir alcohólicos	≤20

Tabla 7. Usos comunes de la glicerina y concentraciones efectivas usadas comúnmente.

En formulaciones parenterales, la glicerina es usada comúnmente como solvente al igual que en las soluciones orales donde también se emplea como agente endulzante, conservador antimicrobiano y para incrementar la viscosidad del medio. Las características organolépticas son: líquido claro, incoloro, inodoro, viscoso, higroscópico, tiene un sabor dulce cuando se determina la palatabilidad.

Punto de Ebullición:	de	290°C (con descomposición)
Densidad:		1.2636 g/cm ³ a 20°C
Índice de Refracción:	de	n _{15D} = 1.4758 n _{20D} = 1.4746 n _{25D} = 1.4730
Tensión superficial:		63.4 mN/m (63.4 dinas/cm) a 20°C.

Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas de la glicerina.

Solvente	Solubilidad a 20°C
Acetona	Poco soluble
Benceno	Ligeramente soluble
Cloroformo	Ligeramente soluble
Aceite	Ligeramente soluble
Éter	Poco soluble
Acetato de Etilo	Fácilmente soluble
Etanol (95%)	Soluble
Metanol	Soluble
Agua	Soluble

Tabla 9. Solubilidad de la Glicerina en diferentes solventes orgánicos a 20°C.

Debido a que la glicerina es higroscópica, mezclas de glicerina con agua, etanol y propilenglicol son químicamente estables.¹⁸

La mayoría de los solventes que son miscibles en agua pueden ser usados como cosolventes ya que tienen un alto potencial para incrementar la solubilidad de fármacos, la principal limitación de estos es la toxicidad. Se reportó el caso de un paciente de 15 meses de edad, al cual se le administró ácido ascórbico a altas concentraciones solubilizado en propilenglicol, 250 mg tres veces al día (7.5 mL). Ocho días después de haber iniciado el tratamiento con vitamina C soluble en propilenglicol, el paciente presentó ritmo cardiaco irregular, un electrocardiograma reveló arritmia, taquicardia, diaforesis y glucosa en sangre baja, una vez suspendido el tratamiento no se presentó ningún síntoma²³. Problemas cardiorespiratorios se han asociado a niños de 8 meses de edad con concentraciones elevadas de propilenglicol (1059 mg/dL); los niños muy pequeños o prematuros son más susceptibles a los efectos tóxicos que produce el propilenglicol, en comparación con los niños mayores o los adultos, esto es debido a que el sistema de eliminación de los xenobióticos es inmaduro.²⁴

Aunque un cosolvente puede incrementar la solubilidad de los fármacos, ésta se ve afectada por compuestos iónicos o polares presentes en la formulación, como por ejemplo las soluciones amortiguadoras.¹⁹

1. Generalidades

Por tal motivo se emplean otros métodos, los cuales en combinación traen como resultado mayor estabilidad a la formulación.

1.3.2. Solubilidad por formación de micelas

El proceso de formación de micelas se puede definir como un vehículo para transportar moléculas pobremente solubles en agua, dentro de una solución acuosa, estos vehículos pueden ser detergentes, los cuales dan como resultado una solución termodinámicamente estable.

El mecanismo para este fenómeno ha sido estudiado minuciosamente e involucra las propiedades de agentes tensoactivos para formar agregados coloidales conocidos como micelas. Cuando los tensoactivos son agregados a un líquido en bajas concentraciones, ellos tienden a orientarse en la interface aire-líquido. Si es agregado más tensoactivo, la interfase se satura, y cuando se adiciona un exceso las moléculas de tensoactivo se ven forzadas a irse al ceno de la solución, a concentraciones aún más altas, dichas moléculas se orientan y empiezan a formar agregados orientados o micelas, este cambio de orientación ocurre rápida y abruptamente y la concentración de tensoactivo en la cual ocurre este fenómeno se conoce como concentración crítica micelar (CCM).

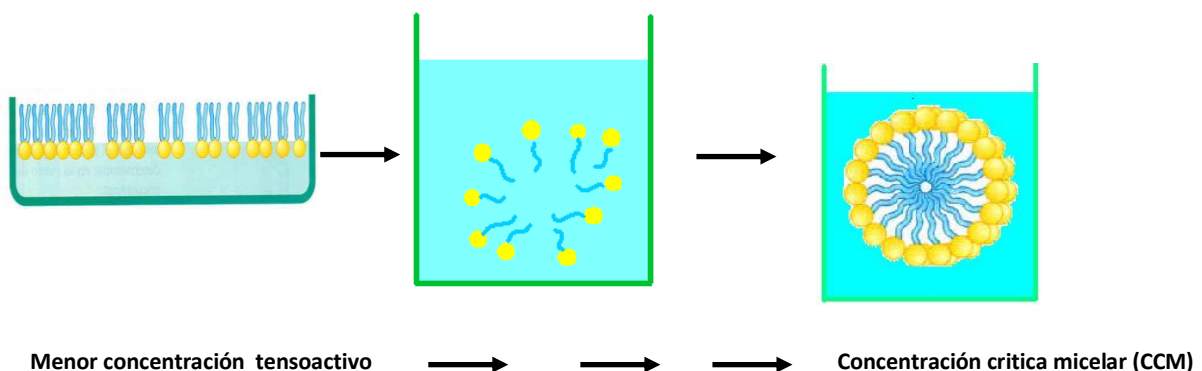


Figura 4. Mecanismo de formación de micelas.

El fármaco siempre se vuelve soluble (polares y no polares), cuando éste queda adentro de la micela; la habilidad de un tensoactivo para disolver o solubilizar compuestos insolubles en agua comienza cuando se alcanza la concentración crítica micelar y aumenta con la formación de micelas.

1. Generalidades

Se ha observado que los tensoactivos con un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de 15 son los mejores agentes solubilizantes. Los comúnmente utilizados como tensoactivos en la industria farmacéutica incluyen éteres mono alquil polioxietileno y éteres ácidos graso del sorbitol. La forma de escoger el correcto agente tensoactivo se basa en estudios de solubilidad en los cuales la capacidad de disolver al fármaco es determinada en función de la concentración del tensoactivo; se debe considerar una gran variedad de tensoactivos al realizar el estudio. El tensoactivo ideal puede ser elegido en base a la eficacia que tiene como agente solubilizante, de igual forma se tiene que tomar en cuenta la interacción que pueda presentarse con los componentes de la formulación, así como la estabilidad de éste.²¹

Derivado de lo anterior, tenemos que el aceite de castor polioxil hidrogenado 40, es el tensoactivo ideal para disolver vitaminas oleosolubles, aceites esenciales y sustancias hidrofóbicas empleadas en la industria farmacéutica. Entre las ventajas principales se encuentra que imparte poco olor y sabor en preparaciones acuosas.

El aceite de castor polioxil hidrogenado 40, es un tensoactivo aniónico y un agente emulsificante, el componente principal de este agente solubilizante es oxy estearato glicol polietileno glicerol, el cual junto con los ácidos grasos de ésteres de poliglicol glicerol, forma la parte hidrofóbica de la molécula. La parte hidrofílica consiste en polietilenglicol y glicerol. Este producto a 20 °C es una pasta ligeramente amarilla, el valor de HLB está entre 14 y 16.

El aceite de castor polioxil hidrogenado 40 forma soluciones claras en agua, etanol, 2-propanol, n-propanol, acetato de etilo, cloroformo, tetracloruro de carbono, tolueno y xileno. Estas soluciones se enturbian conforme incrementa la temperatura. A elevadas temperaturas forma mezclas claras con ácidos grasos y alcoholes grasos. Puro es químicamente estable, cuando se expone prolongadamente al calor esto puede ocasionar separación física en una fase líquida y sólida cuando se enfría, pero ésta puede ser restaurada a su estado original por medio de homogenización.

Es estable en soluciones alcohólicas y en soluciones acuosas, sin embargo, se ha observado que en medios con bases fuertes o ácidos fuertes puede causar saponificación de los ésteres.²²

1. Generalidades

El poloxámero 188 es una cera blanquecina a ligeramente amarilla de olor ligero, es fácilmente soluble en etanol y en agua, en ésta última da solución opalescente, es insoluble en éter dietílico, parafina y ácidos grasos.²² Es un copolímero aniónico de polioxietileno-polioxipropileno usado principalmente en formulaciones farmacéuticas como agente emulsificante y solubilizante. El segmento polioxietileno es hidrofílico mientras la parte polioxipropileno es el segmento hidrofóbico. Es empleado como agente tensoactivo humectante y dispersante mejorando la solubilidad, absorción y biodisponibilidad de fármacos poco solubles en formulaciones orales sólidas. También puede ser empleado como coemulsificante en cremas y emulsiones, como agente estabilizante en suspensiones y como lubricante en tabletas. Es incompatible con parabenos.

1.3.3. Empleo de polímeros (incremento de la viscosidad de la solución).

Las soluciones de polímeros son, obviamente, mezclas líquidas de largas cadenas de polímeros y pequeñas moléculas de disolvente. Ellas juegan un papel muy importante en el campo del estudio y la aplicación de polímeros desde dos puntos de vista; en primer lugar las soluciones poliméricas se utilizan para caracterizar la estructura de múltiples polímeros mediante técnicas como viscosimetría, cromatografía de exclusión molecular (SEC o GPC) y dispersión de luz, entre otras. En segundo lugar, los polímeros en solución son utilizados para controlar las propiedades reológicas y la estabilidad de múltiples sistemas comerciales; como por ejemplo, pinturas, productos farmacéuticos, alimentos y producción de crudo.

Dependiendo de la estructura química los polímeros pueden ser: solubles en agua, dispersables en agua, solubles en disolventes orgánicos o dispersables en disolventes orgánicos. Un polímero es soluble en agua cuando posee un número suficiente de grupos hidrófilos a lo largo de la cadena principal o de las cadenas laterales. Estos grupos comprenden principalmente aminas, amidas, grupos carboxilos y grupos sulfónicos. Dentro de los polímeros solubles en agua un grupo muy importante son los polielectrolitos. Estos son polímeros cuyos monómeros pueden perder iones de bajo peso molecular y pasar a ser eléctricamente cargados. Estos iones que se desprenden reciben el nombre de contraiones. Estos polímeros pueden ser clasificados como aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos, dependiendo del tipo de carga que se genere sobre la cadena de polímero.

1. Generalidades

La viscosidad es una de las propiedades más importantes de las soluciones poliméricas. La viscosidad depende de la estructura química del polímero, de las interacciones con el disolvente y del peso molecular. Normalmente, una molécula de alto peso molecular en un buen disolvente adquiere un gran volumen hidrodinámico y la viscosidad de la solución aumenta. En el caso de los polielectrolitos, el volumen hidrodinámico depende, no sólo del peso molecular, sino también del número y distribución de grupos iónicos en la cadena del polímero. Los grupos iónicos pueden causar repulsión entre las cadenas, lo cual da lugar a una expansión de la molécula y, en consecuencia, un incremento de la viscosidad de la solución. La viscosimetría de soluciones diluidas está relacionada con la medida de la habilidad intrínseca de un polímero para incrementar la viscosidad de un disolvente a una temperatura determinada.²⁹

La alta solubilidad en agua y en muchos disolventes orgánicos de la polivinilpirrolidona está dada gracias al alto poder que tiene de formar complejos. Puede ser utilizado como agente estabilizante en suspensiones orales con un rango amplio de principios activos como por ejemplo ibuprofeno, trimetoprim, sulfonamidas y antibióticos. Es utilizado en preparaciones oftálmicas debido a la propiedad de formar una película protectora la cual lubrica los ojos, la biodisponibilidad de los principios activos en las preparaciones oftálmicas puede ser controlada por medio de la polivinilpirrolidona.

La crospovidona es un homopolímero sintético de N-vinil-2-pirrolidona el cual es insoluble en agua. Su principal uso es como agente desintegrante en tabletas. La crospovidona es un polvo blanco o ligeramente crema, de fácil flujo, prácticamente insípida e inodora e higroscópica. Es incompatible con la mayoría de los excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos, cuando se expone a niveles altos de humedad esta forma redes moleculares (formación de geles).

Sin embargo, cuando se emplea a concentraciones que varían del 5-12% tiene la propiedad de estabilizar físicamente suspensiones orales y tópicas, esto se debe a que disminuye el volumen de sedimentación. De igual forma hace fácil la redispersión de los sedimentos, sin aumento de la viscosidad de la preparación. La sedimentación es muy lenta y cualquier partícula que se sedimente puede redispersarse fácilmente por varias semanas. Gracias a esto es empleado en suspensiones listas para tomar, en polvos o granulados listos para reconstitución.

1. Generalidades

La crospovidona es capaz de formar complejos con principios activos incrementando la solubilidad y la biodisponibilidad de éstos. Diferentes métodos de mezclado pueden ser usados para lograr esto:

- Una mezcla física con el ingrediente activo.
- Molienda conjunta con el ingrediente activo.
- Coevaporación de una suspensión de crospovidona en una solución del principio activo.²²

1.3.4. Estabilidad de las soluciones.

Los principios activos en general son menos estables en formulaciones líquidas que en formas farmacéuticas sólidas. Las soluciones orales son más complejas en su composición que las parenterales, por lo tanto, pueden ocurrir mayores interacciones que afecten la estabilidad del producto. No solo hay que considerar la solución y estabilidad del principio activo, la inestabilidad de la formulación también es causada por el efecto de los excipientes como colorantes, saborizantes, conservadores, edulcorantes, solubilizantes y agentes viscosantes.

Hay que considerar la estabilidad química y física de las soluciones; la primera corresponde en encontrar el valor justo de pH donde la formulación posea la mayor solubilidad y los componentes no se degraden; la segunda corresponde a las interacciones físicas que se pueden dar entre los diferentes excipientes de la formulación, las cuales, pueden generar incompatibilidades entre ellas afectando la estabilidad de la formulación. Entre éstas están la formación de precipitados, la aparición de polimorfos menos solubles, adsorción del principio activo sobre la superficie del envase primario, el crecimiento microbiano y la apariencia del producto. La aceptación de la forma farmacéutica se da mediante una evaluación subjetiva de las propiedades físicas como el color, olor, sabor y turbidez.

1.3.5. Excipientes y aditivos.

Existe una gran variedad de excipientes que nos permiten mejorar la apariencia y la estabilidad de las formas farmacéuticas. Su selección depende de las características fisicoquímicas y organolépticas de los componentes de la formulación que vamos a

1. Generalidades

desarrollar. El conocimiento de estos excipientes nos permitirá desarrollar formulaciones más atractivas y estables.

Los endulzantes son indispensables para las formulaciones orales líquidas, son utilizados para enmascarar sabores amargos o desagradables, por lo general estos constituyen el mayor porcentaje de sólidos en la formulación. Los endulzantes más comúnmente utilizados incluyen la sacarosa, glucosa líquida y fructosa. Los edulcorantes sintéticos por sus propiedades se emplean en menor concentración ya que se potencializa la sensación de dulzura, los más utilizados son sacarina, aspartame, sorbitol y manitol.

1.3.5.1. Sacarosa.

La sacarosa es el agente edulcorante más utilizado, es un polvo blanco cristalino, inhibe el crecimiento microbiano a concentraciones del 65%. Durante la preparación de soluciones de sacarosa se debe tener cuidado para no caramelizar la solución esto provoca la inversión de los azúcares mediante el uso de calor, la sacarosa es química y físicamente estable en los rangos de pH que van de 4.0-8.0, es usada frecuentemente junto con sorbitol, glicerina y otros polioles para reducir la tendencia a cristalizarse. Su consumo excesivo puede causar obesidad, diabetes, caries o incluso la caída de los dientes, por tal motivo, el uso en pacientes con diabetes se encuentra limitado. Hay personas que sufren intolerancia a la sacarosa debido a la falta de la enzima sacarasa, por lo cual no pueden tomar sacarosa ya que les provoca problemas intestinales.¹⁶

1.3.5.2. Glucosa líquida

La glucosa líquida es una sustancia extremadamente viscosa que proporciona estructura y dulzura a las preparaciones líquidas. Se obtiene mediante la hidrólisis incompleta del almidón y consiste principalmente en una mezcla de dextrosa, dextrina, maltosa y agua. La glucosa tiene la característica principal de impartir a la formulación un olor y sabor similar a la miel.¹⁶

1.3.5.3. Sacarina

La sacarina es un endulzante sintético, es aproximadamente 500 veces más dulce que la sacarosa.²² Es usada en bebidas, en productos alimenticios, orales de higiene como pasta de dientes y enjuagues bucales; es usada en una concentración que oscila

1. Generalidades

en el rango de 0.02-0.5% p/p.¹⁸ La sacarina es el sustituto de la sacarosa para los diabéticos, pacientes obesos y otros donde la ingestión de grandes cantidades de sacarosa pone en peligro la salud.

La sacarina es un polvo blanco cristalino, prácticamente inodoro, tiene un intenso sabor dulce dejando una sensación metálica cuando se utiliza a bajos niveles. Es fácilmente soluble en soluciones de amoníaco, alcalinas y carbonatadas; es estable en los rangos normales que se emplea para formulaciones farmacéuticas. De manera general, no se detectan compuestos de degradación y solo cuando se expone a temperaturas mayores de 125°C y a pH por debajo de 2, se observa descomposición dando lugar a la aparición del ácido benzoico.

La sacarina es incompatible con moléculas grandes provocando precipitación.¹⁸ El uso restringido en pacientes pediátricos hace que la sacarina no sea el edulcorante ideal para éstos, ya que existe la controversia de sus efectos secundarios. La sacarina sódica no es genotóxica, pero produce un aumento en la proliferación celular del uroendotelio, su único tejido blanco. La forma química de la sacarina no es afectada por la orina y no hay evidencia de un receptor específico para la molécula.²⁵

Los efectos secundarios más importantes que se presentan con la sacarina, suelen estar relacionados con su estructura química. El más importante es la alergia cruzada. La sensibilización es causada por una porción pequeña de su molécula, (el grupo paramino) con gran potencial de alergenidad. Los reportes más frecuentes de efectos secundarios incluyen la producción de episodios repetidos de alergia generalizada, urticaria de manos y brazos con sibilancia audible y la producción de erupciones permanentes y fotosensibilidad. Se reporta además la producción de sabor desagradable en la boca, sudoración, inestabilidad emocional, diuresis y disturbios gastrointestinales.²⁶

1.3.5.4. Aspartame

El aspartame es utilizado como un poderoso agente edulcorante en bebidas, productos alimenticios, en preparaciones farmacéuticas incluyendo tabletas, polvos y preparaciones vitamínicas. Puede ser empleado para enmascarar sabores desagradables, es aproximadamente 180-200 veces más dulce que la sacarosa. Es un polvo fino de color blanco cristalino, inodoro con un intenso sabor dulce. Es altamente

1. Generalidades

soluble en etanol al 95% y en agua, la solubilidad incrementa conforme se incrementa la temperatura y cuando se acidifica el medio por ejemplo a pH 2 y 20°C la solubilidad es del 10% w/v comparado con 1% w/v a 20°C.

Es estable en condiciones secas, en presencia de humedad ocurre la hidrólisis de degradación y se observan dos productos la L-aspartil-fenilamina y 3-benzil-6-carboximetil-2-5-diquetopiperasina. La solubilidad en soluciones acuosas puede incrementarse al emplear ciclodextrinas y añadiendo polietilenglicol o a pH de 2. La degradación del aspartame ocurre durante el calentamiento prolongado, esto se puede prevenir empleando métodos donde utilicen altas temperaturas por cortos tiempos seguido de un rápido enfriamiento.

El uso de aspartame ha tenido cierto interés debido a la formación de metabolitos potencialmente tóxicos, metanol, ácido aspártico y fenilalanina. De estos, solamente la fenilalanina es producida en cantidades suficientemente tóxicas en los niveles normales de consumo de aspartame; en un individuo normal cualquier cantidad de fenilalanina es inofensiva, no obstante se recomienda que no sea consumida por aquellas personas que presentan fenilcetonuria donde puede ser mortal. Estudios recientes han relacionado el consumo de aspartame con el desarrollo de alteraciones metabólicas e incremento de desórdenes neurológicos asociados con la producción de radicales libres y productos de lipoperoxidación.²⁷ El uso de este producto ha estado envuelto en una polémica pues existen grupos que apoyan y dicen que no existe algún riesgo para la salud, por otro lado existen ensayos donde se demuestran los posibles daños que puede ocasionar el consumo de aspartame. Debido a esto, el uso para pacientes pediátricos debe de ser controlado y bajo supervisión médica pues aún no se tienen estudios que demuestren la inocuidad total del aspartame.²³

1.3.5.5. Fructosa

La fructosa es un polvo blanco cristalino, inodoro con sabor muy dulce, es higroscópica y absorbe humedad del ambiente. También se puede encontrar líquida como un jarabe cuyo contenido de fructosa es $\geq 99.5\%$.

Se fabrica mediante la solubilización de fructosa con agua dando como resultado un jarabe altamente viscoso ligeramente amarillo, inodoro y de sabor dulce. Las soluciones

1. Generalidades

acuosas son mas estables a pH de 3 - 4 y a temperaturas de 4 - 70°C la cual se puede esterilizar mediante autoclave sin problema alguno.

Es usada en tabletas, jarabes y en soluciones como agente endulzante, la sensación de dulzura de la fructosa es percibida en la boca mas rápido que la sacarosa y dextrosa, y tiene la habilidad de mezclarse con jarabes o sabores frutales para enmascarar ciertos sabores de vitaminas o sabores metálicos.

La alta solubilidad de la fructosa con respecto a la sacarosa le proporciona la ventaja de ser empleada en soluciones o jarabes que deben ser refrigerados puesto que la precipitación o la cristalización de los ingredientes se retrasan. Así mismo, el grado de solubilidad y el grado higroscópico de la fructosa son superiores a la sacarosa y dextrosa, esto ayuda a que el efecto de cristalización alrededor de la boca de la botella no se presente.

La cantidad de agua en un endulzante influye en la estabilidad del producto y en la inhibición del crecimiento microbiano, la fructosa tiene una cantidad de agua inferior y una mayor presión osmótica que la sacarosa, para dar el aspecto de un jarabe preparado con sacarosa se pueden utilizar un espesante; es más dulce que el manitol y sorbitol.

La coprecipitación de fructosa con fármacos hidrofóbicos ha demostrado mejor su perfil de disolución, la fructosa actúa como portador de agua lo que permite que fármacos hidrofóbicos se humecten y se facilite su disolución.

Es incompatible con ácidos y bases fuertes, formando una coloración café; en su forma de aldehído, puede reaccionar con aminas, aminoácidos, péptidos y proteínas.

El consumo en exceso de fructosa (>75 g por día) en ausencia de una dieta que incluya dextrosa en cualquiera de sus formas (sacarosa, almidón, dextrina, etc.) puede ocasionar mala absorción en individuos susceptibles, lo cual da como resultado dolor abdominal, flatulencias y diarrea. En pacientes con intolerancia a la fructosa hereditaria no hay ninguna evidencia que indique que el consumo oral de fructosa pueda ocasionar daños.

El déficit de fructosa-1,6-bifosfato aldolasa es una enfermedad grave de los lactantes que aparece con la ingestión de alimentos que contienen fructosa y está causada por el

1. Generalidades

decremento de la actividad de la fructosa aldolasa B en el hígado, el riñón y el intestino. Esta enzima cataliza la hidrólisis de la fructosa-1,6-bifosfato en triosa fosfato y gliceraldehído fosfato. Esta misma enzima hidroliza también la fructosa 1-fosfato. El déficit de actividad de esta enzima causa una acumulación rápida de fructosa-1-fosfato y el inicio de síntomas de intoxicación grave cuando el sujeto se expone a la fructosa.²³

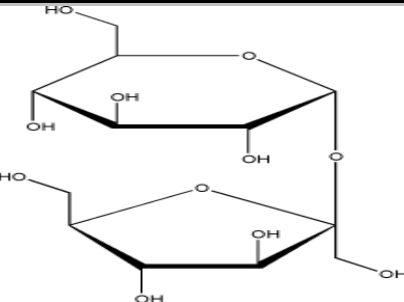
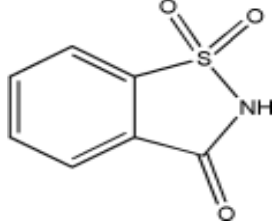
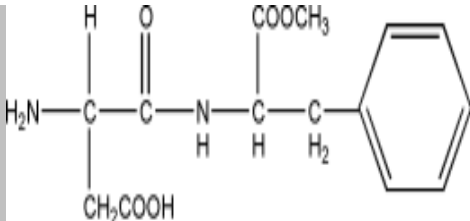
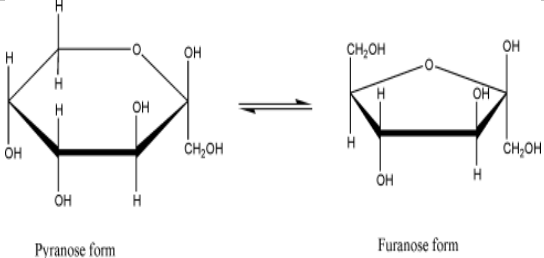
Agente endulzante	Poder endulzante	Estructura Química	Comentario
Sacarosa	≈1		Comúnmente empleado.
Sacarina	≈500		Deja sabor desagradable después de probarlo.
Apartame	≈200		No estable en solución.
Fructosa			Altamente empleado para pacientes diabéticos.

Tabla 10. Agentes endulzantes comúnmente utilizados.^{18, 21}

1.3.6. Agentes colorantes y saborizantes

El uso de saborizantes en soluciones orales es de gran importancia debido a que se pueden enmascarar sabores desagradables de la formulación. El uso de colorantes en productos farmacéuticos no produce ningún efecto terapéutico, los beneficios que se

1. Generalidades

obtienen son de grado psicológico; la aceptación de las formas farmacéuticas líquidas depende básicamente del color y la claridad de la solución.

Algunos principios activos de aspecto desagradable pueden hacerse más atractivos mediante el adecuado uso de un colorante. El color usado generalmente se escoge de acuerdo al sabor del producto (por ejemplo, amarillo para limón o rojo para fresa).

Los colorantes se clasifican en lacas y tintes de acuerdo a la FD&C (Food, Drug and Cosmetics por su siglas en inglés). Las lacas son pigmentos insolubles en agua los cuales imparten el color mediante la dispersión y refracción de la luz; en contraste los tintes son solubles en agua e imparten el color al transmitir la luz, estos últimos deben de ser empleados a concentraciones bajas; la mayoría de las soluciones usan concentraciones alrededor del 0.0001%.

Los colorantes deben de disolverse antes de ser agregados al tanque de mezclado por que de lo contrario puede aparecer la presencia de trazas sin disolver en la mezcla causando problemas. Los factores por los cuales se ven afectados los tintes son: pH, la actividad microbiológica, la exposición de la luz en el empaque final y la incompatibilidad con el resto de los excipientes. El control de pH debe de ser extremadamente importante, por que las tonalidades de color varían gradualmente a diferentes niveles de pH. Todos los tintes solubles contienen sitios reactivos y algunos pueden ser incompatibles con compuestos que contienen cationes polivalentes (como calcio, magnesio o aluminio) y precipitan.¹⁸ El colorante y saborizante empleado en la formulación son de grado alimenticio; pertenecen a la marca comercial Deiman S.A. de C.V. el colorante es empleado a una concentración de 0.5 mL para 1 L de producto terminado, comúnmente, este es el rojo uva 370L; el saborizante empleado es el concentrado de uva D-15, el cual se emplea en las concentraciones de 3 mL para un 1L de producto terminado, su principal característica es que da soluciones cristalinas con agua.

1.3.7. Conservadores

Las soluciones orales son las más propensas de todas las formas farmacéuticas a contaminarse por microorganismos. La mayoría de estas preparaciones son empleadas en multidosas, lo cual las expone a los microorganismos, así mismo el uso de azúcares y otros excipientes enriquecen la preparación induciendo el crecimiento de hongos y/o

1. Generalidades

bacterias. Los procesos de fabricación contribuyen a la posible contaminación microbiológica, inclusive el uso de agua purificada no disminuye el riesgo, ya que el origen de los excipientes utilizados para dicha formulación puede contener un gran número de esporas viables. Es evidente que estas preparaciones deben de ser protegidas de la degradación microbiana mediante el empleo del conservador adecuado.

Los conservadores deben de cumplir ciertos criterios para su aceptación, el primero de estos criterios es la seguridad y la carencia de efectos tóxicos, particularmente por que las formulaciones líquidas son frecuentemente administradas a pacientes pediátricos y geriátricos. Deben de ser solubles, estables, poseer actividad antimicrobiana y compatible con el resto de los excipientes.

Para la decisión del uso del conservador se debe contemplar la actividad antimicrobiana (espectro de acción) contra la seguridad; la combinación de dos o más conservadores es necesaria para alcanzar la eficacia necesaria. Éstos se clasifican en cuatro grupos: ácidos, neutros, compuestos mercuriales, compuestos cuaternarios de amonio.

Los conservadores ácidos son los más usados para soluciones orales, tienen una alta solubilidad en sistemas acuosos y poseen propiedades antifúngicas y antibacterianas; el uso de más de un conservador hace posible una alta actividad antimicrobiana independientemente de la solubilidad de cada uno.

El metilparabeno (ácido polivinil éster 4-hydroxybenzoico; metil p-hidroxibenzoato); tabla 11, es altamente usado como conservador antimicrobiano en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas, es utilizado generalmente en combinación con otros parabenos o con otros agentes antimicrobianos. Metilparabeno en una concentración de 0.18%, junto con propilparabeno a una concentración de 0.02%, han sido usados como conservadores de varias formulaciones parenterales.

El metilparabeno es un polvo incoloro cristalino o polvo blanco cristalino, inodoro y con un ligero sabor a quemado.

Los parabenos son efectivos en un amplio rango de pH y tienen un amplio espectro antimicrobiano, aunque son más efectivos contra levaduras y mohos. La actividad antimicrobiana se incrementa como va incrementándose la cadena del grupo alquil, pero la solubilidad disminuye; la eficacia como conservador se puede mejorar adicionando

1. Generalidades

propilenglicol (2-5%). Por la baja solubilidad de los parabenos, frecuentemente se usa la sal de parabeno en especial la sal de sodio, esto trae en consecuencia que el pH de la solución aumente si no se cuenta con una solución amortiguadora. El pH efectivo donde presenta actividad antimicrobiana el metilparabeno es de 4-8 y ésta disminuye conforme el pH se incrementa con la formación del anión fenolato. Los parabenos son más efectivos contra levaduras y mohos que contra bacterias, y más efectivos contra bacterias Gram positivas que contra bacterias Gram negativas.

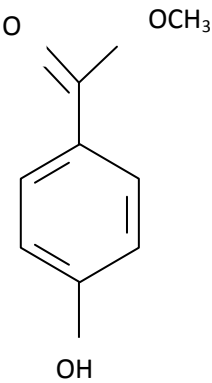
Disolvente	Solubilidad a 25 °C	Estructura
Etanol.	Fácilmente soluble	
Etanol (95%)	Fácilmente soluble	
Éter	Fácilmente soluble	
Propilenglicol	Fácilmente soluble	
Glicerina	Poco soluble	
	Ligeramente soluble	
Agua	Poco soluble a 50°C	
	Soluble a 80°C	

Tabla 11. Solubilidad del metilparabeno en diferentes disolventes y estructura.

La actividad del metilparabeno y de otros parabenos se reduce considerablemente ante la presencia de tensoactivos no iónicos, como por ejemplo el polisorbato 80, dando como resultado micelación de éste; sin embargo, si se agrega propilenglicol al 10% ha demostrado que se potencializa el efecto antimicrobiano incluso en presencia de estos tensoactivos y prevé la interacción que pueda darse entre el metilparabeno y el polisorbato 80.

Las soluciones acuosas de metilparabeno a pH 3 - 6 pueden ser esterilizadas por medio de autoclave a 120°C por 20 minutos sin descomposición; estas soluciones son estables; con menos del 10% de degradación, alrededor de 4 años. Las soluciones a pH mayores de 8 son susceptibles a una rápida hidrólisis; alrededor del 10% se degrada después de 60 días.

1. Generalidades

El propilparabeno (ácido polivinil éster 4-hydroxybenzoico); tabla 12, ejerce su actividad antimicrobiana en un rango de pH de 4-8; disminuye al incrementar el pH formando al ión fenolato. Ha sido usado con metilparabeno en formulaciones parenterales, tópicas y orales.

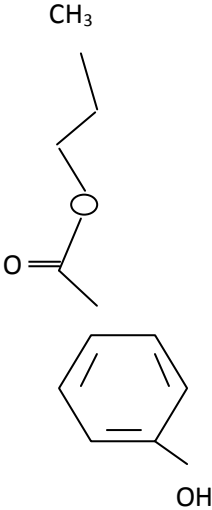
Disolvente	Solubilidad a 25 °C	Estructura
Acetona	Altamente soluble	
Éter	Altamente soluble	
Etanol	Fácilmente soluble	
Propilenglicol	Fácilmente soluble	
Glicerina	Ligeramente soluble	
	Muy ligeramente soluble a 15°C	
Agua	Muy ligeramente soluble	
	Poco soluble a 80°C	

Tabla 12. Solubilidad del propilparabeno en diferentes solventes.

Las otras tres clases de conservadores han sido utilizados en formulaciones oftálmicas, nasales y para productos parenterales, pero frecuentemente en soluciones orales. Los conservadores neutros por lo general son alcoholes volátiles los cuales provocan problemas de olor y pérdida de la concentración en formulaciones multidosis. Los compuestos derivados del mercurio y sales cuaternarias de amonio son excelentes conservadores pero presentan muchas incompatibilidades; los primeros son reducidos a compuestos libres de mercurio y los últimos son inactivados por sustancias aniónicas.

1.3.8. Antioxidantes

Muchos principios activos son propensos a la degradación por medio de la oxidación cuando se encuentran en solución. Esta degradación es causada por la liberación de radicales libres de moléculas de oxígeno. Los antioxidantes son añadidos a la solución

1. Generalidades

solos o en combinación con un agente quelante o con otros agentes antioxidantes; el efecto se lo logra bloqueando la cadena de oxidación, donde la concentración del antioxidante no se ve afectada o porque es la sustancia que tiene la mayor facilidad a oxidarse, lo que implica que su concentración se reduzca con el paso del tiempo. Sulfitos son los antioxidantes de preferencia en soluciones acuosas. Independientemente de cual sal de sulfito se emplee; el efecto antioxidante depende de la concentración final de éste en la solución y del pH de la formulación, por ejemplo el metabisulfito es usado en soluciones cuyo pH es bajo.

El uso de un solo antioxidante tal vez no proporcione una completa protección. Ciertos compuestos como el ácido ascórbico y el ácido cítrico se ha encontrado que poseen un efecto sinérgico cuando se emplean en combinación; particularmente estos compuestos bloquean las reacciones de oxidación.

Frecuentemente los agentes quelantes (EDTA) son usados en formulaciones que contienen trazas de metales pesados para los cuales catalizan las reacciones de oxidación, al quelar los metales pesados se interrumpe la cadena de oxidación.

El bisulfito de sodio (NaHSO_3) es usado como un antioxidante en formulaciones orales, parenterales y tópicas en una concentración de 0.01–1.0 % w/v. Principalmente el bisulfito de sodio es empleado en preparaciones neutras, el metabisulfito de sodio en soluciones ácidas y el sulfito de sodio en formulaciones básicas. Puede tener actividad como antimicrobiano cuando se utiliza en jarabes; generalmente se presenta como un polvo blanco cristalino ligeramente amarillo, tiene ligero olor a dióxido de sulfuro y ligero sabor ácido salino.

Es fácilmente soluble en agua; al aumentar la temperatura se incrementa la solubilidad, y poco soluble en etanol al 95%, posee una densidad de 1.48 g/cm^3 . Generalmente las sustancias vendidas como bisulfito de sodio poseen una cantidad pequeña de metabisulfito de sodio pues este es menos higroscópico y más estable.

1.3.9. Métodos de preparación

La forma de preparar pareciera que es muy fácil, añadir todos los excipientes y mezclar hasta obtener una solución clara y sin presencia de precipitados, la cuestión suele ser un poco más complicada. Las soluciones diluidas pueden prepararse añadiendo el soluto al disolvente seguido de una agitación constante hasta obtener una

1. Generalidades

solución homogénea. Se puede incrementar la temperatura de la solución para concentrar las soluciones o cuando el soluto tiene una solubilidad baja. Los excipientes suelen agregarse en un orden específico, esto es con la finalidad de incrementar el grado de disolución y para alcanzar fácilmente el equilibrio de la solución.

Por esta razón, el mentol y los saborizantes se agregan a la solución en una disolución alcohólica y mediante la utilización de un proceso de cosolvencia. Los solutos en pequeñas concentraciones, particularmente los colorantes deberían de disolverse antes de mezclarse para asegurar la completa disolución. Si se agregan directamente al tanque de mezclado, se corre el riesgo de tener pequeñas cantidades sin disolverse y éstas son difíciles de detectarse. Existe una regla básica; la disolución de cada componente se debe de verificar en cada etapa del proceso de fabricación, al finalizar cada una de estas se debe de obtener una solución homogénea. En el laboratorio, los líquidos son medidos usualmente por volumen, sin embargo, en producciones a gran escala las mediciones gravimétricas son usadas. Por este motivo todos los componentes de las formulaciones líquidas son expresados tanto en peso como en volumen.

Para poder realizar el desarrollo de una nueva formulación es necesario primero caracterizar al principio activo con el que se cuenta, esto con la finalidad de determinar condiciones de pureza, tamaño de partícula, punto de fusión solubilidad y sustancias ajenas al principio activo como tal (compuestos de degradación). Es importante realizar estas determinaciones para evitar inestabilidad con los excipientes, material de empaque y solventes adecuados.

En el desarrollo de nuevos productos, como es el caso de nuevos medicamentos, la preformulación involucra parámetros físicos, químicos y biológicos que permiten analizar las propiedades del principio activo y de los ingredientes, con la finalidad de detectar las posibles incompatibilidades que se puedan presentar al desarrollar el producto.

La finalidad de los estudios de preformulación es diseñar y definir el mejor sistema para su aplicación, dando como resultado una formulación estable, eficaz, segura, y de fácil administración, que además cumpla con las características deseadas y con la finalidad para la cual fue diseñada.³⁰

La preformulación implica la realización de diferentes estudios destinados a conocer la compatibilidad de los componentes de una forma farmacéutica, que frecuentemente

1. Generalidades

está supeditada a exigencias clínicas. Todos los componentes se eligen de manera intencionada para obtener el producto final, de acuerdo a su función específica determinada. Para ello se requiere del conocimiento amplio de las propiedades físicas y químicas del principio activo y de los excipientes que se pretenden usar. Dentro de las características principales que se requiere conocer para tener como resultado una formulación exitosa son las siguientes:

- **Pureza:** que determina límites máximos permitidos de las impurezas habituales de los componentes. La presencia de sales, compuestos orgánicos, metales pesados, etc, pueden interferir de manera directa para mantener la estabilidad de la formulación.
- **Solubilidad:** parámetro fisicoquímico que determina la velocidad de disolución, y tiene que ver con el pH, pKa, Polimorfismo, hidratación, formación de sales, tamaño de partículas, cosolvencia, balance HLB, complejometría, tenso actividad.
- **Estabilidad que se logra modificando los** parámetros como son: Ajuste de pH, control de temperatura, de polaridad del medio, protección frente a la luz, restricción de oxígeno, evitando presencia de metales pesados, la adición de antioxidantes, alterando la estructura cristalina, la homogeneidad de distribución, el estado de hidratación, etc.
- **Reología:** que considera, la densidad, la capacidad de flujo, de compresión, etc
- **Compatibilidad con excipientes:** se refiere a la interacción del principio activo con los excipientes.

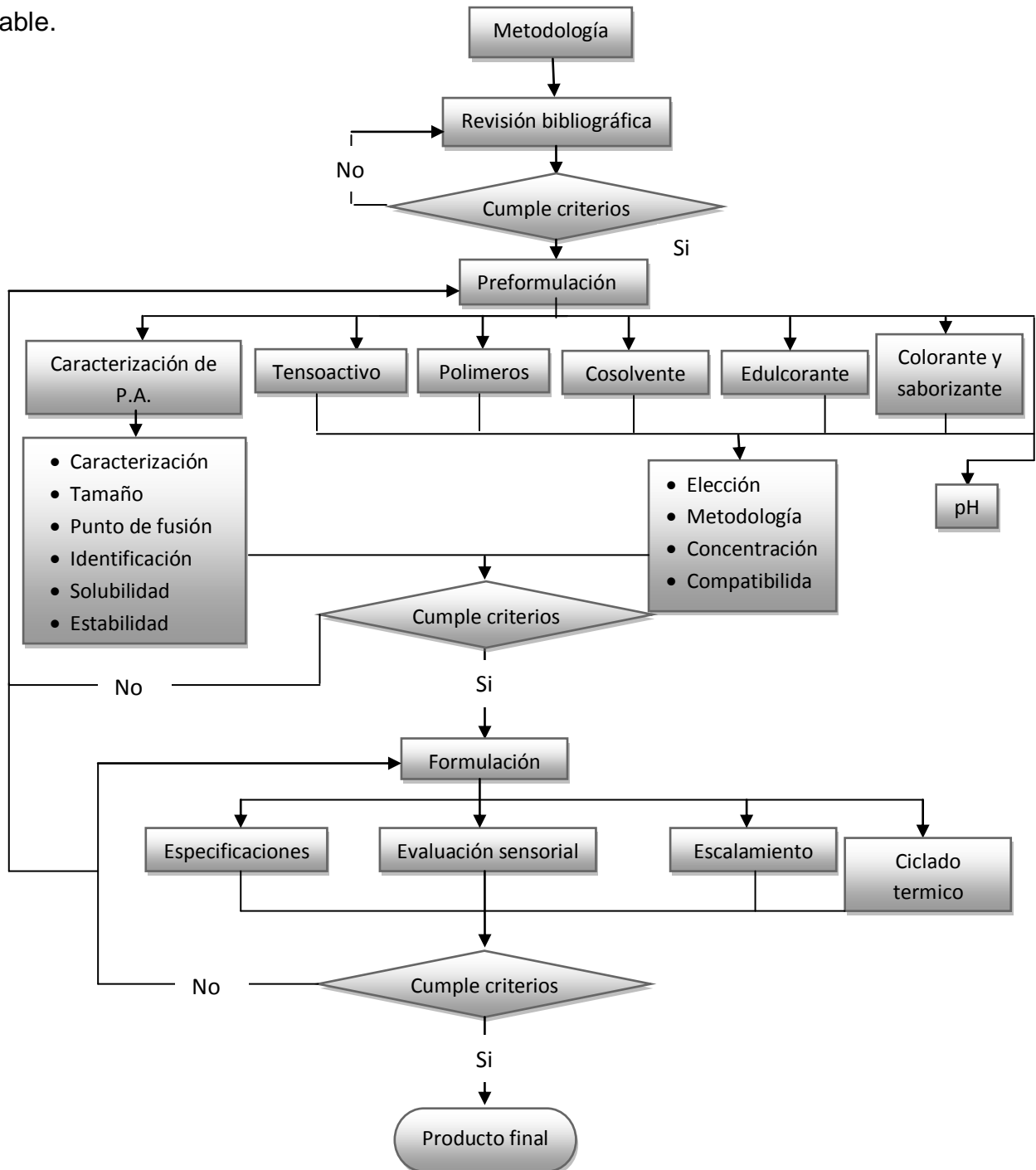
Todo esto para lograr cumplir el objetivo principal, la estabilidad del producto terminal y la efectividad del mismo. ²⁷

2. Metodología

2. Metodología

2. Metodología.

La metodología que se empleó para el desarrollar la formulación se esquematiza en el siguiente diagrama, el cual muestra de manera general cada una de las etapas y planteamientos que se aplicaron para lograr el objetivo de desarrollar una solución estable.



2. Metodología

2.1. Revisión bibliográfica.

Para comprender el comportamiento y las características del principio activo y de cada excipiente se hizo una revisión bibliográfica donde se ubicaron las características, propiedades y función de los componentes de la formulación.

2.2. Preformulación

2.2.1. Caracterización del principio activo.

La tarea principal en el desarrollo de la formulación fue caracterizar el principio activo, para esto se realizaron los siguientes ensayos:

2.2.2. Descripción del principio activo.

1. Colocar un vidrio de reloj sobre una balanza analítica
2. Tarar la balanza analítica
3. Agregar poco a poco sobre el vidrio de reloj furosemida hasta que la balanza analítica indique 10.0 gramos.
4. Tomar el vidrio de reloj con muestra y realizar una descripción de las características físicas y organolépticas (color, olor, sabor y apariencia).
5. Registrar los datos obtenidos de la prueba y compararlos contra la monografía del compuesto.



Figura 5 Muestra de furosemida

2. Metodología

2.2.3. Tamaño de partícula.

Se utilizó un juego de tamices, seis mallas en total con las siguientes medidas (mm): 0.84, 0.42, 0.25, 0.177, 0.149, 0.074 y la base.

1. Revisar la limpieza de cada tamíz y pesar con precisión cada uno de ellos.
2. Registrar el peso de cada tamíz.
3. Pesar y colocar una muestra aproximadamente de 10.0000 g (hacer registro exacto del peso) de furosemida y colocarla en el tamiz superior.
4. Colocar el juego de tamices en el equipo Rotap y encender el equipo dejándolo funcionar por 5 minutos.
5. Apagar el equipo y reposar los tamices por 10 minutos.
6. Retirar el juego de tamices del equipo y pesar cada malla por separado en la misma balanza donde se pesó vacía, obtener el peso del tamíz con muestra.
7. Realizar los registros correspondientes.
8. Obtener el porcentaje de masa retenida y el porcentaje de peso retenido para cada tamiz con la siguiente expresión matemática $M_r = T_f - T_o$; donde M_r : masa retenida (g), T_f : peso de tamiz con furosemida y T_o : peso de tamiz sin furosemida. $\%P_r = (M_r \times 100)/P_f$; donde $\%P_r$: porcentaje de peso retenido, M_r : masa retenida y P_f : peso de furosemida inicial.
9. Realizar un grafico donde se muestre los resultados obtenidos.

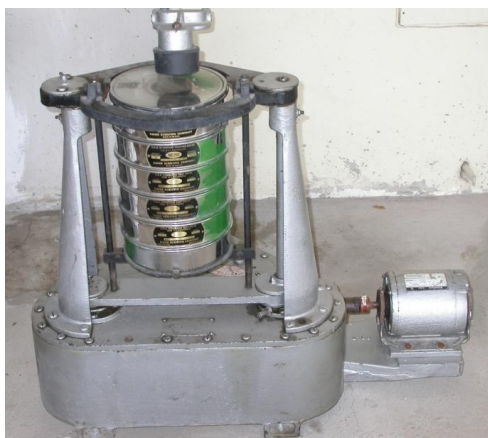


Figura 6 Juego de tamices y equipo Rotap empleado para la determinación del tamaño de partícula.

2. Metodología

2.2.4. Punto de fusión.

La prueba consistió de los siguientes pasos:

1. Utilizar un equipo Fisher-Johns, revisar que el termómetro esté íntegro y bien colocado en el tubo metálico.
2. Colocar un portaobjetos redondo sobre la placa de calentamiento.
3. Depositar unos cuantos cristales del principio activo sobre el portaobjetos redondo, cuidar de que estén perfectamente distribuidos (no aglomerados).
4. Conectar el equipo, ajustar la temperatura y la velocidad de incremento de la temperatura con su perilla correspondiente.
5. Observar a través de la mirilla el momento en el cual el primer cristal empieza a pasar del estado sólido al estado líquido. Registrar esta temperatura.
6. Anotar la temperatura donde todos los cristales se encuentran en estado líquido.
7. Apagar el equipo y retirar el portaobjetos. Registra este intervalo como el punto de fusión obtenido para la muestra.



Figura 7. Equipo de punto de fusión Fisher-Johns empleado en el laboratorio para esta determinación.

2.2.5. Identificación del principio activo.

El desarrollo de la prueba consistió en lo siguiente:

1. Encender el equipo espectrofotómetro y revisar la limpieza de la celda.
2. Colocar una muestra de una solución previamente preparada de furosemida con una concentración de 8 $\mu\text{g/mL}$ disuelta en NaOH 0,02N.
3. Realizar un barrido de la solución en el espectrofotómetro en las longitudes de onda que va desde 200 a 300 nm.
4. Registrar la onda máxima de absorbancia obtenida y compararla con la reportada.

2. Metodología

2.2.6. Solubilidad del principio activo.

La prueba radicó en medir la cantidad necesaria de disolvente para solubilizar una muestra de furosemida, el desarrollo se describe a continuación:

1. Lavar perfectamente y secar 10 tubos de ensayo
2. En una balanza analítica pesar una muestra de 100 mg por cada disolvente a retar.
3. Colocar los 100 mg de principio activo dentro de cada uno de los tubos de ensayo.
4. Agregar un mililitro de de cada uno de los disolventes.
5. Agitar en un vortex por 30 segundos.
6. Dejar reposar por 5 minutos y observar las características de la mezcla.
7. Repetir los pasos 4, 5 y 6 hasta completar un periodo de 30 minutos en total o en cuanto no se observen partículas de furosemida suspendidas.
8. Anotar el tiempo y volumen que fueron necesarios para lograr el objetivo.

Muestra de furosemida	Disolvente	Tiempo de agitación	Tiempo de reposo
100 mg	Etanol al 95%	30 segundos	5 minutos
	Vaselina líquida		
	Propilenglicol		
	Glicerina		
	Agua		
	Éter etílico		
	Cloroformo		
	Alcohol metílico		
	Alcohol isopropílico		
	1-butanol		
Acetona			

Tabla 13. Disolventes empleados para realizar la prueba de solubilidad de principio activo.

2. Metodología

2.3. Degradación del principio activo.

Para observar el efecto de la luz en la furosemida y observar la estabilidad en distintos se efectuó lo siguiente:

1. Dividir las soluciones que se obtuvieron de la prueba de solubilidad en partes iguales.
2. Tapar con parafilm para evitar pérdida de líquido.
3. A una parte, envolver con papel aluminio y colocar en lugar protegido de la luz.
4. A los tubos restantes exponerlos a la luz directa.
5. Registrar y monitorear los cambios que se observen durante el transcurso de dos semanas.
6. Al finalizar este periodo realizar una cromatografía en capa fina, utilizando como fase móvil una mezcla de Acetato de Etilo : Hexano (70:30).
7. Mezclar 7.0 mL de Acetato de Etilo con 3.0 mL de Hexano bajo una campana de extracción y apartado de cualquier fuente de calor.

Mezcla de furosemida con	Condición	Mezcla de furosemida con	Condición
Etanol al 95%	Expuesta a la luz	Etanol al 95%	Protegida de la luz
Vaselina líquida		Vaselina líquida	
Propilenglicol		Propilenglicol	
Glicerina		Glicerina	
Agua		Agua	
Éter etílico		Éter etílico	
Cloroformo		Cloroformo	
Alcohol metílico		Alcohol metílico	
Alcohol isopropílico		Alcohol isopropílico	
1-butanol		1-butanol	
Acetona	Acetona		

Tabla 14. Prueba de efecto de la luz sobre mezclas de furosemida con diferentes disolventes.

2. Metodología

La prueba para conocer la estabilidad del principio activo en diferentes medios consistió en lo siguiente:

1. Pesar 100 mg de furosemida por triplicado en una balanza analítica.
2. Limpie y seque tres tubos de ensayo y deposite las muestras de principio activo.
3. Agregar a cada tubo 1 mL de de los reactivos como se muestra en la tabla 15.
4. Proteja de la luz utilizando papel aluminio y deje reposar por 48 hrs.
5. Trascurrido el tiempo realice una cromatografía en capa fina utilizando la misma fase móvil que en la prueba de efecto de la luz y registre sus observaciones.

Principio activo	Reactivo	Concentración	Condiciones
100 mg	1 mL NaOH	7 N	48 hrs T.A
100 mg	1 mL HCl	7 N	48 hrs T.A.
100 mg	1 mL H ₂ O ₂	30 %	48 hrs T.A

Tabla 15 Prueba de estabilidad del principio activo en diferentes medios

2.4. Elección del tensoactivo.

Los tensoactivos que se emplearon para estas pruebas fueron: aceite de castor polioxil hidrogenado 40 y poloxamero 188. La metodología consistió en formar 4 partes principales los pasos a seguir se fueron adaptando de acuerdo a las propiedades de los excipientes que se utilizados, la metodología general se describen en seguida.

1. Parte Solución del principio activo.
 - a) Colocar el agente para solubilizar al principio activo en un vaso de precipitado de 100 mL y calentar a baño maría hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
 - b) Agregar la furosemida lentamente y agitar por 5 minutos la mezcla con la ayuda de un agitador magnético.

2. Metodología

- c) Calentar de la misma forma 70.0% del propilenglicol hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- d) Alcanzada dicha temperatura agregar lentamente al vaso de precipitado que contiene la mezcla de furosemida y el agente empleado para solubilizarla sin dejar de agitar.
- e) Terminada la adición aumentar la velocidad de agitación por 5 minutos.
- f) Reservar esta mezcla manteniéndola a una temperatura en el rango de 35°C a 40°C.

2. Parte Solución de los conservadores.

- a) Mezclar en un vaso de precipitados de 50 mL 46.0% de agua y el 30.0% de propilenglicol restante.
- b) Colocar en baño maría sobre una parrilla de calentamiento y agitar la solución con un agitador magnético hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- c) Sin apagar el agitador magnético agregar lentamente el metilparabeno hasta la incorporación completa, enseguida adicionar el propilparabeno y continuar la agitación. Logrado la disolución parar la agitación y reservar la mezcla a una temperatura de 35°C a 40°C.

3. Parte Solución del edulcorante y antioxidante.

- a) Adicionar en un vaso de precipitados de 100 mL el edulcorante y agregar la parte restante de agua destilada (54.0%).
- b) Agitar de forma moderada y constante con una varilla de vidrio hasta su completa incorporación. Posteriormente agregar el bisulfito de sodio , continuar agitando con la varilla de vidrio en forma moderada y constante hasta su completa disolución

4. Incorporación de soluciones.

- a) Manteniendo una temperatura en el rango de 35°C a 40°C y agitando a una velocidad constante con la ayuda de un agitador magnético, agregar

2. Metodología

lentamente y sin derramar la solución de los conservadores a la solución del principio activo.

- b) Mezclar con la ayuda del agitador magnético por 5 minutos.
- c) Adicionar la solución del edulcorante y antioxidante lentamente evitando derrames, esto se debe de hacer conservando la agitación por medio de un agitador magnético a una velocidad moderada y conservando la solución a una temperatura de 35°C a 40°C.
- d) Continuar agitando la mezcla por 5 minutos más. Dejar enfriar a temperatura ambiente y conservar en frascos de vidrio cerrados.

2.4.1. Formulaciones empleando al aceite de castor polioxil hidrogenado 40 para solubilizar a la furosemida.

Las proporciones de los componentes utilizando al aceite de castor polioxil hidrogenado 40 se describen en la siguiente tabla.

Componentes	Porcentaje % (m/v) de los componentes en las formulaciones		
	1	2	3
Furosemida	0.10	0.100	0.100
Aceite de castor polioxil hidrogenado 40	15.00	12.500	1.66
Propilenglicol	12.50	10.000	5.000
Manitol	10.00	8.300	16.600
Glicerina	—	3.750	8.300
Metilparabeno	0.20	0.200	0.200
Propilparabeno	0.05	0.050	0.050
Bisulfito de sodio	0.02	0.020	0.020
Agua	62.130	65.080	68.07

Tabla 16. Muestra las diferentes proporciones de aceite de castor polioxil hidrogenado 40 utilizadas en el desarrollo de la formulación.

2. Metodología

La metodología que se empleó para la elaboración de las formulaciones anteriores emplea la metodología general y simplemente se adaptó a las características de los excipientes.

1. Parte Solución del principio activo.

- a) Colocar el aceite de castor polioxil hidrogenado 40 en un vaso de precipitado de 100 mL y calentar a baño maría hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- b) Agregar la furosemida lentamente y agitar por 5 minutos la mezcla con la ayuda de un agitador magnético.
- c) Mezclar en un vaso de precipitado de 100 mL la glicerina y el 70.0% de propilenglicol con la ayuda de un agitador magnético. Calentar a baño maría hasta lograr una temperatura de 50°C a 55°C.
- d) Alcanzada dicha temperatura agregar lentamente al vaso de precipitado que contiene la mezcla de furosemida y el agente empleado para solubilizarla sin dejar de agitar.
- e) Terminada la adición aumentar la velocidad de agitación por 5 minutos.
- f) Reservar esta mezcla manteniéndola a una temperatura en el rango de 35°C a 40°C.

2. Parte Solución de los conservadores.

- a) Mezclar en un vaso de precipitados de 100 mL 46.0% de agua y el 30.0% de propilenglicol.
- b) Colocar en baño maría sobre una parrilla de calentamiento y agitar la solución con un agitador magnético hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- c) Sin apagar el agitador magnético agregar lentamente el metilparabeno hasta la incorporación completa, enseguida adicionar el propilparabeno y continuar la agitación. Logrado la disolución parar la agitación y reservar la mezcla a una temperatura de 35°C a 40°C.

2. Metodología

3. Parte Solución del edulcorante y antioxidante.

- a) Adicionar en un vaso de precipitados de 100 mL el edulcorante y agregar la parte restante de agua destilada (54.0%).
- b) Agitar de forma moderada y constante con una varilla de vidrio hasta su completa incorporación. Posteriormente agregar el bisulfito de sodio , continuar agitando con la varilla de vidrio en forma moderada y constante hasta su completa disolución

4. Incorporación de soluciones.

- a) Manteniendo una temperatura en el rango de 35°C a 40°C y agitando a una velocidad constante con la ayuda de un agitador magnético, agregar lentamente y sin derramar la solución de los conservadores a la solución del principio activo.
- b) Mezclar con la ayuda del agitador magnético por 5 minutos.
- c) Adicionar la solución del edulcorante y antioxidante lentamente evitando derrames, esto se debe de hacer conservando la agitación por medio de un agitador magnético a una velocidad moderada y conservando la solución a una temperatura de 35°C a 40°C.
- d) Continuar agitando la mezcla por 5 minutos más. Dejar enfriar a temperatura ambiente y conservar en frascos de vidrio cerrados.

2.4.2 Formulaciones empleado al poloxamero 188 como agente tensoactivo.

Se decide emplear al poloxamero 188 para solubilizar al principio activo, las proporciones a las cuales se midió el efecto que tiene este tensoactivo en la formulación se muestran en la siguiente tabla.

2. Metodología

Componentes	Porcentaje % (m/v) de los componentes en las formulaciones	
	4	5
Furosemida	0.10	0.10
Poloxamero 188	1.00	8.30
Propilenglicol	12.50	12.50
Manitol	10.00	10.00
Glicerina	—	5.00
Metilparabeno	0.20	0.20
Propilparabeno	0.05	0.05
Bisulfito de sodio	0.02	0.02
Agua	76.13	63.80

Tabla 17. Proporciones de poloxamero 188 en el desarrollo de la formulación

Para el desarrollo de la metodología al utilizar este agente se tomó como base la metodología general y se adaptó a las características del poloxamero 188, los cambios realizados se detallan a continuación.

1. Parte Solución del principio activo.

- a) Colocar 70.0% del propilenglicol en un vaso de precipitado de 100 mL y calentar a baño maría hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- b) Agregar la furosemida lentamente y agitar por 5 minutos la mezcla con la ayuda de un agitador magnético.
- c) Calentar de la misma forma la glicerina hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- d) Alcanzada dicha temperatura agregar lentamente al vaso de precipitado que contiene la mezcla de furosemida sin dejar de agitar.
- e) Terminada la adición aumentar la velocidad de agitación por 5 minutos.
- f) Reservar esta mezcla manteniéndola a una temperatura en el rango de 35°C a 40°C.

2. Metodología

- g) Calentar el 27.0% de agua en un vaso de precipitado con la ayuda de una parrilla eléctrica hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- h) Agregar lentamente y con agitación vigorosa empleado un agitador magnético el poloxamero 188. Continuar la misma temperatura hasta observar la disolución completa de este.
- i) Adicionar esta mezcla teniendo la precaución de mantener una velocidad de agitación constante y vigorosa empleado un agitador magnético al vaso de precipitado que contiene el principio activo. En todo momento la temperatura se debe de mantener entre 50°C a 55°C.
- j) Continuar con la agitación por 5 minutos mas y reservar.

2. Parte Solución de los conservadores.

- a) Mezclar en un vaso de precipitados de 100 mL 46.0% de agua y el 30.0% de propilenglicol.
- b) Colocar en baño maría sobre una parrilla de calentamiento y agitar la solución con un agitador magnético hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- c) Sin apagar el agitador magnético agregar lentamente el metilparabeno hasta la incorporación completa, enseguida adicionar el propilparabeno y continuar la agitación. Logrado la disolución parar la agitación y reservar la mezcla a una temperatura de 35°C a 40°C.

3. Parte Solución del edulcorante y antioxidante.

- a) Adicionar en un vaso de precipitados de 100 mL el edulcorante y agregar la parte restante de agua destilada (27.0%).
- b) Agitar de forma moderada y constante con una varilla de vidrio hasta su completa incorporación. Posteriormente agregar el bisulfito de sodio , continuar agitando con la varilla de vidrio en forma moderada y constante hasta su completa disolución.

2. Metodología

4. Incorporación de soluciones.

- a) Manteniendo una temperatura en el rango de 35°C a 40°C y agitando a una velocidad constante con la ayuda de un agitador magnético, agregar lentamente y sin derramar la solución de los conservadores a la solución del principio activo.
- b) Mezclar con la ayuda del agitador magnético por 5 minutos.
- c) Adicionar la solución del edulcorante y antioxidante lentamente evitando derrames, esto se debe de hacer conservando la agitación por medio de un agitador magnético a una velocidad moderada y conservando la solución a una temperatura de 35°C a 40°C.
- d) Continuar agitando la mezcla por 5 minutos más. Dejar enfriar a temperatura ambiente y conservar en frascos de vidrio cerrados.

2.4.3. Formulación 6. Se emplea una mezcla de aceite de castor polioxil hidrogenado 40 (3.75 % m/v) y poloxamero 188 (5.0 % m/v).

Componentes	Porcentaje % (m/v)
Furosemida	0.10
Propilenglicol	12.50
Manitol	10.00
Glicerina	8.30
Poloxamero 188	5.00
Aceite de castor polioxol hidrogenado	3.75
Metilparabeno	0.20
Propilparabeno	0.05
Bisulfito de sodio	0.02
Agua	60.08

Tabla 18. Formulación empleado una mezcla de los dos tensoactivos.

Para el desarrollo de esta solución se hizo una mezcla de metodologías la cual reúne las características especiales que se debe de considerar de acuerdo a las necesidades de los tensoactivos.

2. Metodología

1. Parte Solución del principio activo.

- a) Colocar el aceite de castor polioxil hidrogenado 40 junto con el 70.0% del propilenglicol en un vaso de precipitado de 100 mL y calentar a baño maría hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- b) Agregar la furosemida lentamente y agitar por 5 minutos la mezcla con la ayuda de un agitador magnético.
- c) Calentar de la misma forma la glicerina hasta obtener una temperatura de 50°C a 55°C.
- d) Alcanzada dicha temperatura agregar lentamente al vaso de precipitado que contiene la mezcla de furosemida sin dejar de agitar a una velocidad alta sin salpicar las paredes.
- e) Terminada la adición aumentar la velocidad de agitación por 5 minutos.
- f) Reservar esta mezcla manteniéndola a una temperatura en el rango de 35°C a 40°C.
- g) Calentar el 27.0% de agua en un vaso de precipitado con la ayuda de una parrilla eléctrica hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- h) Agregar lentamente y con agitación vigorosa empleado un agitador magnético el poloxamero 188. Continuar la misma temperatura hasta observar la disolución completa de este.
- i) Adicionar esta mezcla teniendo la precaución de mantener una velocidad de agitación constante y vigorosa empleado un agitador magnético al vaso de precipitado que contiene el principio activo. En todo momento la temperatura se debe de mantener entre 50°C a 55°C.
- j) Continuar con la agitación por 5 minutos más y reservar.

2. Parte Solución de los conservadores

- a) Mezclar en un vaso de precipitados de 100 mL 46.0% de agua y el 30.0% de propilenglicol.

2. Metodología

- b) Colocar en baño maría sobre una parrilla de calentamiento y agitar la solución con un agitador magnético hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- c) Sin apagar el agitador magnético agregar lentamente el metilparabeno hasta la incorporación completa, enseguida adicionar el propilparabeno y continuar la agitación. Logrado la disolución parar la agitación y reservar la mezcla a una temperatura de 35°C a 40°C.

3. Parte Solución del edulcorante y antioxidante.

- a) Adicionar en un vaso de precipitados de 100 mL el edulcorante y agregar la parte restante de agua destilada (27.0%).
- b) Agitar de forma moderada y constante con una varilla de vidrio hasta su completa incorporación. Posteriormente agregar el bisulfito de sodio , continuar agitando con la varilla de vidrio en forma moderada y constante hasta su completa disolución.

4. Incorporación de soluciones.

- a) Manteniendo una temperatura en el rango de 35°C a 40°C y agitando a una velocidad constante con la ayuda de un agitador magnetico, agregar lentamente y sin derramar la solución de los conservadores a la solución del principio activo.
- b) Mezclar con la ayuda del agitador magnético por 5 minutos.
- c) Adicionar la solución del edulcorante y antioxidante lentamente evitando derrames, esto se debe de hacer conservando la agitación por medio de un agitador magnético a una velocidad moderada y conservando la solución a una temperatura de 35°C a 40°C.
- d) Continuar agitando la mezcla por 5 minutos más. Dejar enfriar a temperatura ambiente y conservar en frascos de vidrio cerrados.

2. Metodología

2.5. Incremento de la viscosidad utilizando polímeros, mezcla de 5% de polivinilpirolidona insoluble y 2% de polivinilpirolidona soluble.

Componentes	Porcentaje %
Furosemida	0.10
Propilenglicol	12.50
Manitol	10.00
Polivinilpirilidona insoluble	5.00
Polivinilpirilidona soluble	2.00
Metilparabeno	0.20
Propilparabeno	0.05
Bisulfito de sodio	0.02
Agua	70.13

Tabla 19. Aumento de la viscosidad de la solución.

Se contempla la misma metodología de fabricación, se adapta al empleo de dos polímeros ya que requieren de pasos específicos para evitar complicaciones en el desarrollo.

1. Parte Solución del principio activo.

- a) Colocar 70.0% de propilenglicol en un vaso de precipitado de 100 mL y calentar a baño maría hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- b) Agregar la furosemida lentamente y agitar por 5 minutos la mezcla con la ayuda de un agitador magnético.
- c) Calentar en una parilla eléctrica 27.0% de agua, empleando un vaso de precipitado de 100 mL, hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- d) Alcanzada dicha temperatura agregar lentamente y con agitación vigorosa la polivinilpirilidona insoluble, incorporada, agregar sin detener el agitador magnético la polivinilpirilidona soluble teniendo cuidado de mantener la temperatura en un rango de 50°C a 55°C.
- e) Continuar la agitación vigorosa empleando un agitador magnético hasta obtener una solución libre de partículas suspendidas.
- f) Verter sin dejar de agitar esta mezcla al vaso de precipitado que contiene el principio activo.
- g) Terminada la adición aumentar la velocidad de agitación por 5 minutos.

2. Metodología

h) Reservar esta mezcla manteniéndola a una temperatura en el rango de 35°C a 40°C.

2. Parte Solución de los conservadores.

a) Mezclar en un vaso de precipitados de 50 mL 46.0% de agua y el 30.0% de propilenglicol restante.

b) Colocar en baño maría sobre una parrilla de calentamiento y agitar la solución con un agitador magnético hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.

c) Sin apagar el agitador magnético agregar lentamente el metilparabeno hasta la incorporación completa, enseguida adicionar el propilparabeno y continuar la agitación. Logrado la disolución parar la agitación y reservar la mezcla a una temperatura de 35°C a 40°C.

3. Parte Solución del edulcorante y antioxidante.

a) Adicionar en un vaso de precipitados de 100 mL el edulcorante y agregar la parte restante de agua destilada (27.0%).

b) Agitar de forma moderada y constante con una varilla de vidrio hasta su completa incorporación. Posteriormente agregar el bisulfito de sodio , continuar agitando con la varilla de vidrio en forma moderada y constante hasta su completa disolución.

4. Incorporación de soluciones.

a) Manteniendo una temperatura en el rango de 35°C a 40°C y agitando a una velocidad constante con la ayuda de un agitador magnético, agregar lentamente y sin derramar la solución de los conservadores a la solución del principio activo.

b) Mezclar con la ayuda del agitador magnético por 5 minutos.

c) Adicionar la solución del edulcorante y antioxidante lentamente evitando derrames, esto se debe de hacer conservando la agitación por medio de

2. Metodología

un agitador magnético a una velocidad moderada y conservando la solución a una temperatura de 35°C a 40°C.

- d) Continuar agitando la mezcla por 5 minutos más. Dejar enfriar a temperatura ambiente y conservar en frascos de vidrio cerrados.

2.6. Elección del edulcorante.

Para determinar el edulcorante óptimo para el desarrollo de la formulación se diseñaron las siguientes formulaciones.

Componentes	Porcentaje % (m/v) de los componentes de la formulaciones			
	8	9	10	11
	Sin edulcorante	Con manitol	Con fructosa	aumento de manitol
Furosemida	0.10	0.10	0.10	0.10
Propilenglicol	12.50	12.50	12.50	12.50
Manitol	—	10.0	—	15.00
Fructosa	—	—	16.60	—
Aceite de castor polioxil hidrogenado 40	3.75	3.75	3.75	3.75
Glicerina	8.30	8.30	8.30	8.3
Metilparabeno	0.20	0.20	0.20	0.20
Propilparabeno	0.05	0.05	0.05	0.05
Bisulfito de sodio	0.02	0.02	0.02	0.02
Colorante	0.08	0.08	0.08	0.16
Sabor	0.38	0.38	0.38	1.60
Agua	74.54	64.54	57.94	58.34

Tabla 20 Elección del edulcorante

La metodología que se empleó fue la misma para los tres casos y se continuó con el esquema generar de formar 4 partes modificando estas para adaptarlas a las características de los excipientes empleados.

2. Metodología

1. Parte Solución del principio activo.

- a) Colocar el aceite de castor polioxil hidrogenado 40 en un vaso de precipitado de 100 mL y calentar a baño maría hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- a) Agregar la furosemida lentamente y agitar por 5 minutos la mezcla con la ayuda de un agitador magnético.
- b) Mezclar en un vaso de precipitado de 100 mL la glicerina y el 70.0% de propilenglicol con la ayuda de un agitador magnético. Calentar a baño maría hasta lograr una temperatura de 50°C a 55°C.
- c) Alcanzada dicha temperatura agregar lentamente al vaso de precipitado que contiene la mezcla de furosemida y el agente empleado para solubilizarla sin dejar de agitar.
- d) Terminada la adición aumentar la velocidad de agitación por 5 minutos.
- e) Reservar esta mezcla manteniéndola a una temperatura en el rango de 35°C a 40°C.

2. Parte Solución de los conservadores.

- a) Mezclar en un vaso de precipitados de 100 mL 46.0% de agua y el 30.0% de propilenglicol.
- b) Colocar en baño maría sobre una parrilla de calentamiento y agitar la solución con un agitador magnético hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- c) Sin apagar el agitador magnético agregar lentamente el metilparabeno hasta la incorporación completa, enseguida adicionar el propilparabeno y continuar la agitación. Logrado la disolución parar la agitación y reservar la mezcla a una temperatura de 35°C a 40°C.

3. Parte Solución del edulcorante y antioxidante.

- a) Adicionar en un vaso de precipitados de 100 mL el edulcorante y agregar la parte restante de agua destilada (54.0%).

2. Metodología

- b) Agitar de forma moderada y constante con una varilla de vidrio hasta su completa incorporación. Posteriormente agregar el bisulfito de sodio , continuar agitando con la varilla de vidrio en forma moderada y constante hasta su completa disolución.

4. Incorporación de soluciones.

- a) Manteniendo una temperatura en el rango de 35°C a 40°C y agitando a una velocidad constante con la ayuda de un agitador magnético, agregar lentamente y sin derramar la solución de los conservadores a la solución del principio activo.
- b) Mezclar con la ayuda del agitador magnético por 5 minutos.
- c) Adicionar la solución del edulcorante y antioxidante lentamente evitando derrames, esto se debe de hacer conservando la agitación por medio de un agitador magnético a una velocidad moderada y conservando la solución a una temperatura de 35°C a 40°C.
- d) Continuar agitando la mezcla por 5 minutos más. Dejar enfriar a temperatura ambiente y conservar en frascos de vidrio cerrados.

2.7. Elección del colorante y saborizante.

Se elaboró una serie de formulaciones donde se utilizaron tres sabores, fresa, cereza y uva, se varió la concentración hasta encontrar la cantidad necesaria para cubrir los sabores desagradables del principio activo y excipientes.

Se continuó con la metodología general y esta aplicó para las pruebas donde se variaron estos dos excipientes con el objetivo de disminuir inestabilidades dadas por la forma de fabricación.

2. Metodología

Componentes	Porcentaje % (m/v) de los componentes de la formulaciones.						
	12	13	14	15	16	17	18
	uva	fresa	cereza	uva	cereza	fresa	uva
Furosemida	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Propilenglicol	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50
Manitol	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Glicerina	8.30	8.30	8.30	8.30	8.30	8.30	8.30
Aceite de castor polioxol hidrogenado	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	5.00
Metilparabeno	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Propilparabeno	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Bisulfito de sodio	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Sabor	0.18	0.21	0.21	0.38	0.12	0.18	0.41
Colorante	0.01	0.01	0.02	0.08	0.008	0.0066	1.60
Agua	65.00	64.86	64.80	64.62	64.95	64.89	61.87

Tabla 21. Pruebas para encontrar la concentración de saborizante y colorante.

La metodología empleada para la fabricación de las soluciones anteriores respeta la formación de 4 partes que al final se mezclan para dar la formulación final.

1. Parte Solución del principio activo.

- a) Colocar el aceite de castor polioxil hidrogenado 40 en un vaso de precipitado de 100 mL y calentar a baño maría hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- b) Agregar la furosemida lentamente y agitar por 5 minutos la mezcla con la ayuda de un agitador magnético.
- c) Mezclar en un vaso de precipitado de 100 mL la glicerina y el 70.0% de propilenglicol con la ayuda de un agitador magnético. Calentar a baño María hasta lograr una temperatura de 50°C a 55°C.
- d) Alcanzada dicha temperatura agregar lentamente al vaso de precipitado que contiene la mezcla de furosemida y el agente empleado para solubilizarla sin dejar de agitar.
- e) Terminada la adición aumentar la velocidad de agitación por 5 minutos.

2. Metodología

- f) Reservar esta mezcla manteniéndola a una temperatura en el rango de 35°C a 40°C.

2. Parte Solución de los conservadores.

- a) Mezclar en un vaso de precipitados de 100 mL 46.0% de agua y el 30.0% de propilenglicol.
- b) Colocar en baño maría sobre una parrilla de calentamiento y agitar la solución con un agitador magnético hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- c) Sin apagar el agitador magnético agregar lentamente el metilparabeno hasta la incorporación completa, enseguida adicionar el propilparabeno y continuar la agitación. Lograda la disolución parar la agitación y reservar la mezcla a una temperatura de 35°C a 40°C.

3. Parte Solución del edulcorante y antioxidante.

- a) Adicionar en un vaso de precipitados de 100 mL el edulcorante y agregar la parte restante de agua destilada (54.0%).
- b) Agitar de forma moderada y constante con una varilla de vidrio hasta su completa incorporación. Posteriormente agregar el bisulfito de sodio, continuar agitando con la varilla de vidrio en forma moderada y constante hasta su completa disolución.

4. Incorporación de soluciones.

- a) Manteniendo una temperatura en el rango de 35°C a 40°C y agitando a una velocidad constante con la ayuda de un agitador magnético, agregar lentamente y sin derramar la solución de los conservadores a la solución del principio activo.
- b) Mezclar con la ayuda del agitador magnético por 5 minutos.
- c) Adicionar la solución del edulcorante y antioxidante lentamente evitando derrames, esto se debe de hacer conservando la agitación por medio de

2. Metodología

un agitador magnético a una velocidad moderada y conservando la solución a una temperatura de 35°C a 40°C.

- d) Continuar agitando la mezcla por 5 minutos más. Dejar enfriar a temperatura ambiente y conservar en frascos de vidrio cerrados.

Para la elección del saborizante que proporcionara mejores resultados a la solución, se aplicó una prueba de palatabilidad a 30 voluntarios, esta consistió en lo siguiente.

1. Tomar con un gotero una muestra de cada una de las formulaciones.
2. Se le pidió al voluntario enjuagar la boca con un poco de agua.
3. Colocar de 5 a 10 gotas de la formulación directamente en la lengua.
4. Se evaluó la sensación que se percibió (agrado o desagrado), permanencia del sabor y capacidad de enmascarar sabores desagradables.
5. Se registraron las observaciones de cada uno de los participantes y se tomaron en cuenta para la elección del sabor.

2.8. Elección del método de control de pH.

Para conocer el efecto provocado por el pH en la solución y como controlar este factor se diseño un ensayo donde se elaboraron dos formulaciones en las cuales se controlaba este parámetro por dos distintas formas y se compararon contra una tercera la cual no poseía método de control.

Previo a esto se prepararon las siguientes soluciones:

1. Solución valorada de NaOH 1 N
 - a) Pesar 40 gr de NaOH en una balanza analítica.
 - b) Colocar en un vaso de precipitados de 250 mL, 75 mL de agua destilada.
 - c) Agregar con mucho cuidado la muestra de NaOH.
 - d) Agitar cuidadosamente con la ayuda de una varilla de vidrio hasta lograr la completa disolución.

2. Metodología

- e) Lavar y secar perfectamente un matraz volumétrico de 1000 mL, y colocar la solución anterior.
 - f) Realizar tres enjuagues del vaso de precipitados cada uno con 10 mL de agua destilada y agregar al matraz volumétrico.
 - g) Aforar hasta un volumen de 1000 mL con agua destilada.
 - h) Reservar hasta su utilización.
2. Preparación de la solución amortiguadora de fosfato monobásico de sodio - fosfato dibásico de sodio pH 7.6.
- a) Tomar una alícuota de 5.2 mL con la ayuda de una bureta graduada de 50 mL de solución de fosfato monobásico de sodio 1.0 M.
 - b) Adicionarla a un matraz volumétrico de 1000 mL.
 - c) Medir un volumen total de 63.2 mL con una bureta graduada de 50 mL de solución de fosfato dibásico de sodio 0.5 M.
 - d) Agregarla al matraz volumétrico anterior y llevar al aforo de 1000 mL con agua destilada.
 - e) De ser necesario ajustar a $\text{pH } 7.5 \pm 0.1$.
 - f) Reservar hasta emplearse.

2. Metodología

Componentes	Porcentaje % (m/v) de los componentes de la formulaciones.		
	19 Sin control	20 Neutralizada con NaOH	21 Solución amortiguadora de fosfatos
Furosemida	0.10	0.10	0.10
Propilenglicol	12.50	12.50	12.50
Fructosa	16.60	16.60	16.60
Aceite de castor polioxol hidrogenado 40	3.75	3.75	3.75
Glicerina	8.30	8.30	8.30
Solución amortiguadora de fosfatos	—	—	29.16
Metilparabeno	0.20	0.20	0.20
Propilparabeno	0.05	0.05	0.05
Bisulfito de sodio	0.02	0.02	0.02
Colorante	0.08	0.08	0.08
Sabor	0.38	0.38	0.38
NaOH	—	cbp	—
Agua	57.94	≈ 58.00	28.78

Tabla 22. Efecto del control de pH en la formulación.

Para este caso, la modificación principal que se realizó a la metodología fue que al final de la preparación se debe neutralizar la solución ya sea agregando NaOH 1N o solución amortiguadora de fosfato monobásico de sodio – fosfato dibásico de sodio pH 7.6.

1. Parte Solución del principio activo.

- a) Colocar el aceite de castor polioxil hidrogenado 40 en un vaso de precipitado de 100 mL y calentar a baño maría hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- b) Agregar la furosemida lentamente y agitar por 5 minutos la mezcla con la ayuda de un agitador magnético.

2. Metodología

- c) Mezclar en un vaso de precipitado de 100 mL la glicerina y el 70.0% de propilenglicol con la ayuda de un agitador magnético. Calentar a baño María hasta lograr una temperatura de 50°C a 55°C.
- d) Alcanzada dicha temperatura agregar lentamente al vaso de precipitado que contiene la mezcla de furosemida y el agente empleado para solubilizarla sin dejar de agitar.
- e) Terminada la adición aumentar la velocidad de agitación por 5 minutos.
- f) Reservar esta mezcla manteniéndola a una temperatura en el rango de 35°C a 40°C.

2. Parte Solución de los conservadores.

- a) Mezclar en un vaso de precipitados de 100 mL 46.0% de agua y el 30.0% de propilenglicol.
- b) Colocar en baño María sobre una parrilla de calentamiento y agitar la solución con un agitador magnético hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- c) Sin apagar el agitador magnético agregar lentamente el metilparabeno hasta la incorporación completa, enseguida adicionar el propilparabeno y continuar la agitación. Lograda la disolución parar la agitación y reservar la mezcla a una temperatura de 35°C a 40°C.

3. Parte Solución del edulcorante y antioxidante

- a) Adicionar en un vaso de precipitados de 100 mL el edulcorante y agregar la parte restante de agua destilada (54.0%).
- b) Agitar de forma moderada y constante con una varilla de vidrio hasta su completa incorporación. Posteriormente agregar el bisulfito de sodio, continuar agitando con la varilla de vidrio en forma moderada y constante hasta su completa disolución.

2. Metodología

4. Incorporación de soluciones.

- a) Manteniendo una temperatura en el rango de 35°C a 40°C y agitando a una velocidad constante con la ayuda de un agitador magnético, agregar lentamente y sin derramar la solución de los conservadores a la solución del principio activo.
- b) Mezclar con la ayuda del agitador magnético por 5 minutos.
- c) Adicionar la solución del edulcorante y antioxidante lentamente evitando derrames, esto se debe de hacer conservando la agitación por medio de un agitador magnético a una velocidad moderada y conservando la solución a una temperatura de 35°C a 40°C.
- d) Neutralizar la solución empelando en cada caso solución amortiguadora de fosfato monobásico de sodio - fosfato dibásico de sodio pH 7.6 o solución de NaOH 1N.
- e) Continuar agitando la mezcla por 5 minutos más. Dejar enfriar a temperatura ambiente y conservar en frascos de vidrio cerrados.

Se monitoreó constantemente la estabilidad de estas tres formulaciones, para esto se mantuvieron en reposo a temperatura ambiente y protegidas de la luz, por medio de un frasco ámbar; se monitoreo constantemente el pH de la soluciones por medio de tiras reactivas de pH para observar su comportamiento.

2.9. Formulación

2.9.1. Especificaciones.

Se midieron los parámetros de densidad relativa, índice de refracción y cromatografía en capa fina para evaluar si se tiene una degradación debido al proceso de ciclado. Estos análisis se hicieron al inicio de la prueba de ciclado y al finalizarla, además se les determinaron estas mismas pruebas al resto de la soluciones (a lo que quedó de cada lote no se sometió a apruebas de ciclado térmico, simplemente se dejaron en reposo a temperatura ambiente, almacenados bajo la protección de la luz ya sea por medio de un frasco color ámbar o mediante el uso de papel aluminio en su exterior).

2. Metodología

La prueba de densidad relativa se basa en la relación que existe entre el peso de un volumen de una sustancia y el peso del mismo volumen de agua, a una temperatura dada. Para limpiar el picnómetro, se llenó el interior del cuerpo con una solución limpiadora de ácido crómico y se dejó reposar durante 4 horas. Posteriormente se vació el picnómetro y se enjuagó con abundante agua destilada. Se eliminaron los residuos de agua enjuagando el picnómetro vacío con varias porciones de alcohol etílico y finalmente con éter dietílico, se dejó secar completamente; este mismo proceso se empleó para limpiar el termómetro y la tapa que se utilizaron.

Se realizó la calibración del picnómetro a 25°C; se ensambló y pesó el picnómetro vacío y secó en una balanza analítica, registrando el peso en gramos, hasta la cuarta cifra decimal. Se retiró la tapa del tubo capilar y el tapón esmerilado con el termómetro. Se llenó el picnómetro con agua destilada la cual fue recientemente hervida y enfriada a 20°C. Se colocó el tapón esmerilado con el termómetro adaptado cuidadosamente y se dejó que el exceso de agua saliera por el tubo capilar. Se verificó que no hubiera burbujas en el interior del cuerpo del picnómetro y del capilar. Se colocó el picnómetro lleno y ensamblado, pero sin tapa, en un baño a 25°C. El nivel de agua del baño, debió de quedar por arriba de la marca de graduación del picnómetro. Al llevar a la temperatura exacta de 25°C, se ajustó el volumen del tubo capilar, de tal manera que el menisco del líquido quedo tangente al aforo. Se secó muy bien el exterior y boca del capilar, se colocó su tapa ajustándola bien. Se tuvo el cuidado de secar el picnómetro una vez que salió del baño y se pesó en la balanza registrando el peso hasta la cuarta cifra. Se calculó el peso del agua contenida en el picnómetro mediante la siguiente fórmula:

$$C = B - A$$

Donde:

C = Peso del agua en gramos.

B = Peso del picnómetro lleno con agua en gramos.

A = Peso del picnómetro vacío en gramos.

Para determinar la densidad relativa de todas las soluciones fabricadas, se sigue la misma metodología sustituyendo el agua por cada una de las muestras. La densidad relativa de las soluciones se calculó mediante la siguiente fórmula:

2. Metodología

$$DR = (D/C)$$

Donde:

DR = Densidad relativa de la muestra.

D = Peso de la muestra en gramos.

C = Peso del agua en gramos, medidas a 25 °C.¹⁴

La prueba de índice de refracción consistió en utilizar un refractómetro tipo ABBE en el cual se controló la temperatura a 25°C y se ajustó con agua destilada. Una vez hecho esto, se procedió a medir dicho índice en las soluciones.

Se hizo colocando una pequeña gota de la muestra en la placa, cuidando de que no quedara ninguna burbuja y se leyó la lectura que indicaba la escala.

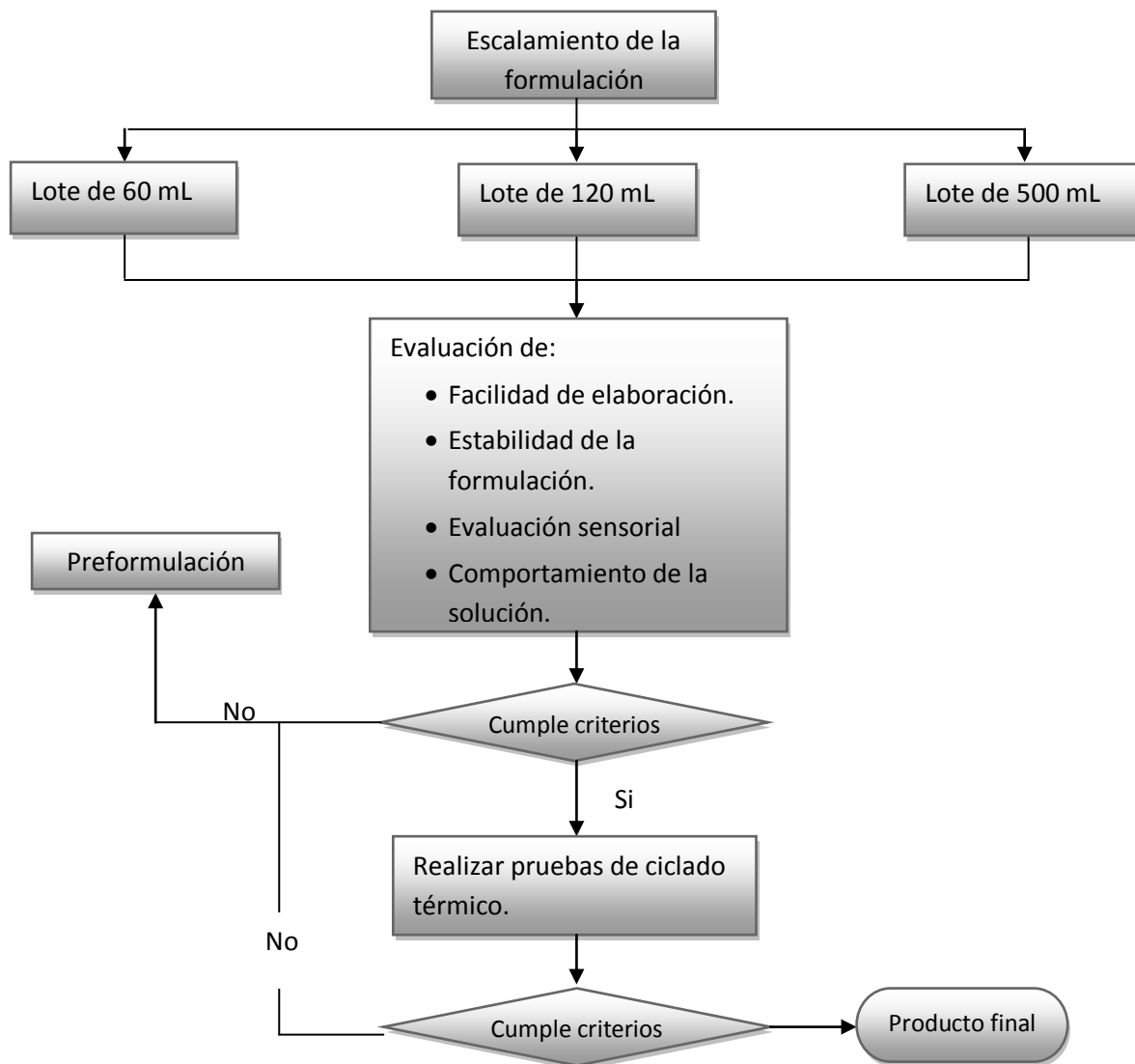
La presencia de compuestos de degradación se midieron mediante el uso de una cromatografía en capa fina y como ya se ha mencionado, se empleó como fase móvil para la elusión, una mezcla de Acetato de etilo: Hexano (70:30) y la fase estacionaria estaba constituida por una placa cubierta de sílica gel 60F254; y se utilizó una lámpara de luz UV como revelador.

2.9.2. Escalamiento.

El proceso de escalamiento consistió en aumentar progresivamente el volumen de la formulación, y al mismo tiempo evaluar la estabilidad al hacer estas modificaciones. Para esto se planteó realizar el escalamiento a un volumen final de:

- 60 mL
- 120 mL
- 500 mL

Este proceso se realizó por duplicado y en cada etapa se verificaron las características de las soluciones obtenidas, la metodología fue la siguiente:



La metodología empleada en la fabricación en cada etapa de fabricación, fue la misma teniendo el cuidado de adaptar tanto los instrumentos de medición como el material empleado a las necesidades volumétricas.

1. Parte Solución del principio activo.

- a) Colocar el aceite de castor polioxil hidrogenado 40 en un vaso de precipitado y calentar a baño maría hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.

2. Metodología

- b) Agregar la furosemida lentamente y agitar por 5 minutos la mezcla con la ayuda de un agitador magnético.
- c) Mezclar en un vaso de precipitado la glicerina y el 70.0% de propilenglicol con la ayuda de un agitador magnético. Calentar a baño maría hasta lograr una temperatura de 50°C a 55°C.
- d) Alcanzada dicha temperatura agregar lentamente al vaso de precipitado que contiene la mezcla de furosemida y el agente empleado para solubilizarla sin dejar de agitar.
- e) Terminada la adición aumentar la velocidad de agitación por 5 minutos.
- f) Reservar esta mezcla manteniéndola a una temperatura en el rango de 35°C a 40°C.

2. Parte Solución de los conservadores.

- a) Mezclar en un vaso de precipitados 46.0% de agua y el 30.0% de propilenglicol.
- b) Colocar en baño maría sobre una parrilla de calentamiento y agitar la solución con un agitador magnético hasta alcanzar una temperatura de 50°C a 55°C.
- c) Sin apagar el agitador magnético agregar lentamente el metilparabeno hasta la incorporación completa, enseguida adicionar el propilparabeno y continuar la agitación. Logrado la disolución parar la agitación y reservar la mezcla a una temperatura de 35°C a 40°C.

3. Parte Solución del edulcorante y antioxidante.

- a) Adicionar en un vaso de precipitados el edulcorante y agregar la parte restante de agua destilada (54.0%).
- b) Agitar de forma moderada y constante con una varilla de vidrio hasta su completa incorporación. Posteriormente agregar el bisulfito de sodio, continuar agitando con la varilla de vidrio en forma moderada y constante hasta su completa disolución.

2. Metodología

4. Incorporación de soluciones.

- a) Manteniendo una temperatura en el rango de 35°C a 40°C y agitando a una velocidad constante con la ayuda de un agitador magnético, agregar lentamente y sin derramar la solución de los conservadores a la solución del principio activo.
- b) Mezclar con la ayuda del agitador magnético por 5 minutos.
- c) Adicionar la solución del edulcorante y antioxidante lentamente evitando derrames, esto se debe de hacer conservando la agitación por medio de un agitador magnético a una velocidad moderada y conservando la solución a una temperatura de 35°C a 40°C.
- d) Neutralizar la solución empelando solución de NaOH 1N.
- e) Continuar agitando la mezcla por 5 minutos más. Dejar enfriar a temperatura ambiente y conservar en frascos de vidrio cerrados.

2.9.3. Estabilidad de la formulación.

El programa de ciclado térmico acelerado al cual se sometieron las soluciones fue el siguiente:

Tiempo	Condición								
	25°C			2-8°C			40°C		
Tamaño de lote	1	2	3	1	2	3	1	2	3
60 mL	✓	x	x	x	✓	x	x	x	✓
120 mL	x	✓	x	✓	x	x	x	x	✓
500 mL	x	x	✓	✓	x	x	x	✓	x
cada tres días se reinicia con el ciclo hasta alcanzar 30 días									
Tiempo total:	1 mes								

Tabla 23. Programa de prueba de ciclado térmico acelerado.

✓ = Con condición x = Sin condición

2. Metodología

El programa de ciclado consistió en tomar 30 mL de cada solución por duplicado, las cuales se sometieron a la prueba, por ejemplo, en el caso de la formulación de 60 mL se tomó una muestra de 30 mL, el primer día de la prueba se sometió a 25°C, pasado 24 h se cambió a una temperatura de 2-8°C, transcurrieron 24 h más la solución cambió a una temperatura de 40°C; al tercer día se volvió a colocar el frasco a una temperatura de 25°C y así hasta completar 1 mes de prueba. Este mismo proceso se aplicó a una muestra de 30 mL para el escalamiento de 120 mL y de 500 mL.

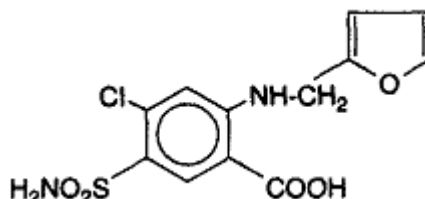
3. Resultados

3. Resultados

3.1. Preformulación

Los resultados obtenidos para las pruebas de preformulación se resumen en la siguiente tabla.

Furosemida.



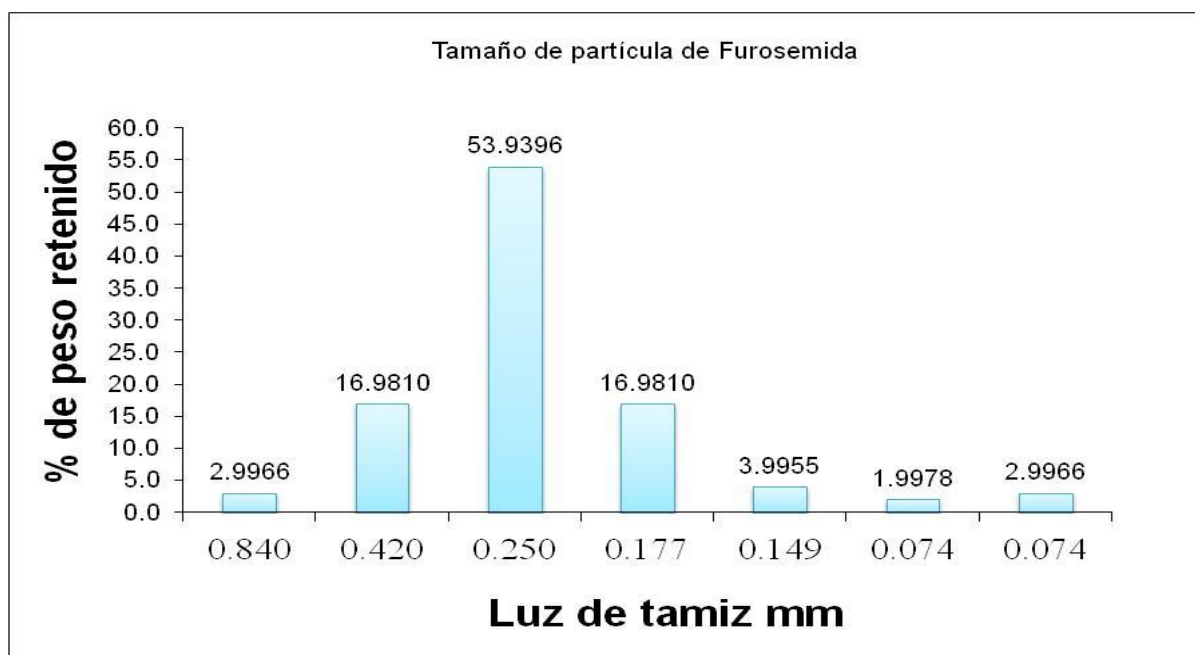
Determinación	Especificación	Resultados
Descripción.	Polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillo, inodoro. En presencia de luz se torna amarillo con productos de degradación.	Polvo blanco de finos cristales, con un color ligeramente amarillo el cual no posee algún olor, de sabor ligeramente amargo. Presenta coloración amarillo intenso cuando se expone a la luz.
Tamaño de partícula	0.25 mm \pm 0.1 mm	0.25 mm (ver grafica 6)
Punto de fusión	208 °C	209-211 °C
Identificación por espectrofotometría UV	La longitud de onda máxima absorbancia a 271 nm, no difiere en más del 3%	Muestra dos picos uno a 227 nm con una absorbancia de 0,967 nm y otro a 271 nm, con absorbancias de 0,525 respectivamente.
Solubilidad	Soluble alcohol metílico, acetona.	Cumple (tabla25)
	Poco soluble en etanol, propilenglicol.	Cumple (tabla25)
	Ligeramente soluble en éter, glicerina.	Cumple (tabla25)
	Casi insoluble en vaselina líquida, agua y cloroformo.	Cumple (tabla25)
Estabilidad	NaOH 7N: la solución permanece sin cambios.	La solución no presenta coloración.
	HCl 7N: la solución se torna amarilla indicando degradación. El Rf difiere a la sustancia de referencia.	La solución presenta intenso color amarillo. Se presentan 3 productos de degradación con RF de 0.67, 0.44 y 0.22.
	H ₂ O ₂ : la solución se torna amarilla indicando degradación. El RF difiere a la sustancia de referencia.	La solución presenta un intenso color amarillo. Presenta 2 productos de degradación con Rf de 0.58 y 0.36

Tabla 24. Resultados del estudio de preformulación en el desarrollo de la solución.

3. Resultados

3.1.1. Tamaño de partícula.

La siguiente grafica muestra la distribución de los diferentes tamaños de partículas obtenidos en la muestra de furosemida.



Gráfica 6. Distribución del tamaño de partícula de una muestra de furosemida.

3.1.2. Solubilidad del principio activo.

Los resultados obtenidos en las pruebas de solubilidad en diferentes disolventes se muestran resumidos en la siguiente tabla.

Disolvente	Furosemida (mg)	Vol. disolvente (mL)	Tiempo (min)	Observaciones
Alcohol metílico	10.00	0.70	0.5	Se disuelve
Acetona	10.00	0.85	1.0	Se disuelve
1-Butanol	10.00	1.60	1.5	Se disuelve
Alcohol isopropílico	10.00	2.00	2.0	Se disuelve
Propilenglicol	10.00	3.00	3.0	Se disuelve
Alcohol 95 %	10.00	4.30	4.5	Se disuelve
Glicerina	10.00	8.00	6.0	Se disuelve
Éter etílico	10.00	9.50	8.0	No se disuelve
Vaselina líquida	10.00	> 6.00	> 30.0	No se disuelve
Agua	10.00	> 70.00	> 30.0	No se disuelve
Cloroformo	10.00	> 90.00	> 30.0	No se disuelve

Tabla 25. Muestra los resultados de la prueba de solubilidad de furosemida con diferentes disolventes.

3. Resultados

Las características de las soluciones con diferentes disolventes que se obtuvieron a través de la prueba de solubilidad se muestran en la tabla de abajo.

Disolvente	Observaciones
Alcohol metílico	Al agregar la muestra de principio activo, ésta inmediatamente se disuelve, solo es necesario una ligera agitación para lograr la completa disolución del fármaco. La solución final es clara transparente sin presencia de partículas. Disolvente uso analítico.
Acetona	La disolución no fue inmediata pero si rápida, se agitó por 1.0 minuto. La solución es transparente, incolora y libre de partículas suspendidas. Disolvente para uso analítico.
1-Butanol	Se obtuvo una solución libre de partículas suspendidas, incolora y de olor característico. Al inicio se observaron partículas suspendidas y en el fondo, conforme se incremento la cantidad de disolvente y el tiempo de agitación éstas desaparecieron. Por su alta toxicidad no es prudente utilizarlo como disolvente y se clasifica como disolvente uso analítico.
Alcohol isopropílico	Se obtuvo una solución libre de partículas, transparente, incolora y de fácil preparación; conforme se iba incrementando el disolvente y el tiempo de agitación, el fármaco se solubiliza. La alta toxicidad no favorece su uso. Disolvente para uso analítico.
Propilenglicol	Solución opaca de color blanco con partículas suspendidas que conforme se agregó más disolvente y aumentó el tiempo de agitación ésta se aclaró resultando una solución clara, transparente, libre de partículas suspendidas y ligeramente viscosa. Disolvente uso farmacéutico.
Alcohol 95 %	El disolvente tiene la capacidad de solubilizar de inmediato al principio activo, puesto que al poner en contacto con la muestra de furosemida ésta se disuelve obteniéndose una solución transparente, incolora, libre de partículas suspendidas, uso de disolvente farmacéutico.
Glicerina	Solución opaca de color blanco, con presencia de partículas suspendidas; al aumentar la cantidad del disolvente y el tiempo de agitación desaparecen estas características obteniéndose una solución clara, transparente libre de partículas suspendidas, viscosa. Uso de disolvente farmacéutico.
Éter etílico	Con este disolvente se observan una solución transparente, con presencia de precipitados que no se pudieron solubilizar. Uso de disolvente analítico.
Vaselina líquida	Este disolvente forma una mezcla turbia opaca de color blanco, la cual no cambia al ir agregando más disolvente ni incrementando el tiempo de agitación. Uso de disolvente farmacéutico.
Agua	No se logra solubilizar la muestra del principio activo. Uso de solvente farmacéutico.
Cloroformo	El principio activo no se disuelve, se obtiene una suspensión que al dejarla en reposo se sedimenta. Uso del disolvente para fines analíticos.

Tabla 26. Características observadas en las soluciones de furosemida con diferentes disolventes.

3. Resultados

3.1.3. Degradación del principio activo.

Los resultados obtenidos mediante la prueba de exponer una solución de principio activo disuelta en acetona a la luz solar y protegida contra esta se muestran en seguida.

Principio activo	Medio	Concentración	Condiciones	R.f
100 mg	Acetona	—	Referencia	0.86
100 mg	1 mL NaOH	7 N	48 hrs T.A	0.80
100 mg	1 mL HCl	7 N	48 hrs T.A.	0.067
				0.44
				0.22
100 mg	1 mL H ₂ O ₂	30 %	48 hrs T.A	0.58
				0.36
100 mg	Acetona	—	Expuesta a la luz	0.85
				0.76
				0.32
100 mg	Acetona	—	Protegida de la luz	0.66

Tabla 27. Muestra la estabilidad de la furosemida en diferentes medios y a distintas condiciones.

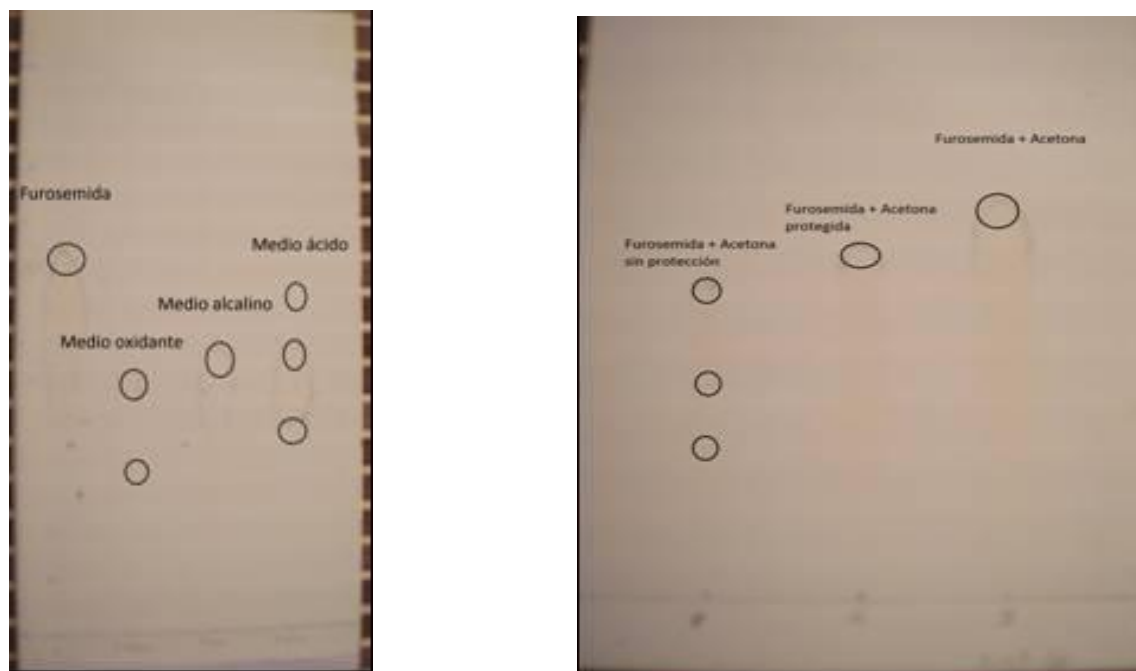


Figura 8. Cromatoplas de CCF donde se muestran el efecto de la furosemida en diferentes medios y condiciones.

3. Resultados



Figura 9. Efecto de la luz en una solución de furosemida con acetona.

3.1.4. Elección del tensoactivo.

Las características de las soluciones que se obtuvieron variando el tipo de tensoactivo, la cantidad de éste y el uso de combinaciones se describen en la siguiente tabla.



Figura 10. Donde se observó el crecimiento de cristales en las formulaciones planteadas al dejarlas en reposo.

3. Resultados

Formulación	Resultados
Aceite de castor polioxil hidrogenado 40	Solución incolora, translúcida, de sabor agradable, sin presencia de partículas suspendidas; a un mes de almacenamiento la solución mantiene las características originales, después de 2 meses se observa la formación de cristales incoloros, a 3 meses de almacenamiento la solución se satura con cristales en forma de aguja, incoloros, translúcidos.
Disminución de aceite de castor polioxol hidrogenado	Solución incolora, translúcida, de sabor agradable, sin presencia de partículas suspendidas; a un mes de reposo la solución mantiene las características originales, a los 2 meses se observa el crecimiento de cristales incoloros. Finalmente a los 3 meses la solución se satura con cristales en formas de aguja, incoloras, translúcidas.
Poloxamero 188	Solución incolora, de sabor agradable, translúcida y libre de partículas suspendidas. A un mes de almacenamiento se observan pequeños cristales en el fondo del recipiente, a los 2 meses se identifica un aumento en la presencia y tamaño de estos cristales, a 3 meses la solución se satura con cristales incoloros en forma de aguja.
Aumento de Poloxamero 188	Solución incolora, de sabor agradable, translúcida y libre de partículas suspendidas. A un mes de almacenamiento se observan pequeños cristales en el fondo del recipiente, a los 2 meses se aumenta la presencia y tamaño de estos cristales. Finalmente a 3 meses la solución se satura con cristales incoloros en forma de aguja.
Aceite de castor polioxil hidrogenado 40 y poloxamero 188	Solución ligeramente viscosa, translucido, incoloro y libre de partículas suspendidas. A un mes de su fabricación se observan pequeños cristales en el fondo del recipiente. A los 2 meses se aumenta la presencia y tamaño de estos cristales, a los 3 meses la solución se satura con cristales incoloros en forma de aguja.

Tabla 28. Características obtenidas de las pruebas con diferentes tensoactivos.

3. Resultados

3.1.5. Incremento de la viscosidad utilizando polímeros, mezcla de 5% de polivinilpirolidona insoluble y 2% de polivinilpirolidona soluble.

El efecto que tiene el incrementar la viscosidad a la solución se describe en la siguiente tabla.

Formulación	Resultados
Polivinilpirolidona insoluble (5.0%) y polivinilpirolidona soluble (2.0%)	Solución opaca y turbia de color blanco, se observa sedimentación de partículas al suspender la agitación de las cuales se desaparecen con facilidad al agitarlos. A 1 mes de almacenamiento aumenta la cantidad de precipitado y son más difíciles de eliminarlos. A 2 meses se presenta la aparición de una torta o "cake" la cual no se desasen fácilmente. A 3 meses de almacenamiento en reposo la torta no se puede resuspender, desaparece la turbiedad y queda un líquido traslucido ligeramente turbio.

Tabla 29. Características obtenidas a partir del incremento de la viscosidad de la solución.



Figura 11. Aparición del fenómeno "cake" en la solución donde se incremento la viscosidad.

3.1.6. Elección del edulcorante.

Las características logradas a partir de la introducción de un saborizante y colorante se describen detalladamente en la tabla siguiente.

3. Resultados

Formulación / Edulcorante	Resultados.
8 sin edulcorante	Solución libre de partículas suspendidas, translúcida, de sabor y color agradable. Sin presencia de cristales.
9 con manitol	Solución incolora, de sabor agradable, la cual no presenta partículas suspendidas. Con presencia de cristales.
10 con fructosa	La solución tiene un sabor muy agradable, es superior a las anteriores, se enmascara perfectamente los sabores de los excipientes. Sin presencia de cristales.
11 aumento de manitol	La solución tiene sabor agradable, se enmascara ligeramente los sabores desagradables, el color es intenso y se observa la presencia de cristales.

Tabla 30. Efecto del cambio del edulcorante en la formulación.



Figura 12. Crecimiento de cristales en las formulaciones con manitol como edulcorante.

3. Resultados

3.1.7. Elección del colorante y saborizante.

El efecto que tiene el ir variando la concentración del colorante y saborizante en la solución se describen en la siguiente tabla.

Formulación / sabor	Resultados
12 / Uva	Solución libre de partículas suspendidas, sabor intenso y desagradable, la tonalidad es intensa poco atractiva.
13/ Fresa	Solución de un color rojo intenso, de sabor amargo no agradable al paladar, libre de sólidos suspendidos.
14 / Cereza	La solución tiene una tonalidad rojo intenso con una viscosidad notable, el sabor es intenso dejando una sensación picante en el paladar
15 / Uva	La tonalidad de la solución disminuyó pero aun sigue siendo intensa, no se tiene cambio alguno en el sabor, se nota un excedente de éste.
16 / Cereza	El sabor picante aún se percibe, pero en menor intensidad la coloración aun no es agradable.
17/ Fresa	La coloración roja intensa no tiene cambio aparente, la solución aun posee un sabor desagradable.
18 / Uva	La tonalidad es ligeramente morada de sabor agradable al paladar, no se perciben los sabores del principio activo ni de los excipientes.

Tabla 31. Resultados obtenidos al variar la concentración del saborizante y colorante empleados.



Figura 12. Características físicas de las formulaciones sabor fresa, uva y cereza.

3. Resultados

3.1.8. Elección del método de control de pH.

Las diferencias que se pudieron observar a través del cambio en el método con que se controló el pH se muestran en seguida.

Formulación	Resultados
Formulación 19 sin control de pH	La formulación no contiene partículas suspendidas, tiene buen aspecto, es translúcida de sabor agradable y fácil elaboración. pH inicial ácido.
Formulación 20 Neutralizado con NaOH 1 N	Solución translúcida de aspecto agradable, sin presencia de sólidos suspendidos. El sabor no se modifica ni la apariencia. El color de la solución permanece inalterable. pH inicial neutro.
Formulación 21 Con solución amortiguadora de fosfatos	Ligero sabor arenoso en la solución, sin presencia de partículas suspendidas, la tonalidad no se altera. pH inicial neutro.

Tabla 32. Efecto del método de control de pH en la formulación.

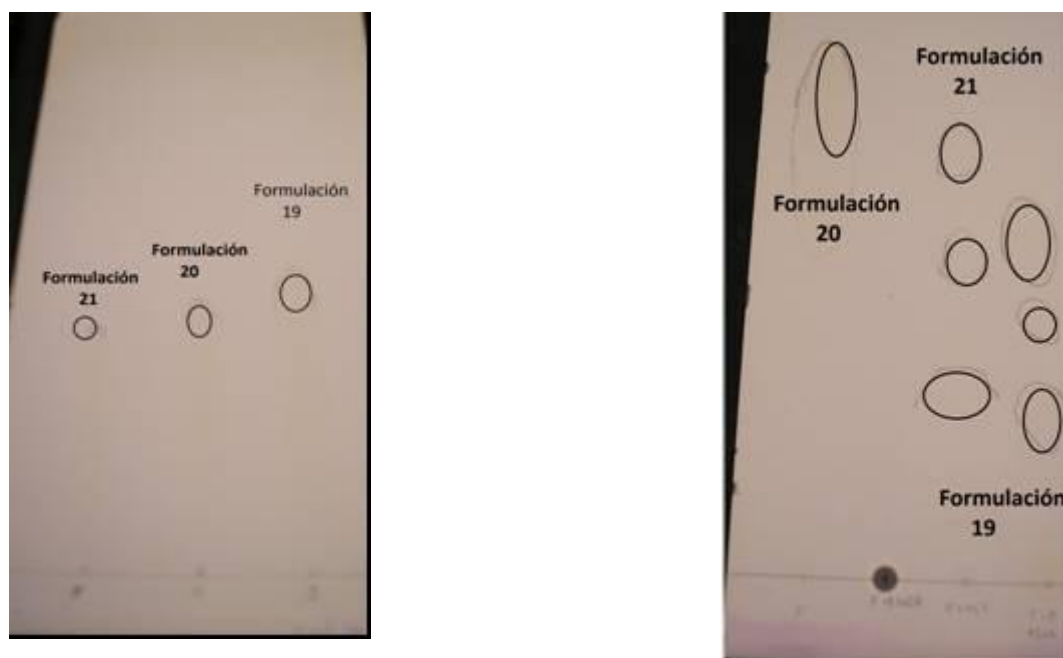


Figura 13. Cromatoplas al inicio de la prueba, el cambio realizado fue el control de pH por dos métodos empleando NaOH 1 N y solución amortiguadora de fosfatos.

3. Resultados

3.2. Formulación.

Los resultados de las pruebas que abarca la fase de formulación como son; densidad relativa, escalamiento y pruebas de ciclado térmico, se condensaron y se exponen de forma resumida en la siguiente tabla.

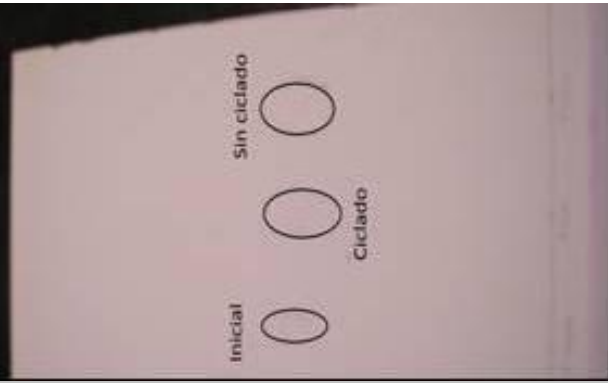
Parámetro	Escalamiento								
	60 mL			120 mL			500 mL		
	Inicial	Ciclado	Sin ciclado	Inicial	Ciclado	Sin ciclado	Inicial	Ciclado	Sin ciclado
Densidad relativa	1.0984	1.0994	1.0879	1.0970	1.1017	1.0970	1.0970	1.1006	1.0970
	1.0991	1.0993	1.0989	1.0970	1.1016	1.0970	1.0970	1.1006	1.0970
	1.0993	1.0995	1.0995	1.0970	1.1016	1.0970	1.0970	1.1006	1.0970
	1.0990	1.0994	1.0899	1.0970	1.1016	1.0970	1.0970	1.1006	1.0970
	1.0988	1.0994	1.0901	1.0969	1.1017	1.0968	1.0969	1.1006	1.0968
Media	1.09892	1.0994	1.09326	1.0970	1.1016	1.0969	1.0970	1.1006	1.0969
Índice de refracción	1.3830	1.3833	1.3825	1.3885	1.3860	1.3873	1.3850	1.3865	1.3870
Descripción	Solución homogénea, ligeramente morada, de sabor y olor a uva, libre de partículas suspendidas, translúcida.								
Cromatoplaca.									

Tabla 33. Resultados obtenidos a partir de las pruebas de escalamiento y ciclado térmico

4. Análisis de resultados

4. Análisis de resultados.

En este capítulo se discutirán los resultados que se obtuvieron para cada una de las formulaciones propuestas en la metodología; así mismo se analizarán y se presentarán los beneficios que se pueden obtener al emplear cada uno de las técnicas estudiadas. De igual forma se exponen los riesgos o problemas que se pueden presentar debido a la toxicidad de los excipientes si no se respeta la concentración, así mismo las dificultades técnicas que se presentaron en el desarrollo de la formulación.

4.1. Caracterización del principio activo.

4.1.1. Descripción del principio activo.

Las características físicas del principio activo son un polvo blanco de finos cristales, con un color ligeramente amarillo, sin olor característico y de sabor ligeramente amargo; además de acuerdo con sus características reológicas se puede decir que no fluye fácilmente, tiende a pegarse en el vidrio.

Al comparar las especificaciones de la literatura (polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillo, inodoro¹⁴) con las características observadas durante esta prueba se puede inferir que el principio activo cumple con éstas. Sin embargo, para identificar al principio activo fue necesario realizar más pruebas para confirmar este resultado y así asegurar no estuviese degradado o contaminado.

4.1.2. Tamaño de partícula.

La gráfica 6 muestra la distribución de los diferentes tamaños de partícula presentes en la muestra de principio activo, como se observa el mayor porcentaje de masa retenido se encuentra en el tamiz número 60, el cual tiene una luz de 0.250 mm, por lo tanto, se puede decir que el 80% de las partículas se encuentran en el rango que va de 0.177 mm a 0.420 mm, lo que nos indica que tenemos un polvo moderadamente grueso.

4.1.3. Punto de fusión.

El valor obtenido al finalizar la prueba en un equipo de Fisher-Johns fue de 209-211°C. Se encuentra ligeramente 1°C por encima del reportado en la monografía, el cual es cercano a 208°C con descomposición¹⁴, con un rango de 2°C. Esto no indica que el

4. Análisis de resultados

principio se encuentra impuro, debido a que el dato está en el rango de la especificación, la variación puede deberse a diversos factores, entre los más comunes están la presencia de humedad en la muestra, productos de degradación, la presión atmosférica y la velocidad de calentamiento del equipo. Por lo tanto, se puede decir que debido a que el rango de fusión es de 2°C la muestra no presenta impurezas o productos de degradación.

Para identificar el principio activo y determinar la ausencia de productos de degradación o de impurezas se realizó la prueba confirmatoria de cromatografía en capa fina y un barrido en espectrofotometría de UV.

4.1.4. Identificación del principio activo.

Mediante la ayuda de la técnica de Espectrofotometría de UV se realizó un barrido de la muestra a diferentes longitudes de onda para encontrar los picos de absorbancia máxima. Se encontraron dos picos, uno a 227 nm con una absorbancia de 0.967 y otro a 271 nm, con absorbancia de 0.525.

Estos resultados se compararon con la longitud de onda de máxima de absorción de la furosemida reportada en la monografía (tabla 25, pág. 25), la cual es de 271 nm sin diferir más del 3.0%.¹⁴ Al comparar las longitudes de onda obtenidas a través de la prueba contra las reportadas en la monografía se confirma claramente que corresponde a furosemida, por lo que, se puede afirmar que la muestra es furosemida y no se encuentra degradada o con impurezas que pudieran interferir con el desarrollo de la formulación.

Las siguientes pruebas nos ayudaron a conocer las características de solubilidad del principio activo indispensable en el desarrollo de la solución.

4.1.5. Solubilidad del principio activo

Para realizar esta prueba se empleó como guía para la solubilidad lo establecido en la literatura; lo cual indica que la furosemida es soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos, dimetilformamida y acetona, poco soluble en etanol; ligeramente soluble en éter, casi insoluble en agua y cloroformo.¹⁴

Bajo esta premisa se clasificaron en dos grupos los disolventes empleados en esta prueba de acuerdo a su uso, en los que son de uso farmacéutico y los de uso analítico

4. Análisis de resultados

(tablas No. 25 y 26), esto se determinó con base en el grado de toxicidad, siendo que los disolventes para uso farmacéutico son inocuos o su empleo está permitido en formas farmacéuticas y los disolventes grado analítico poseen una toxicidad, estos últimos se pueden emplear en el desarrollo del método analítico para extraer y cuantificar al principio activo. Junto a esto se determinó la cantidad mínima necesaria para mantener en solución al principio activo.

Los tres disolventes que solubilizaron mejor a la furosemida son el alcohol metílico, la acetona y el 1-butanol, pues tan solo se emplearon 0.7 mL, 0.85 mL y 1.6 mL, respectivamente, para formar una solución con la muestra, además que la disolución se logró en un tiempo relativamente corto.

Desafortunadamente por las características de estos disolventes como su efecto tóxico y restricciones de uso en la fabricación de medicamentos, no es posible emplearlos como cosolvente.

Los disolventes que presentaron una solubilidad aceptable y que se pueden emplear como cosolventes en la fabricación de soluciones debido a su baja toxicidad fueron: el propilenglicol, etanol al 95% y glicerina. El volumen empleado para disolver los 10 mg de muestra fue de: 3.0 mL, 4.3 mL y 8.0 mL respectivamente, esto nos indica que podemos emplear a estos disolventes como cosolventes en la formulación, ya que son capaces de solubilizar a la furosemida con un volumen relativamente bajo y en un tiempo corto, sin embargo no se podrían utilizar como disolvente principal, ya que el propilenglicol y el etanol al 95% en grandes concentraciones pueden provocar efectos tóxicos en los infantes, por ello es necesario emplear un tensoactivo que mejore la solubilidad.

Otros factores que afectaron a la solubilidad fueron el tiempo de agitación, ya que se observó que para ciertos disolventes, la agitación favorecía la solubilización del principio activo, dado que bastaba con seguir agitando la solución sin agregar más disolvente para lograr disolver por completo al fármaco (tabla No 26).

Con estos resultados podemos decir que no se encontró un disolvente que fuera capaz de solubilizar a la furosemida en concentraciones bajas y que no fuera tóxico para el consumo en pacientes pediátricos; pero se puede emplear propilenglicol, etanol 95% y glicerina como auxiliares en la solubilización del principio activo, ya que a una

4. Análisis de resultados

concentración relativamente baja se pudo disolver la muestra en un tiempo corto y la toxicidad de estos disolventes no representa ningún riesgo para la salud de los infantes.

Por último existen disolventes que disuelven parcialmente a la furosemida tales como: vaselina líquida, agua y cloroformo (siendo tóxico este último y no se recomienda como disolvente en soluciones), ya que se necesita exceso de estos disolventes y lo único que se obtiene es una suspensión semi-estable.

4.1.6. Degradación del principio activo.

Los resultados de esta prueba muestran la estabilidad del principio activo en diferentes medios, ésta se comparó al realizar una cromatografía en capa fina para observar la aparición de los productos de degradación. Para saber esto, se calculó el Rf de las manchas formadas después de la elución en los diferentes medios y se comparó con una solución de referencia de furosemida.

En la tabla 27 se muestran los Rf después de la elución de las soluciones problema de furosemida almacenadas en medio ácido, alcalino, oxidante y cuando se evaluó el efecto de la luz sobre el principio activo.

Se observa que en un medio alcalino (NaOH) la furosemida se mantiene estable debido a que el Rf es similar al de la solución de referencia, además de que se obtiene una sola mancha a 0.80 en la cromatoplaqueta. Sin embargo, para el medio oxidante (H₂O₂) y ácido (HCl) se observaron en primer lugar varias manchas, para el medio oxidante se obtuvieron manchas en valores de Rf de 0.58 y 0.36, esto indica que la furosemida se está degradando debido a que existen dos compuestos en solución, cuyos valores de Rf de elución son diferentes comparándolos con la solución de referencia.

Para el caso del medio ácido (HCl), es notorio que la furosemida a este pH es más inestable, ya que se presentaron 3 manchas a valores de Rf de 0.67, 0.44 y 0.22 respectivamente, lo cual nos indica que existen tres compuestos de degradación (ver figura 8).

Así mismo se observó que la luz tiene un efecto degradante cuando la furosemida está en disolución, ya que en la solución de acetona que no fue protegida, se presentaron tres manchas a valores de Rf de 0.76, 0.85 y 0.32; mientras en la que fue protegida solo muestra una a 0.66. Además, con esto observamos que la acetona no es

4. Análisis de resultados

un medio ideal, ya que los valores de Rf obtenidos no coinciden con la solución de referencia (ver figura 9).

Con esta prueba se observa que la furosemida en solución es inestable en medios ácido y oxidante puesto que los resultados que muestran las cromatoplasmas indican la presencia de productos de degradación, de igual forma el medio alcalino demostró dar mayor estabilidad al no observarse productos de degradación, junto con esto se confirmó el efecto degradante que tiene la luz sobre el principio activo.

Para mejorar la estabilidad del principio activo y de los excipientes, es necesario mantener el pH neutro de la solución, junto con esto se debe emplear un antioxidante para disminuir la oxidación del principio activo y protegerlo de la luz a través del acondicionamiento en un frasco opaco o ámbar.

Otra técnica que indica que la furosemida en solución debe de estar protegida de la luz, fue cuando se dejaron las soluciones con los diferentes disolventes sin protección de esta, y después de tres meses adquirieron una coloración amarillo claro, sugiriendo que la furosemida se degradó por efecto de la luz solar; y confirmando que es necesario agregar un agente antioxidante para reducir el efecto del sol o de algún componente de la formulación que favorezca la degradación del principio activo.

Mediante las técnicas empleadas se caracterizó el principio activo, se determinó el disolvente capaz de solubilizar a la furosemida a bajas concentraciones y se estableció el pH donde se favorece la estabilidad de los componentes de la formulación.

Con estos datos se establecieron las especificaciones para la furosemida, con el fin de tener un medio de comparación de las determinaciones empleadas y los resultados obtenidos (tabla 24).

4.1.7. Elección del tensoactivo.

Para determinar el tensoactivo que mejora la solubilidad de la furosemida se prepararon 6 formulaciones diferentes empleando en cada una de ellas un tensoactivo diferente, la combinación se llevó a cabo en distintas proporciones con un aumento de la concentración. Se evaluó en cada una de ellas diversos factores como la facilidad de fabricación, la estabilidad de la solución, la incompatibilidad con los excipientes, entre otros (tabla28).

4. Análisis de resultados

Se determinó con la formulación que emplea al aceite de castor polioxil hidrogenado 40 se logró obtener una solución libre de partículas suspendidas de fácil preparación, incolora, de sabor agradable. No obstante, aunque las características que se lograron fueron las deseadas, la presencia de cristales al mantenerlas en reposo; nos indicaba que las soluciones no eran estables. Así que se decidió fabricar la formulación donde se aumento la cantidad de poloxamero 188, con este aumento se pensaba lograr disolver y mantener estable al elemento que se estaba precipitando dando pauta a la formación de los cristales pero no se logro esto, porque la aparición de los cristales al dejarlas en reposo fue notoria.

Además se realizó una mezcla con los dos tensoactivos (poloxamero 188 y aceite de castor polioxil hidrogenado 40) las cuales demostraron mejor capacidad de mantener soluble al principio activo, esto con la finalidad de poder estabilizar a la solución y así evitar la aparición de los cristales, esto no solucionó el problema ya que siguió el crecimiento de cristales al dejar en reposo.

Al observar que el cambio de tensoactivo y el aumento de concentración de este, no tenía ningún efecto en la aparición de los cristales, se decidió disminuir la concentración tanto del poloxamero 188 como del aceite de castor polioxil hidrogenado 40; teniendo como hipótesis que al estar en exceso este tiende a precipitarse y origina la formación de los cristales y se estableció al aceite de castor polioxol hidrogenado 40 como el mejor tensoactivo, debido a que proporciona las mejores características como fácil manejo, mejor capacidad de mantener en solución a la furosemida, no adiciona sabores desagradables a la formulación, no imparte coloración a la formulación y no reacciona con el principio activo ni con los excipientes.

De igual forma se plantea la idea de que al no estar almacenado en un recipiente sellado se puede perder disolvente al irse evaporándose con el paso del tiempo, favoreciendo la aparición de los cristales. Se cambió el tipo de frasco empleado para almacenar la solución por un frasco tipo gotero color ámbar; el cual además de cerrar perfectamente y ser empleado en soluciones farmacéuticas nos va a proteger al principio activo de que sufra de gradación por acción de la luz solar gracias a su coloración.

4. Análisis de resultados

4.1.8. Aumento de la viscosidad.

Con el empleo de la mezcla de polivinilpirrolidona insoluble y soluble se esperaba que al proporcionar una viscosidad esta iba a ser capaz de estabilizar al principio activo y mantenerse soluble, sin embargo, los resultados que se obtuvieron no fueron satisfactorios ya que las características de la mezcla que resulta al emplear estos polímeros se asemejan a una suspensión puesto que es turbia, opaca de color blanco con un exceso de precipitados presentes, por lo tanto, se descarta esta formulación porque se aleja del objetivo que se quiere alcanzar; el cual es desarrollar una solución no una suspensión.

4.1.9. Elección del edulcorante.

Debido a que la presencia de cristales es persistente se decidió cambiar de edulcorante puesto que es el componente en la formulación en mayor proporción; se planteó formular 4 soluciones: sin edulcorante, con manitol, con fructosa (edulcorante alterno) y aumentando la cantidad de manitol. Para comprobar si el manitol era el causante del crecimiento de los cristales (tabla 30).

Como se pudo observar las cuatro soluciones aun que poseen diferente edulcorante, al principio de la prueba mantienen las mismas características, son soluciones translucidas, libres de partículas suspendidas, de color y sabor agradable; sin embargo, cuando a la formulación con fructosa se aplicó la prueba sensorial, dio mejores resultados ya que el sabor resultó ser más atractivo al paladar.

Posterior al periodo de reposo que fue de 3 meses se observó que las formulaciones que contenían manitol como edulcorante, fueron las únicas con presencia de cristales; y se dedujo que el manitol fue el responsable de hacer la solución inestable y se decidió dejar de emplearlo.

En lugar de manitol se usó fructosa, ya que es un edulcorante apto para todo tipo de personas, y los resultados de la prueba organoléptica le dieron ventaja ante la formulación sin edulcorante, puesto que resulta de mejor sabor y capaz de enmascarar los sabores desagradables ocasionados por los excipientes y el principio activo.

4. Análisis de resultados

La presencia del crecimiento de cristales demostró que algún excipiente no fue compatible con los demás y ocasionó la inestabilidad de la formulación. Al envasarla en un frasco ámbar y colocar un antioxidante se evitó que la luz afectara la estabilidad de la solución, ya que se sabía de antemano que la furosemida es fotosensible.

Investigando mas sobre la inestabilidad de cada uno de los excipientes, se encontró que el manitol se precipita cuando está en solución a una concentración del 25% peso/volumen, esto ocurre cuando está en contacto con alguna parte plástica del recipiente que lo contiene.

4.1.10. Elección del colorante y saborizante

Los resultados obtenidos tras realizar la prueba demostró que exceso de colorante y saborizante en lugar de dar un efecto positivo a la solución le confieren un sabor desagradable.

De la misma manera se reportó que el uso del sabor fresa y cereza no eran las mejores opciones, debido a que el primero no cubre por completo los sabores proporcionados por los excipientes y los principios activos, y el segundo le imparte un sabor picante a la solución. Este efecto no se resolvió sin importar que se redujera a una cantidad mínima la concentración utilizada.

Sin embargo al utilizar el sabor uva este demostró gran ventaja sobre los demás, pese a que en la primera solución esta tenía un sabor amargo ocasionado por un exceso esto se pudo remediar al disminuir las cantidades empleadas del colorante y saborizante.

Estos resultados se apoyaron en la prueba de palatabilidad que fue de gran ayuda para discernir cual era el mejor saborizante y colorante que nos brindaran las características que se estaban buscando. Por estas razones se decide emplear fructosa en lugar de manitol ya que es un edulcorante apto para todo tipo de personas y debajo riesgo a la salud.

En todas las formulaciones no se observaron sólidos suspendidos, por lo tanto, se decidió trabajar con el aceite de castor polioxol hidrogenado 40 en lugar del poloxamero 188, el cual, aunque disolvía perfectamente todos los excipientes, el agregarlo lentamente era una característica no deseable en la fabricación.

4. Análisis de resultados

Se dejaron en reposo por tres meses bajo las mismas condiciones para observar su estabilidad. Al término de este periodo se observó que al finalizar éste ya no se notó la aparición de los cristales.

4.1.11. Efecto del control de pH

Para mejorar la estabilidad de la solución se debe evaluar el efecto del pH, debido a que la furosemida es inestable en pH ácido y estable en pH básicos. Esto se propone porque al medir el pH de la formulación se observó que esta era ácido lo cual afecta la estabilidad del fármaco al someterla a pruebas de estabilidad. Para esto se neutralizó la solución con el uso de NaOH 1 N y solución amortiguadora de fosfatos (figura 13).

La formulación 19 se empleó como referencia para ver si se degradaban los excipientes por la modificación del pH, para observar este efecto se realizó una cromatografía a las tres soluciones (19, 20 y 21). Se dejó reposar por tres meses y al finalizar este periodo se aplicó de nuevo una cromatografía para observar la aparición de productos de degradación (figura 13).

Se observó que al inicio del periodo había diferencias, y la más importante fue que si no se controlaba el pH, la solución era ácida, lo que afecta la estabilidad de la furosemida; otra diferencia fue que el uso de un amortiguador alteró el sabor de la formulación, dejando un sabor terroso lo cual no se tenía contemplado. Con respecto a la formulación 20, no se vieron afectadas las características organolépticas de esta y además, se logró alcanzar un pH, que no perjudica a ningún componente.

Con la cromatografía se comprobó que la técnica de fabricación no permite que ningún componente se degrade, ya que solo aparece una marca de elución por medio de dicha técnica. Las soluciones se dejaron reposar bajo las mismas condiciones por tres meses y se repitió la prueba para observar el efecto de este cambio en los excipientes. En primer lugar se observó una degradación del color morado a amarillo en la formulación 21 sugiriendo una interacción entre los fosfatos de la solución amortiguadora con el colorante. En la formulación 19 y 20 no se observó ningún cambio de coloración. Se evidenció que el edulcorante empleado (manitol) provocaba la aparición de los cristales, ya que al realizar el cambio por fructosa y dejarla en reposo no se volvió a presentar este defecto. En cuanto a las características organolépticas estas no se vieron afectadas por el empleo de NaOH o por la solución amortiguadora.

4. Análisis de resultados

Claramente se observa que el pH tiene un efecto importante en la estabilidad de la solución. La solución 19 tenía en un principio pH ácido y se mantuvo en ese rango de pH hasta finalizar la prueba. La cromatografía en capa fina que se realizó al finalizar el ensayo reveló la aparición de tres marcas, lo cual indica que alguno de sus componentes se degradó puesto que al compararla con la cromatopla original éstas no aparecen, y probablemente se debe a la degradación de la furosemida ya que es inestable en medios ácidos. Lo mismo ocurrió con la formulación 21 donde al comparar las dos cromatoplas sucedió el mismo fenómeno, ya que aparecieron tres marcas de degradación.

Es evidente que aunque la furosemida es estable en pH básicos algún otro componente sufre la degradación al estar bajo estas condiciones, esta inestabilidad fue evidente ya que el color de la solución sufrió una degradación y pasó de ser morada a amarilla-verde claro, indicando la inestabilidad de la formulación debida a la solución amortiguadora de fosfatos.

Sin embargo, quedó demostrado que el pH del medio donde se mantienen estables los componentes de la formulación por este periodo, es pH neutro, ya que no aparece ninguna marca de degradación al finalizar la prueba, cabe mencionar, que durante el tiempo que duró la prueba, el pH no varió y se mantuvo en este rango. Así se demostró que ninguno de los componentes que conforman la solución hacen que el pH se modifique, por esta razón, basta a la neutralidad con NaOH 1 N para ajustar dicho valor en el rango donde la solución se mantendrá estable mejorando la estabilidad de la formulación.

Hasta este punto ya se desarrolló una solución capaz de soportar periodos prolongados del almacenaje demostrando estabilidad, de fácil elaboración, la cual solubiliza la furosemida en agua, de color y sabor agradable, cuya concentración abarca el margen terapéutico que reveló el estudio.

Pero para mejorar las propiedades de ésta y reducir los efectos tóxicos que se pudieran ocasionar se decidió bajar la concentración del tensoactivo empleado, ya que a la concentración que se estaba empleando (3.75 % m/v) que aunque es la recomendada pudiera provocar algún efecto tóxico a los pacientes para la cual está diseñada, esto debido a la sensibilidad que tienen este tipo de pacientes frente a agentes agresivos como los tensoactivos.

4. Análisis de resultados

Este cambio se evaluó con la elaboración de la formulación 22 donde se disminuyó a la mínima cantidad necesaria para disolver a la furosemida junto con los excipientes que son difíciles de solubilizar en agua como podrían ser los conservadores.

Al reducir la concentración del aceite de castor polioxil hidrogenado 40 de un 3.75 % m/v a 1.66 % m/v no se percibió ningún impedimento para solubilizar a la furosemida ni a ningún otro componente de la solución, puesto que las propiedades de la solución son idénticas a la formulación donde se utilizó un exceso de tensoactivo. Sus características continuaron siendo como una solución libre de partículas suspendidas, translúcida, de sabor y color agradable, pH neutro.

Debido a los buenos resultados que se obtuvieron al realizar esta modificación se decidió hacer el escalamiento de 60 mL, 120 mL y 500 mL empleando la formulación 22. En los tres escalamientos las soluciones fueron fáciles de elaborar, libres de partículas suspendidas, de sabor y color agradable, se ajustó el pH hasta llegar a ser neutro. De estas tres soluciones se tomó una fracción (30 mL) y se les midieron la densidad relativa, índice de refracción y se les aplicó una cromatografía en capa fina antes de ser sometidas a la prueba de ciclado térmico.

4.2. Formulación.

Mediante la prueba de ciclado térmico se determinó el efecto del cambio de temperatura en la formulación; para esto se aplicó la misma prueba en el escalamiento de esta (a volúmenes de 60 mL, 120 mL y 500 mL). Las determinaciones que se emplearon fue medir la densidad relativa, el índice de refracción, descripción de la solución y por último, se tomó una muestra y se le aplicó una cromatoplaqueta en capa fina para observar la presencia de productos de degradación.

Los resultados de densidad relativa demostraron que el cambio de temperatura no afecta a este indicador, ya que la media de cada una de las muestras que se sometieron está entre 1.09326 y 1.1016, con un rango de 0.00834, esto muestra que la variabilidad de cada muestra es baja. El índice de refracción que resultó de cada muestra no revela variación, lo cual nos indica que la fructosa no sufre inversión por efecto de la temperatura, por ser más susceptible a sufrir este efecto. Las características físicas de las soluciones enseñaron que físicamente la formulación es estable a estos cambios; así mismo, no se presentó cristalización en la boca del frasco, lo cual reveló que no se

4. Análisis de resultados

presenta el fenómeno de salting-out, que ocurre cuando hay una gran cantidad de azúcares en la solución. Mediante la cromatoplaqueta en capa fina se demostró la estabilidad química de las soluciones, debido a que las manchas de elución salen a la misma altura y no aparece ninguna barra que indique degradación de algún compuesto.

Con la prueba de ciclado térmico y con la medición de cada uno de los parámetros aplicados se encontró la formulación capaz de soportar cambios de temperatura, estable por largos períodos de tiempo, con propiedades organolépticas atractivas para el tipo de pacientes, y lo más importante una solución donde la furosemida es soluble en un medio líquido. Las características de la formulación final se muestran en la siguiente tabla:

Parámetro	Especificación	Resultado
Descripción	Solución homogénea, ligeramente morada, de sabor y olor a uva, libre de partículas suspendidas, translúcida.	Cumple
pH	Neutro	Cumple
Densidad relativa	Entre 1.09326 y 1.1016	1.09795
Índice de refracción	1.3800	1.3854

Tabla 33. Especificación final de la solución pediátrica.

5. Conclusiones

5. Conclusiones

A través de los estudios de preformulación se encontró lo siguiente:

- El tensoactivo que mejoró la solubilidad de la furosemida en un medio acuoso fue el aceite de castor polioxil hidrogenado 40, además de solubilizar fácilmente a los excipientes poco solubles en agua y mejorar la estabilidad de la formulación.
- Una mezcla de propilenglicol y glicerina como cosolventes mejora la solubilidad de la furosemida en agua; además de incrementar la estabilidad de la formulación.
- Se obtuvo una solución con propiedades organolépticas de buena aceptación, al utilizar la fructosa como edulcorante, además del saborizante y colorante uva ya que enmascaran los sabores desagradables del principio activo y excipientes.
- Se mejoró la estabilidad de la formulación adicionando bisulfito de sodio como antioxidante y una mezcla de metilparabeno y propilparabeno como conservadores.

Esta claramente demostrado que con el empleo de agentes tensoactivos y el uso en combinación con cosolventes se puede desarrollar nuevas formulaciones de fármacos poco solubles en agua y que por su uso en pacientes pediátricos es necesario en esta presentación para facilitar su administración y aceptación.

Con base en los resultados obtenidos de los estudios de ciclado, la formulación no se ve afectada por cambios bruscos de temperatura, con lo cual se comprueba la estabilidad del producto al almacenarla en condiciones diversas de temperatura.

Con todo esto se desarrolló una solución oral, la cual representa una alternativa para el uso en pacientes pediátricos, por su inocuidad, el sabor y color agradables para esta población, la cual demuestra estabilidad a diferentes condiciones de almacenamiento por periodos prolongados.

Logrando con esto cumplir con el objetivo de desarrollar una solución oral pediátrica de furosemida, mediante el uso de agentes solubilizantes y cosolventes para mejorar la solubilidad del principio activo obteniendo un medicamento estable.

6. Bibliografía

Bibliografía

1. Hernández E, Trujillo F, Morales A, Rodríguez R, Salto A, Lira M, et al. Detección de necesidades para el desarrollo de nuevas formulaciones pediátricas en un hospital de tercer nivel de atención. Congreso de Calidad, 2009. Instituto Nacional de Pediatría, Mexico, D.F.
2. Reglamento de Insumos para la salud, Diario oficial de la federación. Capítulo I, Sección Primera, Artículo 10. (Feb. 14,1998).
3. Goodman L, Gilman A, Herdman G. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol. 1, 10 ed. Editorial Interamericana. México; 2001.p. 765-819
4. Katzung B. Farmacología Básica y Clínica. 7 Ed. Editorial el Manual Moderno. México; 1999. P. 287-307.
5. Loebi S, Spratto G. Manual de Farmacología.1991, Editorial Orientación, S.A de C.V. México; 1991. p. 661-683
6. American Medical Association. Drug Evaluations. Chicago;1993. p. 122-128.
7. Frenderik M, Jametz E, Goldfien A. Manual de Farmacologia Clínica. 4 Ed.Editorial el Manual Moderno, S.A. México; 1985. p. 685-705
8. Smith C, Reynard A. Farmacología. Editorial Médica Panamericana. México; 1997. p. 27-52, 533-563
9. Bevan J. Fundamentos de Farmacología. 2 Ed. Editorial Haria. México; 1982. p. 605-656
10. The Merck Index (versión electrónica) New Jersey, USA; 2001. Todo los derechos reservados
11. Bedmar M. Degradación Hidrolítica de Furosemida en Formas Farmacéuticas de Administración Oral. Universidad de Granada. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica;2001. p. 51.
12. Katzung. G. Farmacología básica y clínica. Editorial El manual moderno. México,1999.
13. Taketomo C, Pharm D. Manual de Prescripción Pediátrica. 14 Ed. Editorial Inter Sistemas México; 2008.
14. Farmacopea Estados Unidos Mexicanos. 9 Ed. México; 2009. p. 14-14 y 1037-1038.
15. Conceptos generales de Farmacología. Formas Farmacéuticas
16. Pharmaceutical Excipients, 2004 versión electrónica.
17. Swarbricl J, Boylan J. "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology". 2 Ed. Vol 2, 1990.
18. Parasrampur J. Liquid Oral Preparations Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker 2002. p. 1674-1678.
19. Catálogo de BASF.
20. Martin G, Finberg L. Propylene glycol: A potentially toxic vehicle in liquid dosage form. The journal of pediatrics 1970. p. 877 y 878.
21. MacDonald M. Propylene Glycol: Increased incidence of seizures in low birth weight infants. American Academy of Pediatrics. Vol. 79. No. 4. April 1987.

6. Bibliografía

22. Krewski D, Wiggle D, Claydon D, Howe G. Role of epidemiology in health risk assessment. *Recent Results Cancer Res.* 1990; 120:1-24.
23. Rolls B. Effects of incidence sweetener on hungry, food intake and body weight: a review. *Am. Journal of Clinical Nutrition.* 1991; 53(4):872-878. IDIS: 280-727.
24. Manual de soluciones orales (sitio en Internet) Disponible en:
<http://es.scribd.com/doc/28860069/Manual-Soluciones-Orales>. Acceso el 04 mayo 2011 a las 17:32
25. Clarke E. Isolation and identification of drugs. The pharmaceutical press. 3 Ed. Inglaterra; 1974. P. 350 y 741
26. Preformulaciones (diapositivas). Facultad de Estudios Superiores Iztacala UNAM. 78 diapositivas. Disponible en:
http://docencia.izt.uam.mx/ferm/uueeaa/material_adicional/presentaciones_pdf/PRFORMULACION%20DE%20MEDICAMENTOS.pdf. Acceso el 10 mayo de 2011 a las 01:42.
27. Labra N, Mejía A, Hernández N, Gómez J, Dorado V, Osnaya N, et al. Efecto de aspartame, fenilalanina y ácido aspártico sobre los niveles de glutatión y peroxidación de lípidos en cerebro de rata. *Arch Neurocién. México;* 2008. Vol. 13, No. 2: 79-83.
28. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Tratado de pediatría. 17 Ed. España 2001. Editorial Elsevier. P. 477.
29. Polimeros en solución y aplicación de los polímeros en la industria petrolera (artículo en Internet) Disponible en:
<http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/publicados/fernandez.pdf>. Acceso el 14 de noviembre 2011 a las 21:55
30. Lieberman, H; Lachman, L. The theory and Practice of Industrial Pharmacy. 2 Ed. USA. 1976. Editorial Lea & Febiger, cap 1 y 19