



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN ORAL
PEDIÁTRICA DE PREDNISONA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

IZAEL ILLÁN PÉREZ ZÚÑIGA



CDMX

2018



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: **Profesor:** ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

VOCAL: **Profesor:** TANIA CAMPOS GONZÁLEZ

SECRETARIO: **Profesor:** MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD

1er. SUPLENTE: **Profesor:** HAIDEE ALVAREZ ALCANTARA

2º SUPLENTE: **Profesor:** CARLOS JASSO MARTÍNEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio de farmacología, Torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto".
Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Cuicuilco, Del.
Coyoacán.

ASESOR DEL TEMA:

M. en F. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

SUPERVISOR TÉCNICO:

Q.F.B. BEATRIZ DÍAZ GONZÁLEZ

SUSTENTANTE:

IZAEL ILLÁN PÉREZ ZÚÑIGA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS	3
Objetivo general.	3
Objetivos particulares.	3
<i>MARCO TEÓRICO</i>	4
1.1 Necesidad de desarrollar medicamentos para pacientes pediátricos.....	5
1.2 Características fisiológicas de los pacientes pediátricos.	7
1.2.1 Diferencias fisiológicas entre los niños y los adultos.	8
1.3 Glucocorticoides.	10
1.3.1 Antecedentes históricos.	10
1.3.2 Naturaleza y tipos de Glucocorticoides.	11
1.3.3 Prednisona.	13
1.3.3.1 Uso de prednisona en pediatría.	14
1.3.3.2 Mecanismo de acción.	15
1.3.3.3 Farmacocinética y Farmacodinamia.	15
1.3.3.4 Contraindicaciones.	16
1.3.3.5 Reacciones adversas.....	16
1.3.3.6 Posología.	18
1.3.3.7 Interacciones medicamentosas.	18
1.3.3.8 Presentaciones en el mercado.....	20
1.3.3.9 Precauciones.	20
1.4 Formas farmacéuticas líquidas.....	23
1.4.1 Suspensiones farmacéuticas.....	23
1.4.1.1 Definición y generalidades.....	23
1.4.1.2 Ventajas en el desarrollo de suspensiones.	24
1.4.1.3 Desventajas del desarrollo de suspensiones.....	25
1.4.1.4 Estabilidad de suspensiones.	25
1.4.1.5 Características fisicoquímicas.....	27
1.4.1.5.1 Tensión interfacial.	27

1.4.1.5.1.1 Energía libre de superficie.....	28
1.4.1.5.2 Propiedades eléctricas.....	28
1.4.1.5.2.1 Potencial de Nernst y Potencial Zeta.	30
1.4.1.6 Sistemas floculados y defloculados.	32
1.4.1.7 Sedimentación, Ley de Stokes.	33
1.4.1.7.1 Efecto de la floculación y defloculación en el proceso de sedimentación.	33
1.4.1.8 Reología.....	35
1.4.1.8.1 Viscosidad, Ley de Newton.	35
1.4.1.8.2 Tipos de fluidos.	37
1.4.1.9 Componentes de una suspensión.	42
1.5 Desarrollo farmacéutico.....	48
1.5.1 Definición del proyecto.	48
1.5.2 Revisión bibliográfica.....	49
1.5.3 Estudios de preformulación.	49
1.5.4 Formulación.	49
1.5.4.1 Diseño de experimentos Simplex Lattice.	50
1.5.5 Optimización.	50
1.6 Estudios de estabilidad.	51
1.6.1 Pruebas de ciclado térmico.....	51
<i>METODOLOGÍA</i>	53
2.1 Identificación de la necesidad de desarrollar una formulación líquida de prednisona en pediatría.....	54
2.1.2 Selección de la dosis para la formulación.	55
2.2 Revisión bibliográfica.....	55
2.3 Estudios de preformulación.	55
2.3.1 Caracterización del principio activo.....	56
2.3.1.1 Apariencia.	56
2.3.1.2 Tamaño de partícula.....	56
2.3.2 Identificación del principio activo.	58
2.3.2.1 Ensayo de identidad, método B (FEUM 10 ^a ed).	58

2.3.2.2 Punto de fusión.....	58
2.3.2.3 Cromatografía en capa fina (CCF).....	59
2.3.3 Estabilidad del principio activo.....	61
2.3.4 Ensayos de compatibilidad Fármaco-Excipiente.....	62
2.4 Estudios de formulación.....	63
2.4.1 Diseño de experimentos Simplex Lattice.....	65
2.4.1.1 Medición de las variables de respuesta (variables dependientes): ...	68
2.5 Pruebas de estabilidad preliminar de la suspensión	71
<i>RESULTADOS Y ANÁLISIS</i>	73
3.1 Identificación de la necesidad de desarrollar una formulación líquida de prednisona en pediatría.....	74
3.1.2 Selección de la dosis para la formulación.....	75
3.2 Revisión bibliográfica.....	76
3.3 Estudios de preformulación.....	77
3.3.1 Caracterización del principio activo.....	77
3.3.1.1 Apariencia.....	77
3.3.1.2 Tamaño de partícula.....	78
3.3.2 Identificación del principio activo.....	80
3.3.2.1 Ensayo de identidad, método B (FEUM 10ª ed).....	80
3.3.2.2 Punto de fusión.....	81
3.3.2.3 Cromatografía en capa fina (CCF).....	81
3.3.3 Estabilidad del principio activo.....	83
3.3.4 Ensayos de compatibilidad Fármaco-Excipiente.....	86
3.4 Estudios de formulación.....	89
3.4.1 Diseño de experimentos Simplex Lattice.....	89
3.4.1.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES DE RESPUESTA:	92
3.4.1.2 PROPUESTA DE LA FORMULACIÓN FINAL:	101
3.5 Pruebas de estabilidad preliminar de la suspensión	103
Conclusiones	108
REFERENCIAS	111

INTRODUCCIÓN

En la actualidad los medicamentos son el arma terapéutica más utilizada, y gracias a ellos se ha observado en los últimos 100 años la esperanza de vida ha incrementado hasta un doble. Se puede decir sin miedo a equivocarse, que los medicamentos han contribuido de manera muy significativa a controlar las enfermedades. De hecho, su objetivo no es otro que el de curar la enfermedad, ralentizar la progresión de ésta, prevenirla o, en cualquier caso, disminuir sus síntomas, además de ayudar en el diagnóstico clínico. (1)

Sin embargo, una problemática a la que nos enfrentamos hoy en día es que la mayoría de los medicamentos en el mercado están destinados a la población adulta, lo que representa una desventaja para los pacientes pediátricos; ya que se tienen pocas alternativas para su tratamiento. Ante la carencia de formulaciones pediátricas, el personal de atención sanitaria y los familiares a menudo recurren a la peligrosa práctica (debido a la inexactitud de dosis) de utilizar fracciones de las formas farmacéuticas destinadas a los adultos o a otras soluciones improvisadas, como la de triturar comprimidos o disolver en agua parte del contenido de una cápsula.(2)

Según el censo poblacional realizado en 2015 por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en la República Mexicana hay un total de 119,530,753 habitantes, de los cuales 43,523,857 tienen entre 0 y 19 años de edad, lo que representa aproximadamente un 36.4% de la población pediátrica.

En el año 2012, de acuerdo a datos de la Secretaria de Salud, se presentaron un total de 44.3 millones de casos de enfermedades, de las cuales 21.9 millones se presentaron en personas menores a 18 años.(4) Este dato nos hace concientizar sobre la necesidad de contar con medicamentos destinados a la población pediátrica que aseguren su eficacia y sobre todo seguridad ante algún padecimiento.

La prednisona es un fármaco corticosteroide con acción antiinflamatoria y antialérgica indicado en un amplio número de padecimientos, es comúnmente utilizado en todos los servicios hospitalarios y específicamente en el INP ocupa los primeros lugares en las bases de datos de medicamentos más utilizados. Sin embargo y a pesar de su amplio uso en pediatría en México la única presentación disponible en el mercado es en tabletas, lo cual presenta algunas dificultades al momento de la administración en los pacientes más pequeños, pues al no poder deglutirlas se recurre a técnicas alternativas tales como el fraccionamiento de las tabletas, o bien, hacer una suspensión del polvo, lo que puede causar una dosificación errónea. Derivado de lo anterior, es necesario desarrollar una presentación oral pediátrica que contenga dicho fármaco, que resuelva estas limitantes.

El presente proyecto propone llevar a cabo el desarrollo farmacéutico de una formulación pediátrica con prednisona, y que ésta sea optimizada mediante un diseño de experimentos Simplex Lattice, que cumpla las características de calidad deseadas para su administración en la población pediátrica y que a su vez sea útil para cubrir sus necesidades terapéuticas; así como favorecer el apego al tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo general.

Desarrollar una formulación oral de prednisona que cumpla con las características de calidad para su administración en pacientes pediátricos, mediante la aplicación de un diseño Simplex Lattice.

Objetivos particulares.

- Realizar estudios de preformulación con el fin de conocer la estabilidad del fármaco ante medios estresantes, así como en combinación con diversos excipientes, para obtener la mejor opción de formulación de una suspensión.
- Realizar estudios de formulación mediante la aplicación de un diseño de experimentos Simplex Lattice para establecer las proporciones de los componentes de una formulación que permitan obtener las características de calidad deseadas, para su administración en pacientes pediátricos.
- Evaluar la estabilidad de la formulación propuesta sometiéndola a pruebas de estabilidad preliminar (ciclos térmicos), con el fin de conocer las condiciones de empaque y almacenamiento del medicamento desarrollado.

Capítulo 1

MARCO TEÓRICO

MARCO TEÓRICO

1.1 Necesidad de desarrollar medicamentos para pacientes pediátricos.

La mayoría de los medicamentos comercializados están autorizados para su uso en adultos, pero en muchos casos también se utilizan en niños. Uno de los problemas de la terapéutica en pediatría es el déficit de medicamentos disponibles en una forma farmacéutica y/o concentración adecuada.(5) La carencia de fórmulas medicinales pediátricas adecuadas obliga a los médicos a recurrir al uso de comprimidos triturados, disueltos en solventes o administrar el polvo que contienen las cápsulas. Por consiguiente, estas fórmulas se administran sin información respecto a su biodisponibilidad, eficacia y toxicidad.(6)

Actualmente las instituciones de salud cuentan, dentro de sus diferentes áreas, con el servicio de Farmacia Hospitalaria, la cual es responsable de la seguridad y uso racional de los medicamentos en todo el hospital.(7) Algunas de las actividades que se realizan en la farmacia hospitalaria van dirigidas a la preparación de fórmulas no disponibles en el mercado, o bien, dosificaciones individualizadas a determinados pacientes;(8) con lo cual se establece un Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitarias (SDMDU) indispensable, sobretodo, en el área pediátrica para que los pacientes reciban las dosis necesarias para su tratamiento, así como para disminuir la incidencia de errores de medicación (EM), debido a la falta de productos desarrollados específicamente para esta población.

Por lo anterior es importante tener avances en el desarrollo de medicamentos apropiados para su uso en pediatría. Al momento del desarrollo, existen ciertas particularidades que se tienen que considerar para obtener una forma farmacéutica apropiada según el tipo de paciente. Entre ellos se encuentra el sabor, olor, textura etc, pues los niños suelen rechazar aquellos medicamentos que son desagradables o cuya administración sea dolorosa o estresante.

La Agencia Europea del Medicamento, en su documento "Reflexion paper: formulations of choice for the paediatric population", describe en un tabla (Tabla 1.1) las vías y formas de administración según los distintos grupos de edad y refleja unos aspectos generales en cuanto a su aceptación.(5)

Vía	Forma farmacéutica	Neonatos pretérmino	Neonatos a término (0-28 días)	Lactantes y niños pequeños (1 mes-2 años)	Niños preescolares (2-5 años)	Niños escolares (6-11 años)	Adolescentes (12-18 años)
Vía oral	Solución/ gotas/ suspensiones/ efervescentes	1	3	4	4	3	3
	Comprimidos	NO	NO	NO	2	3	4
	Cápsulas	NO	NO	NO	1	3	4
Nasal	Solución	2	3	3	3	3	3
Rectal	Supositorios	3	4	4	3	2	1
	Enemas	4	3	3	2	2	1
Tópica	Crema/ gel/ soluciones y emulsiones	3	3	3	4	4	4
	Parches transdérmicos	NO	1	1	3	3	4
Parenteral	Intravenosa	4	3	3	3	3	2
	Intramuscular	2	2	2	3	3	2
	Subcutánea	3	3	3	3	3	2
Pulmonar	Nebulizaciones	1	2	3	4	3	3
	Inhalaciones (sistemas presurizados)	NO	2	3	4	3	3
	Inhalaciones de polvo seco	NO	NO	2	3	4	4
Ocular	Gotas oftálmicas/ colirios	2	3	3	3	4	4

NO: no aplicable; 1: aplicable con problemas; 2: aplicable, pero no de elección; 3: buena aplicabilidad; 4: de elección.

Tabla 1.1. Forma farmacéutica según grupo de edad.(5)

La población tiene el derecho de contar con medicamentos seguros y de buena calidad, que sean administrados a la dosis correcta, con un perfil riesgo-beneficio aceptable. Por lo tanto los medicamentos deber ser de buena calidad farmacéutica y contar con la garantía legalmente exigible en todos los aspectos de su desarrollo y uso.(9)

1.2 Características fisiológicas de los pacientes pediátricos.

La población pediátrica (neonatos, lactantes, niños y adolescentes) difiere de los adultos no sólo en el peso, sino también en los parámetros fisiológicos y bioquímicos, así como diferencias en el metabolismo y la depuración renal. Por ende, no se debe considerar a los niños como "adultos pequeños" ya que la dosificación de los fármacos en la población pediátrica requiere tomar en cuenta las diferencias en el peso, las funciones renales y hepáticas entre los niños y los adultos, estas se consideran las causas principales de las distinciones en las características farmacocinéticas.(10)

En la primera década de la vida, los cambios fisiológicos se producen rápidamente, pero no siguen un proceso lineal. El ajuste de la dosificación en la población pediátrica que se basa en el peso o en el área de superficie corporal sin considerar si el desarrollo es inapropiado, porque no representa la función orgánica real. El tratamiento farmacológico prolongado debe ser individualizado y tomar en cuenta las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas vinculadas al desarrollo.

Las diferencias entre la población pediátrica y la adulta en la eficacia y la seguridad de los fármacos puede explicarse, en parte, por las diferencias farmacocinéticas. Los factores que influyen sustancialmente sobre la farmacocinética son fisiológicos (tasas de flujo sanguíneo y volumen tisular, excreción renal y biliar), fisicoquímicos (coeficientes de partición tisular-sanguínea) y bioquímicos (tasas de metabolismo xenobiótico). Los cambios de estos factores relacionados con la edad pueden provocar diferencias en la farmacocinética de los adultos y los niños, así como en la respuesta al tratamiento (farmacodinamia).(10)

1.2.1 Diferencias fisiológicas entre los niños y los adultos.

Se registran diferencias importantes entre la población pediátrica y la adulta en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos, las cuales se muestran a continuación:

◆ *Absorción.*

Los fármacos suelen absorberse mucho más lentamente en los neonatos y lactantes en comparación con los niños de mayor edad y los adultos; en consecuencia, el tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas son más prolongados a menor edad. La acidez estomacal está disminuida en los neonatos y lactantes debido a la ingesta frecuente de leche. Frente a un pH estomacal elevado, las sustancias que son bases débiles se absorben más rápidamente que las sustancias ácidas. El vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal son irregulares en los neonatos.

La absorción percutánea puede estar aumentada en los recién nacidos y los lactantes debido al estrato córneo más delgado, por lo que hay un aumento en la perfusión cutánea y la hidratación de la epidermis en comparación con los adultos. (10)

◆ *Distribución.*

Los volúmenes de agua intracelular y extracelular son superiores en los neonatos, lactantes y niños en comparación con los adultos. El agua corporal total oscila entre un 78% del peso corporal en los neonatos y el 60% del peso en los adultos, mientras que las cifras respectivas del agua extracelular son del 45% y 20%. Los fármacos solubles en agua tienen un volumen de distribución más grande por kilo de peso en los neonatos y lactantes que en los adultos.

Los neonatos y lactantes tienen un mayor porcentaje de grasa corporal que los adultos, lo cual causa que sustancias liposolubles alcancen mayores volúmenes de distribución. Las concentraciones de albúmina y de alfa 1 glucoproteína ácida son inferiores en los neonatos y lactantes a las de los niños de mayor edad, lo que incrementa la fracción libre del fármaco, que también puede aumentar la distribución de este en los tejidos y producir efectos adversos.(10)

◆ *Metabolismo y excreción.*

En el hígado adulto, las vías metabólicas están bien definidas, pero se cuenta con menos información en los neonatos, lactantes y niños. Existen diferencias marcadas en el ARN mensajero, la actividad enzimática y proteica en los lactantes y niños en comparación con los adultos, que se traducen en distintos perfiles metabólicos y de depuración metabólica entre ambos. Los sistemas enzimáticos maduran en diferentes momentos, al nacer, pueden estar presentes o disminuidos. La actividad enzimática es inferior en los recién nacidos y lactantes respecto de los niños de mayor edad y los adultos. La actividad de las enzimas metabólicas en los neonatos, los lactantes y los niños es del 20% al 70% comparada con la de los adultos y en consecuencia la mayoría de los fármacos se eliminan más lentamente. Si bien no se cuenta con mucha información con respecto a la glucuronidación y conjugación con sulfato, se sabe que los menores de 5 años metabolizan los fármacos a tasas mucho más lentas que los adultos.(10)

◆ *Excreción renal.*

Al nacer, los riñones son anatómicamente y funcionalmente inmaduros y en consecuencia la función renal de los neonatos es limitada. En general, la tasa de filtración glomerular en los recién nacidos es del 30% a 40% del valor de los adultos, para alcanzar a la tercera semana el 50% al 60% de ese valor y a

los 8 a 12 meses los valores de la adultez. La secreción tubular es inmadura en el momento del nacimiento y alcanza los valores del adulto a los 7 meses, mientras que en los niños y los adolescentes puede ser superior a la de los adultos. La reabsorción tubular es relativamente inmadura al nacer, en especial en los prematuros.(10)

1.3 Glucocorticoides.

1.3.1 Antecedentes históricos.

El descubrimiento y la utilización exitosa de la cortisona en las enfermedades reumáticas multiplicaron las ventas de estos productos, siendo los más utilizados en la década de 1950, ya que contaron con más de cincuenta millones de prescripciones. Gracias a sus descubrimientos los doctores Hench, Kendall y el Suizo Reichstein fueron galardonados con el premio Nobel de Fisiología y Medicina en diciembre de 1950. Hench se convirtió en el primer reumatólogo en recibir ese galardón. El impacto de este descubrimiento fue enorme ya que se implementó rápidamente su uso en terapéutica, con amplia aceptación en el campo científico, se aplicó en la investigación clínica y finalmente impulso las campañas contra el reumatismo.

La búsqueda de los glucocorticoides de mayor potencia y seguridad continuó por años; Merck inicialmente y Schering posteriormente empezaron a sintetizar compuestos más potentes a partir de la cortisona y la hidrocortisona, como la prednisona y la prednisolona; estos compuestos se caracterizan por tener un doble enlace entre los carbonos 1 y 2. Este fue uno de los descubrimientos más importantes en la década de 1950, por la corporación Schering. Durante esta época la demanda por estos nuevos glucocorticoides fue muy alta y la producción apenas la cubría. Los primeros estudios clínicos con estos compuestos fueron realizados en el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos y fueron dirigidos por J. J. Bunim y sus colaboradores. Informaron que estos compuestos eran tres a cuatro veces más efectivos que la cortisona y

que los efectos indeseables como la retención de sodio eran menores. Posteriormente se introdujo el radical fluoruro en el carbono 9 de la prednisolona y se originaron los nuevos compuestos fluorados como la triamcinolona y la dexametasona. Estos compuestos son más efectivos en pequeñas dosis, pero también con efectos indeseables importantes. El descubrimiento de la cortisona y sus derivados, así como la estrecha cooperación que existió entre la industria farmacéutica y la investigación clínica fue un legado importante para el desarrollo de la reumatología y de la medicina.(11)

1.3.2 Naturaleza y tipos de Glucocorticoides.

Los glucocorticoides (GI) son moléculas esteroides con una estructura básica del ciclopentanoperhidrofenantreno, compuesta por cuatro anillos denominados A, B, C y D, y constituidos por 21 átomos de carbono (Figura 1.1). (12)

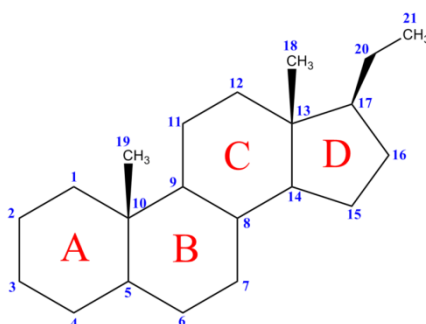


Figura 1.1. Estructura base del ciclopentanoperhidrofenantreno.

Los GI endógenos naturales como son el *cortisol* y la *cortisona*, se sintetizan a partir del colesterol en la corteza suprarrenal bajo el estímulo de la ACTH (hormona adrenocorticotropa) hipofisiaria. Se han desarrollado GI sintéticos en los que mediante modificaciones en la estructura básica de los compuestos naturales, se consiguen moléculas que incrementan las propiedades antiinflamatorias de los GI y disminuyen los efectos mineralcorticoides (retención de Na⁺).

Para usar correctamente los GI, es importante conocer la potencia antiinflamatoria, el posible efecto mineralcorticoide y el tiempo de vida media. Este último se basa en la duración de la supresión de la ACTH que le sigue a la administración de cada glucocorticoide.

Considerando las propiedades de los GI desde un punto de vista práctico, se pueden clasificar en:

- a) GI de acción corta (tiempo de vida media entre 8 a 12 hrs): Cortisol y cortisona.
- b) GI de acción intermedia (tiempo de vida media de 12 a 36 hrs): Prednisona, prednisolona, metilprednisolona y triamcinolona.
- c) GI de acción larga (tiempo de vida media de 36 a 54 hrs): Dexametasona y betametasona.

Los GI con mayor potencia antiinflamatoria son la dexametasona y la betametasona. Debemos tener siempre en mente que la hidrocortisona es la forma sintética e idéntica del cortisol.

La cortisona es biológicamente inactiva y tiene que ser convertida en el hígado a hidrocortisona, su forma activa. Como la conversión es incompleta, los requerimientos de cortisona en comparación del cortisol, son 20% mayores. La prednisona también es biológicamente inactiva y debe ser transformada en el hígado a su forma activa, la prednisolona (Figura 1.2). Es de importancia considerar esta característica en pacientes con enfermedades hepáticas. (12)

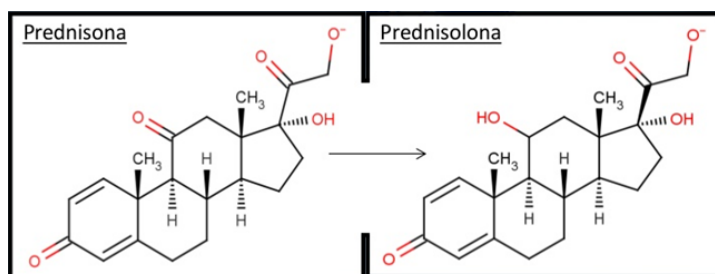


Figura 1.2. Conversión de prednisona a prednisolona, su forma activa.

En la siguiente figura (Figura 1.3) se muestran las principales diferencias entre los diferentes glucocorticoides.

Principales Glucocorticoides				
Compuesto	Potencia Antiinflamatoria	Potencia Mineralcorticoide	Vida media Biológica (hrs)	Dosis Equivalentes (mg)
Cortisol	1	1	8-12	20
Cortisona	0.8	0.8	8-12	25
Prednisona	4	0.8	12-36	5
Prednisolona	4	0.8	12-36	5
Metilprednisolona	5	0.5	12-36	4
Triamcinolona	5	0	12-36	4
Betametasona	25	0	36-54	0.75
Dexametasona	25	0	36-54	0.75

Figura 1.3. Principales diferencias entre los diferentes glucocorticoides. (12)

1.3.3 Prednisona.

La prednisona es un fármaco corticosteroide con acción antiinflamatoria y antialérgica indicado en enfermedades endocrinológicas, osteomusculares, del tejido conjuntivo, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratorias, hematológicas, neoplásicas, renales, gastrointestinales, entre otros. Lo cual hace que este fármaco sea comúnmente utilizado en diversas áreas de atención médica.(14)

1.3.3.1 Uso de prednisona en pediatría.

En pediatría la prednisona está indicada como remplazo (cuando no se produce cortisol endógeno) y por su acción farmacológica.

Los GI sintéticos como la prednisona y la dexametasona no se recomiendan en niños para uso como remplazo, ya que por su vida media más larga, tienen mayor tendencia a suprimir el crecimiento. Una vez que se completa el crecimiento, la hidrocortisona puede ser cambiada por prednisona a dosis de reemplazo.

La prednisona es uno de los glucocorticoides más usados, ya que tiene un poder antiinflamatorio cuatro veces mayor que la hidrocortisona, tiene menor capacidad retenedora de Na^+ , y su tiempo vida media no es tan prolongado como la dexametasona o la betametasona, lo que permite una mayor flexibilidad para su administración, ya que puede ser utilizada en dosis fraccionadas durante el día, como una dosis diaria por la mañana o como doble dosis diaria, en la mañana de días alternos (esquema que inhibe menos al eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA) y al crecimiento).(13)

Los usos de los GI a dosis farmacológicas se pueden dividir en 3 tipos:

1. *Como terapia intensiva de corto plazo*, usando dosis altas para tratar eventos como: Crisis suprarrenales, choque anafiláctico, edema angioneurótico, meningococcemia, hipertermia maligna o crisis asmática. En estas condiciones, los GI deben ser administrados intravenoso (IV), a dosis altas y tan rápido como sea posible. No existe toxicidad especial cuando se utiliza en dosis múltiples y puede ser discontinuada de manera inmediata siempre y cuando se utilice en periodos menores a 7 días.

2. Como terapia prolongada con dosis altas, para controlar o tratar enfermedades potencialmente fatales como: síndrome nefrótico de cambios mínimos, dermatomiositis y polimiositis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Con este tipo de terapia se debe administrar el fármaco con el esquema de una dosis diaria, o mejor aún, el esquema de días alternos.

3. Como terapia crónica con dosis bajas, como en: artritis reumatoide juvenil o asma. El especialista definirá el tipo de esquema a seguir.(13)

1.3.3.2 Mecanismo de acción.

Se trata de un fármaco activo por vía oral que se metaboliza en el hígado a prednisolona, que es la forma activa. Los glucocorticoides atraviesan con facilidad la membrana celular y se unen con alta afinidad a receptores citoplasmáticos; la activación de estos receptores induce la transcripción y la síntesis de proteínas específicas. Algunas de las acciones mediadas por los glucocorticoides son la inhibición de la infiltración de leucocitos en los lugares inflamados, la interferencia con los mediadores de la inflamación, y la supresión de las respuestas humorales. Las respuestas antiinflamatorias se deben a la producción de lipocortinas, unas proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A2, enzima implicada en la síntesis del ácido araquidónico, intermediario de la síntesis de mediadores de la inflamación como las prostaglandinas o los leucotrienos. En consecuencia, los glucocorticoides reducen la inflamación y producen una respuesta inmunosupresora. (13)

1.3.3.3 Farmacocinética y Farmacodinamia.

La prednisona se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal y se pueden alcanzar concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 1 a 2 horas después de una dosis oral. El tiempo de absorción puede ser mayor en neonatos y lactantes por sus características fisiológicas.

Su biodisponibilidad en plasma después de la administración oral es de aproximadamente 70 a 80%.

La prednisona se une a las proteínas plasmáticas como la albúmina; las concentraciones de esta proteína son menores en neonatos y lactantes por lo que la fracción libre del fármaco puede ser mayor. Después de una dosis oral única tiene una vida media en plasma de aproximadamente 2.1 a 3.5 horas y la dosis de mantenimiento es de 3.4 a 3.8 horas.

Este fármaco se metaboliza en el hígado y se excreta más del 90% en la orina.(14) Los fármacos se eliminan más lentamente en recién nacidos y lactantes debido a una menor actividad enzimática. También es importante recordar que la función renal de los neonatos es limitada y se compara con la de un adulto hasta los 8-12 meses de vida.(10)

1.3.3.4 Contraindicaciones.

Contraindicado en pacientes con micosis sistémicas, en los que presentan reacciones de hipersensibilidad a la betametasona y otros corticosteroides.(13)

1.3.3.5 Reacciones adversas.

Los efectos adversos de prednisona son los mismos que se han reportado para otros corticosteroides, y se relacionan con la dosis y la duración del tratamiento. Normalmente estos efectos pueden revertirse o reducirse al mínimo disminuyendo la dosis, lo que generalmente es preferible a la suspensión del tratamiento (13). Entre las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia se encuentran, clasificadas por órganos y sistemas:

- ❖ **Trastornos de líquidos y electrolitos:** retención de sodio y líquidos, pérdida de potasio, alcalosis hipocaliémica.
- ❖ **Cardiovascular:** insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes sensibles; hipertensión arterial, aterosclerosis.

- ❖ **Osteomusculares:** debilidad muscular, miopatía por corticosteroides, hipertrofia muscular, progresión de los síntomas en la miastenia gravis, osteoporosis, fracturas vertebrales por compresión, necrosis aséptica de las cabezas femorales y humerales, fracturas patológicas de huesos largos, ruptura de tendones e inestabilidad de las articulaciones (por administración intraarticular repetida).
- ❖ **Gastrointestinales:** úlcera péptica con posibilidad de perforación subsecuente y hemorragia, pancreatitis, distensión abdominal y úlceras esofágicas.
- ❖ **Dermatológicas:** trastorno de la cicatrización de heridas; atrofia cutánea: piel frágil y fina; petequias y equimosis; acné, hirsutismo, eritema facial; diaforesis; alteración en la reacción de las pruebas cutáneas; dermatitis alérgica, urticaria y edema angioneurótico.
- ❖ **Neurológicas:** crisis convulsivas, aumento de la presión intracraneal con edema de papila (pseudotumor cerebral) generalmente después del tratamiento, vértigo y cefalea.
- ❖ **Endocrinológicas:** irregularidades menstruales; desarrollo de síndrome de Cushing; disminución del crecimiento intrauterino fetal o durante la niñez; falta de respuesta suprarrenal e hipofisaria secundaria, particularmente en periodos de estrés, como en los casos de traumatismos, cirugía o enfermedad; reducción de la tolerancia a los carbohidratos, manifestaciones de diabetes mellitus, así como aumento de las necesidades de insulina o de hipoglucemiantes orales en pacientes diabéticos.
- ❖ **Metabólicas:** balance nitrogenado negativo debido a catabolismo protéico, alteración de la distribución de la grasa, hiperlipidemia e infiltración de grasa hepática.
- ❖ **Psiquiátricas:** Euforia, cambios del estado de ánimo; depresión mayor con manifestaciones francamente psicóticas; cambios en la personalidad e insomnio.
- ❖ **Otras:** Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad así como hipotensión similar a choque.(13)

1.3.3.6 Posología.

La dosis pediátrica inicial por vía oral puede variar de 0.14 a 2 mg por kg de peso corporal por día o 4 a 60 mg/m² de superficie corporal por día.

Cuando se observa mejoría, se debe determinar la dosis eficaz de mantenimiento, reduciendo la dosis inicial a intervalos razonables hasta alcanzar la dosis mínima con la que se mantenga una respuesta clínica adecuada. (13)

Tratamiento en días alternos: En pacientes que necesiten tratamiento corticosteroide de mantenimiento a largo plazo, puede administrarse con régimen de días alternos, de acuerdo con el criterio clínico del médico.

Si ocurriese un periodo de remisión espontánea en una enfermedad crónica, el tratamiento debe suspenderse.

La exposición del paciente a situaciones causantes de estrés no relacionadas con la enfermedad que se esté tratando, se puede necesitar un aumento en la dosis de prednisona. Si el medicamento se va a suspender después de la administración prolongada, la dosis debe reducirse gradualmente. (13)

1.3.3.7 Interacciones medicamentosas.

El uso concurrente de fenobarbital, fenitoína, rifampicina o efedrina puede aumentar el metabolismo de corticosteroides, lo que reduce sus efectos terapéuticos.

Los pacientes que reciben un corticosteroide y estrógenos se deben observar para determinar la presencia de efectos corticosteroides excesivos.

El uso concurrente de corticosteroides con diuréticos que eliminan potasio puede aumentar la hipocaliemia.

El uso concurrente de corticosteroides con glucósidos cardiacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o toxicidad por glucósidos digitálicos asociada con hipocalcemia. Los corticosteroides pueden fomentar la eliminación de potasio que causa la anfotericina B. Todos los pacientes a los que se les administre cualquiera de estas combinaciones terapéuticas, se les debe de realizar determinaciones de electrolitos séricos, especialmente las concentraciones de potasio, y deben vigilarse estrechamente.

El uso concurrente de corticosteroides con anticoagulante cumarínicos puede aumentar o reducir los efectos anticoagulantes, lo que puede necesitar un ajuste de la dosis.

Los efectos combinados de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o de alcohol con glucocorticoides puede dar lugar a un aumento de la ocurrencia o la severidad de las úlceras gastrointestinales.

Los corticosteroides pueden reducir las concentraciones sanguíneas de salicilato. El ácido acetilsalicílico debe utilizarse con precaución cuando se administra conjuntamente con corticosteroides en casos de hipoprotrombinemia.

Cuando se administran corticosteroides a pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante.

El tratamiento concomitante con glucocorticosteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina.(13,14)

1.3.3.8 Presentaciones en el mercado.

A continuación se muestra las presentaciones disponibles en el mercado:

Denominación genérica	Forma farmacéutica	Presentación	Laboratorio
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 20 tabletas 50 mg	PISA
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 50 tabletas 50 mg	PISA
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 20 tabletas 5 mg	PISA
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 30 tabletas 5 mg	PISA
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 50 tabletas 5 mg	PISA
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 20 tabletas 5 mg	AURAX PHARMA
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 20 tabletas 50 mg	LABORATORIOS GRIN
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 30 tabletas 20 mg	LABORATORIOS GRIN
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 20 tabletas 5 mg	ASPEN LABS
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 30 tabletas 5 mg	ASPEN LABS
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 10 tabletas 20 mg	ASPEN LABS
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 20 tabletas 20 mg	ASPEN LABS
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 30 tabletas 20 mg	ASPEN LABS
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 40 tabletas 20 mg	ASPEN LABS
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 12 tabletas 50 mg	ASPEN LABS
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 20 tabletas 50 mg	ASPEN LABS
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 30 tabletas 50 mg	ASPEN LABS
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 20 tabletas 5 mg	BRULUART
PREDNISONA	Tabletas	1 caja 20 tabletas 50 mg	BRULUART

Figura 1.4. Presentaciones de prednisona disponibles en México actualmente. (13,15)

Con lo anterior se demuestra que no existe en nuestro país un producto especialmente diseñado para el paciente pediátrico; ya que se cuenta solo con formas farmacéuticas sólidas (tabletas).

1.3.3.9 Precauciones.

Puede ser necesario ajustar la dosis cuando existe exacerbación de la patología, de acuerdo a la respuesta individual del paciente al tratamiento y la exposición a estrés emocional o físico, como es el caso de infección grave, cirugía o traumatismos. Puede ser necesario mantener la vigilancia cuando se ha administrado por un plazo largo o a dosis elevadas, durante un año después de suspender el tratamiento con el corticosteroide. Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden desarrollarse nuevas infecciones durante su uso. Cuando se usan corticosteroides, puede ocurrir disminución de la resistencia e incapacidad para localizar la infección.

El uso prolongado de corticosteroides puede causar cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), y glaucoma con posible lesión de los nervios ópticos; también puede fomentar las infecciones oculares secundarias causadas por hongos y virus.

Las dosis normales y altas de corticosteroides pueden elevar la presión arterial, aumentar la retención de sal y agua y la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos, excepto cuando se utilizan en dosis elevadas. Puede considerarse la restricción dietética de sal y los suplementos de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Los pacientes que reciben tratamiento corticosteroide no deben vacunarse contra la viruela; así mismo no deberán ser inmunizados, especialmente si reciben dosis elevadas, debido a la posibilidad de complicaciones neurológicas y falta de respuesta inmune humoral. Sin embargo, pueden inmunizarse los pacientes que reciben corticosteroides como tratamiento de reemplazo, por ejemplo en el caso de enfermedad de Addison.

Debe advertirse a los pacientes a los que se les administran dosis inmunosupresoras de corticosteroides que eviten la exposición a la varicela o al sarampión y, en caso positivo, que consulten al médico. Esto tiene importancia especial en los niños.

El tratamiento con corticosteroides debe restringirse en los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en que se utiliza para su tratamiento junto con un esquema antituberculoso apropiado. Si los corticosteroides se administran a pacientes con tuberculosis latente o reacción intradérmica positiva para tuberculina, es necesario observarlos estrechamente, ya que puede ocurrir reactivación de la enfermedad.

Durante el tratamiento corticosteroide prolongado, los pacientes deben recibir quimioprolifaxis, debe considerarse el aumento de la depuración metabólica hepática de los corticosteroides; ya que puede ser necesario ajustar la dosis.

La suspensión abrupta de los corticosteroides puede inducir insuficiencia suprarrenal secundaria, este riesgo puede reducirse al mínimo mediante la reducción gradual de la dosis. Esta condición puede persistir durante meses después de suspenderse el tratamiento; en consecuencia, si ocurriesen condiciones de estrés durante ese periodo, deberá reinstituirse el tratamiento.

Si se ve afectada la producción de mineralocorticoides, deberá administrarse sal y/o un mineralocorticoide.

El efecto de los corticosteroides aumenta en pacientes con hipotiroidismo o con cirrosis.

Se aconseja la precaución en pacientes con herpes simple ocular debido a la posibilidad de perforación corneal cuando se utilizan corticosteroides.

Con la administración de corticosteroides pueden presentarse padecimientos psiquiátricos. Se pueden agravar la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas preexistentes por los corticosteroides.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en: colitis ulcerativa inespecífica, si existe probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piógena; diverticulitis; anastomosis intestinal reciente; úlcera péptica activa o latente; insuficiencia renal; hipertensión arterial; osteoporosis y miastenia gravis.

Como las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides dependen del tamaño de la dosis y la duración del tratamiento, se deben considerar los riesgos y beneficios en el caso individual de cada paciente.

Como la administración de corticosteroide puede alterar la tasa de crecimiento e inhibir la producción endógena de corticosteroides en lactantes y niños, deberá vigilarse el crecimiento y desarrollo de pacientes que reciben tratamiento prolongado.(13)

1.4 Formas farmacéuticas líquidas.

La forma farmacéutica es la disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración.

Las formas farmacéuticas líquidas son: soluciones, jarabes, colirios, linimentos, lociones, aerosoles, cremas, elíxir, suspensiones y emulsiones. (16)

1.4.1 Suspensiones farmacéuticas.

1.4.1.1 Definición y generalidades.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 10ª edición define a una suspensión como: *un sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los fármacos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (fármacos) insolubles, pero dispersables en la fase externa.*(16)

La anterior definición no difiere en gran medida de la descrita en algunos libros que tratan el tema, como ejemplo se tiene la siguiente definición:

Una suspensión farmacéutica es una dispersión gruesa en la cual las partículas sólidas se encuentran dispersadas en un medio líquido. (17)

Además se describe en la literatura que el diámetro de las partículas de una suspensión es usualmente mayor a 0.5 μm , debido a que son consideradas dispersiones gruesas.

Las suspensiones farmacéuticas, dependiendo de su vía de administración, pueden ser clasificadas en tres grupos: suspensiones orales, lociones de aplicación externa, y preparaciones inyectables. Las suspensiones también están disponibles como aerosoles, que pueden ser aplicados tópicamente en la

piel o internamente por vía pulmonar. Las suspensiones tópicas pueden ser preparaciones líquidas (ej., lociones) o semisólidas (ej., pastes). (18)

Una suspensión aceptable posee ciertas cualidades deseables, incluyendo las siguientes:

- El material suspendido no debe sedimentar rápidamente (estabilidad física).
- Las partículas que sedimenten en el fondo del contenedor no deben formar "cake" y deben poder redispersarse rápidamente en una mezcla uniforme cuando se agita el contenedor.
- La suspensión no debe ser demasiado viscosa para verter libremente desde el orificio del contenedor o para que fluya a través de una aguja de jeringa.

Además de los puntos mencionados, también es importante que la suspensión cuente con buena conservación frente a microorganismos, tenga una presentación aceptable y características organolépticas adecuadas, principalmente buen sabor si es oral, para que el producto tenga aceptabilidad por parte de los pacientes. (17)

1.4.1.2 Ventajas en el desarrollo de suspensiones.

Existen muchas razones por las cuales es preferible fabricar una suspensión en lugar de otras formas farmacéuticas. Algunas de estas son:

- Algunos fármacos son inestables en solución pero se mantienen estables cuando se encuentran suspendidos (estabilidad química).
- Posibilidad de formular con fármacos hidrofóbicos.
- Para muchos pacientes, la forma líquida es preferible sobre la sólida por la facilidad de deglutir líquidos (principalmente por parte de pacientes pediátricos y geriátricos) y la flexibilidad en la administración en un rango de dosis.

- La desventaja del sabor desagradable de algunos fármacos en solución es superada cuando el fármaco es administrado como partículas sin disolver de una suspensión oral.
- Se pueden adicionar mayor cantidad de principio activo que con otras formas farmacéuticas.
- Existe una mayor biodisponibilidad en las formas líquidas que en las sólidas. (17,18 y19)

1.4.1.3 Desventajas del desarrollo de suspensiones.

Dentro de las desventajas que pueden presentar las suspensiones farmacéuticas se pueden mencionar:

- No es posible administrar las suspensiones orales a pacientes inconscientes.
- Posibilidad de que haya variación en la dosis.
- En algunos casos la presentación no es agradable visualmente (falta de elegancia).
- Baja estabilidad física del sistema (fenómenos de floculación y defloculación). (18)

1.4.1.4 Estabilidad de suspensiones.

Cuando se habla de estabilidad de medicamentos, en general se hace referencia principalmente a la estabilidad química y física. Para las suspensiones se toman en cuenta las propiedades fisicoquímicas tanto de la fase dispersa como de la fase dispersante, con el fin de evaluar sus cambios frente a diferentes materiales y/o condiciones que puedan llegar a modificar la estabilidad del medicamento.

La inestabilidad química se refiere principalmente a los cambios en las moléculas de los fármacos, lo cual puede deberse a diversos factores debido a

que éstos cuentan con una composición química diversa. Químicamente los fármacos son alcoholes, fenoles, aldehídos, cetonas, ésteres, éteres, ácidos, sales, alcaloides, glicósidos, entre otros, y cada uno con diferente susceptibilidad a la inestabilidad química. Los procesos degradativos más frecuentemente encontrados son: hidrólisis, oxidación y degradación fotoquímica.

- *Hidrólisis:* Es un proceso de solvólisis en el cual las moléculas del fármaco interaccionan con las moléculas de agua para producir productos de descomposición. Hidrólisis es probablemente el caso más importante de degradación del fármaco, principalmente porque un gran número de éstos son ésteres o contienen otras agrupaciones como amidas, lactonas y lactamas, que son susceptibles al proceso hidrolítico.
- *Oxidación:* Químicamente la oxidación es la pérdida de electrones de un átomo o molécula. Cada electrón perdido es aceptado por algún otro átomo o molécula, reduciendo a la especie receptora.
- *Degradación fotoquímica:* Es el tipo de degradación que se da por exposición a la luz. La absorción de luz produce una especie excitada e inestable que puede emitir radiación de diferente longitud de onda.(19)

Para fines farmacéuticos, la *estabilidad física* de las suspensiones se refiere a la condición en la cual las partículas no forman agregados y permanecen uniformemente distribuidas a lo largo de la dispersión. Debido a que esta situación ideal es raramente cumplida, es apropiado añadir que si las partículas sedimentan, éstas deben ser fácilmente resuspendidas por un movimiento moderado de agitación. (17) Como se describe en la literatura, la estabilidad física de las suspensiones va dirigida totalmente a fenómenos de sedimentación, los cuales se describen más adelante.

La estabilidad es una cualidad crítica de los productos farmacéuticos; además, juega un rol crucial en el proceso de desarrollo de los medicamentos. El propósito de las pruebas de estabilidad es proporcionar evidencia sobre como la calidad de una sustancia o producto farmacéutico varia con el tiempo bajo la influencia de una variedad de factores ambientales, como la temperatura, humedad, y luz, y establecer un período de reevaluación para las sustancia o la vida media para el producto farmacéutico y las condiciones de almacenamiento recomendadas. Además, engloba todas las fases del proceso de desarrollo del medicamento. (19)

1.4.1.5 Características fisicoquímicas.

1.4.1.5.1 Tensión interfacial.

En las suspensiones farmacéuticas, la fase sólida se compone de partículas finamente divididas en el medio de dispersión. Por lo tanto, hay una gran cantidad de interfase involucrada en la formulación, la cual afecta la estabilidad de la suspensión. Las propiedades interfaciales, por lo tanto, juegan un papel vital en la modificación de las características físicas de la dispersión. (18)

Cuando existen fases juntas, el límite entre dos de ellas es conocido con una *interfase*. Las propiedades de las moléculas que forman la interfase son a menudo suficientemente diferentes de aquellas que están en la mayor parte de cada fase, por lo que se dice que estas forman una *fase interfacial*. Existen varios tipos de interfaces dependiendo de las combinaciones de las fases en cuestión, pueden existir interfaces: *Gas-Líquido*, *Gas-Sólido*, *Líquido-Líquido*, *Líquido-Sólido* y *Sólido-Sólido*. La *tensión interfacial* es la fuerza por unidad de longitud que existe en la interfase entre dos fases. (17) Las propiedades de superficie de las partículas dispersadas en una suspensión se verán involucradas en las características fisicoquímicas finales del producto, por lo cual se debe tener conocimiento de dichas propiedades y sus posibles efectos.

1.4.1.5.1.1 Energía libre de superficie.

Una gran área superficial ofrecida por los materiales sólidos finamente divididos es típicamente asociada con una gran cantidad de energía libre en la superficie. La relación entre la energía libre de superficie y el área superficial puede ser expresada por:

$$\Delta G = \gamma \Delta A$$

donde ΔG es el incremento en la energía libre de superficie, ΔA es el incremento del área superficial, y γ es la tensión interfacial entre las partículas sólidas y el medio de dispersión. Mientras más pequeño es ΔG , la suspensión es termodinámicamente más estable.

Por lo tanto, un sistema con partículas muy finas es termodinámicamente inestable por la gran área superficial total. Además, el sistema tiende a aglomerarse en orden para reducir el área superficial y así el exceso de energía libre. La energía libre de superficie puede también ser reducida para evitar la aglomeración de partículas, lo cual se puede lograr reduciendo la energía interfacial. Cuando un agente humectante es añadido a la formulación de la suspensión, éste es adsorbido en la interface. Esto resultara en una reducción de la tensión interfacial, lo que hace al sistema más estable.(18)

1.4.1.5.2 Propiedades eléctricas.

Las partículas dispersas en un medio líquido pueden convertirse en partículas cargadas por dos razones principales. La primera involucra la adsorción selectiva de una especie iónica en particular presente en solución. Esta puede ser un ion añadido a la solución o, en el caso del agua, puede ser el ion hidronio o el ion hidroxilo. La mayoría de las partículas dispersadas en agua adquieren una carga negativa debido a la adsorción preferencial del ion hidroxilo. La segunda involucra a las cargas en las partículas surgen de la

ionización de los grupos (como COOH) que pueden estar situados en la superficie de la partícula. En ese caso, la carga está en función del pKa y el pH.

Para entender mejor el comportamiento eléctrico de los sistemas dispersos consideremos una superficie sólida en contacto con una solución polar que contiene iones, por ejemplo, una solución acuosa de un electrolito. Por otra parte, supongamos que algunos de los cationes son adsorbidos sobre la superficie, lo que le proporciona una carga positiva. Lo que queda en solución es el resto de los cationes y el número total de aniones añadidos. Estos aniones son atraídos por la carga positiva de la superficie por fuerzas eléctricas, que también sirven para repeler el acercamiento de algunos cationes una vez que la adsorción inicial está completa. En adición a esas fuerzas eléctricas, el movimiento tiende a producir una igual distribución de todos los iones en solución con lo cual a una distancia en particular de la superficie, la concentración de aniones y cationes es igual, lo que se conoce como condiciones de *electroneutralidad*. Es importante mencionar que el sistema completo cumple esta condición, incluso cuando existen zonas donde hay una distribución diferente de aniones y cationes.

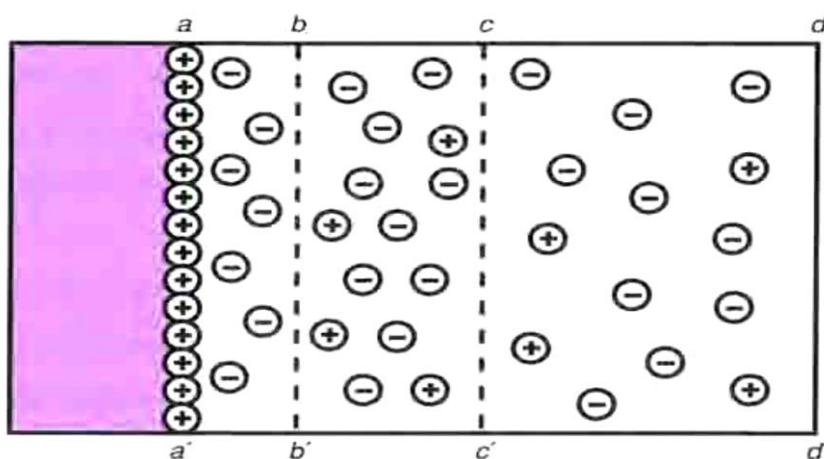


Figura 1.5. Representación de la *Doble Capa Eléctrica* en la superficie de separación entre dos fases, que muestra la distribución de iones. El sistema completo es eléctricamente neutro. **aa'**: superficie del sólido; **bb'**: capa de Helmholtz; **cc'**: capa de Gouy-Chapman; **dd'**: capa de Stern (17).

La figura 1.5 muestra un ejemplo, en donde aa' representa la superficie del sólido. Los iones adsorbidos que dan a la superficie su carga positiva se conocen como *iones potencial-determinantes*. Inmediatamente junto a esta capa de superficie se encuentra una región de moléculas de solvente estrechamente unidas, junto con algunos iones negativos que también están estrechamente unidos a la superficie. El límite de esta región se puede observar por la línea bb' de la figura. Estos iones tienen una carga opuesta a la de los *iones potencial-determinantes* y son conocidos como *counteriones* (o contraiones). El grado de atracción de las moléculas del solvente y los counteriones es tal que si la superficie se mueve en relación con el líquido, el corte del plano sería bb' en lugar de aa' , la superficie real. En la región comprendida por las líneas bb' y cc' , hay un exceso de iones negativos. El potencial de bb' es aun positivo porque, como se mencionó, hay pocos aniones estrechamente unidos en la capa que cationes adsorbidos sobre la superficie del sólido. Más allá de cc' , la distribución de los iones es uniforme y la electroneutralidad es obtenida.

Además, la distribución eléctrica en la interfase es equivalente a una doble capa de carga, la primera capa (comprendida de aa' a bb') y una segunda capa (de bb' a cc') que es más difusa. La llamada doble capa difusa, por lo tanto comprende de aa' a cc' . (17)

1.4.1.5.2.1 Potencial de Nernst y Potencial Zeta.

La doble capa eléctrica es formada en orden para neutralizar las partículas cargadas en una suspensión. El potencial eléctrico en cualquier punto del sistema disperso depende de su localización exacta. El potencial en la capa difusa cambia gradualmente mientras se mueve a cierta distancia de una partícula sólida. Este cambio se ejemplifica en la Figura 1.6.

La diferencia en el potencial eléctrico entre la actual o la superficie verdadera de la partícula y la región electroneutral es referida como potencial de Nernst.

Por lo tanto, el potencial de Nernst es controlado por el potencial eléctrico en la superficie de la partícula, dado por los iones potencial-determinantes. La diferencia de potencial entre el plano de corte y la región electroneutral es conocido como potencial electrocinético o potencial zeta (ζ) (Figura 1.7). Mientras el potencial de Nernst tiene poca influencia en la formulación de suspensiones estables, el potencial zeta tiene un efecto significativo. Éste gobierna el grado de repulsión entre partículas sólidas dispersas, similarmente cargadas. Si el potencial zeta es reducido por debajo de cierto valor, que depende del sistema específico, las fuerzas atractivas entre las partículas dadas por fuerzas de Van der Waals, superan las fuerzas de repulsión y las partículas se juntan y forman flóculos. Este fenómeno es conocido como floculación. La magnitud de los potenciales de superficie y el potencial zeta se relacionan con la carga de superficie y el espesor de la doble capa.(18)

Figura 1.6. Variación en la concentración de cationes y aniones respecto a la distancia de una partícula suspendida negativamente cargada.

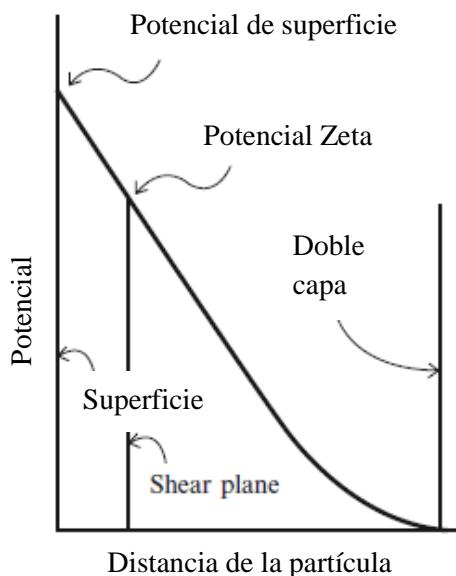
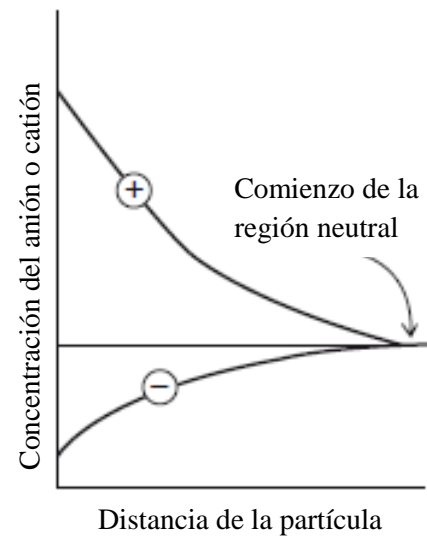


Figura 1.7. Relación entre el potencial de Nernst y el potencial zeta.

1.4.1.6 Sistemas floculados y defloculados.

Como se describió anteriormente, el potencial zeta es una indicación medible del potencial presente en la superficie de una partícula. Cuando el potencial zeta, como valor absoluto, es relativamente alto (25 mV o más), las fuerzas de repulsión entre dos partículas son mayores que las de atracción; en consecuencia se dispersan y se dice que están *defloculadas*. Aun cuando se acercan por movimiento arbitrario, las partículas defloculadas resisten la colisión debido a su alto potencial de superficie.

La adición de un ion adsorbido preferencialmente, cuya carga sea de signo opuesto al de la partícula, producirá un descenso progresivo del potencial zeta. A cierta concentración de ion añadido, las fuerzas de repulsión estarán lo suficientemente disminuidas como para que predominen las de atracción; en estas condiciones, las partículas pueden aproximarse más entre sí y formar agregados laxos llamados *flóculos*. Se dice entonces que el sistema está floculado. En el cuadro 1.1 se presentan las principales diferencias entre las suspensiones floculadas y defloculadas.(20)

Cuadro 1.1. Propiedades de las partículas floculadas y defloculadas en suspensión.(20)

<i>Defloculadas</i>	<i>Floculadas</i>
1. Las partículas existen en suspensión como entidades separadas.	1. Las partículas forman agregados laxos.
2. La velocidad de sedimentación es baja, dado que cada partícula sedimenta por separado y el tamaño de partícula es mínimo.	2. La velocidad de sedimentación es alta, porque las partículas sedimentan en flóculos, que son grupos de partículas.
3. Un sedimento se forma lentamente.	3. Un sedimento se forma rápidamente.
4. El sedimento se hace finalmente muy compacto, debido al peso de las capas superiores de material sedimentado. Difícil de redispersar.	4. El sedimento es poco compacto, y tiene una estructura enrejada. El sedimento es fácil de redispersar.
5. La suspensión tiene un aspecto agradable, dado que el material suspendido permanece así por un largo tiempo.	5. La suspensión es un poco desagradable, debido a la rápida sedimentación y la presencia de una región sobrenadante clara evidente.

1.4.1.7 Sedimentación, Ley de Stokes.

Un aspecto de la estabilidad física en las suspensiones farmacéuticas se refiere a mantener las partículas uniformemente distribuidas a lo largo de la dispersión. Aunque rara vez es posible prevenir la sedimentación completa después de un periodo de tiempo prolongado, es necesario considerar los factores que influyen en la velocidad de sedimentación. (17) Una teoría comúnmente aceptada que explica la cinética de sedimentación en sistemas dispersos fue propuesta por George Gabriel Stokes. Su teoría es conocida como la ecuación de Stoke o Ley de Stokes:

$$v = \frac{d^2(\rho_1 - \rho_2)g}{18\eta} = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

donde v es la velocidad de sedimentación en cm/seg; d y r son el diámetro y radio de las partículas, respectivamente; ρ_1 y ρ_2 son las densidades (g/cm^3) de la fase dispersa y el medio de dispersión, respectivamente; g es la aceleración debida a la gravedad (980.7 cm/seg^2); y η es la viscosidad del medio de dispersión expresado en poises (g/cm/seg). (18,20)

Si bien las condiciones en una suspensión farmacéutica no están estrictamente de acuerdo con las fijadas para la ley de Stokes, la ecuación suministra los factores que deben influir en la velocidad de sedimentación. Por consiguiente, se reduce si disminuye el tamaño de las partículas, siempre y cuando éstas se mantengan en estado defloculado. La velocidad de sedimentación es una función inversa de la viscosidad del medio de dispersión. (20)

1.4.1.7.1 Efecto de la floculación y defloculación en el proceso de sedimentación.

Como se mencionó antes, las suspensiones floculadas muestran una sedimentación rápida formando un sedimento suelto; mientras que las suspensiones defloculadas muestran una sedimentación lenta, pero compacta.

El proceso completo de sedimentación se observa en la figura 1.8. Las situaciones a, b, y c, representan un sistema defloculado; y d, e, y f muestran un sistema floculado.

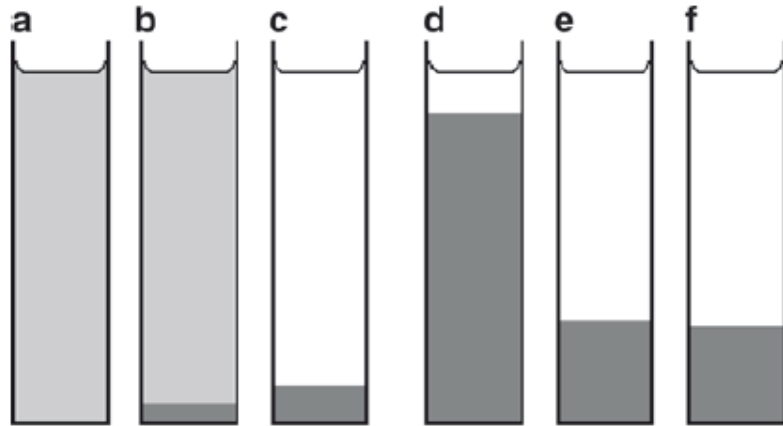


Figura 1.8. Comportamiento de la sedimentación de suspensiones defloculadas (a,b,c) y floculadas (d,e,f).(18)

El sistema defloculado casi no muestra cambios en su apariencia pocos minutos después de su preparación (a). Después de varias horas, la dispersión completa es aun turbia y aparece un sedimento pequeño (b). Después de un almacenamiento prolongado, se obtiene un sobrenadante claro en contacto con un sedimento compacto (c). Un sistema floculado reacciona diferente. Dentro de pocos minutos después de su preparación, se hace evidente un límite distintivo entre la fase dispersante y la fase dispersa o sedimento (d). Después de varias horas, se observa un gran volumen de fase dispersante o sobrenadante claro (e). En este punto, el tamaño del sedimento es mayor que el del sistema defloculado. Después de un almacenamiento prolongado, el volumen del sedimento muestra pequeños cambios (F).

La figura 1.8 sugiere que un sistema defloculado tiene una ventaja; ya que su velocidad de sedimentación es lenta, permitiendo una dosificación uniforme. Sin embargo, si la sedimentación ocurre, el sedimento puede ser compacto y difícil de redispersar, incluso imposible. En las suspensiones floculadas, por otra parte, las partículas se separan rápidamente. Además, el sedimento es laxo por lo que se puede redispersar incluso después de largos tiempos de almacenamiento.(18)

Grado de floculación (β): Es la relación que hay entre el volumen de sedimento de la suspensión floculada, V_f , y el volumen de sedimento de la suspensión defloculada, V_{sed} ($\beta=V_f/V_{sed}$). Siendo para una suspensión floculada:

$$F = \text{volumen de sedimento } V_f / \text{volumen total } V_t.$$

1.4.1.8 Reología.

El término "reología", del griego *rheo* ("fluir") y *logos* ("ciencia"), fue sugerido por Bingham and Crawford para describir el flujo de los líquidos y la deformación de los sólidos. (17) La consideración reológica es de gran importancia en el estudio de la estabilidad de las suspensiones farmacéuticas porque la viscosidad, como lo menciona la ley de Stoke, puede modificar la velocidad de sedimentación. Mantener la viscosidad apropiada de la suspensión también es importante para asegurar la exactitud de dosificación y la facilidad de administración. Si las partículas en suspensión sedimentan muy rápido, no será posible retirar el volumen necesario con la correcta cantidad de fármaco del contenedor. (18)

1.4.1.8.1 Viscosidad, Ley de Newton.

La viscosidad puede definirse como una expresión de la resistencia de un fluido a fluir, mientras mayor sea la viscosidad, mayor será la resistencia. Consideremos que el "bloque" de líquido está compuesto de placas paralelas de moléculas, similares a una baraja de cartas (Figura 1.9). Si la placa inferior se fija en su lugar y el plano superior del líquido se mueve a una velocidad directamente proporcional a su distancia de la placa inferior fijada. La diferencia de velocidad, dv , entre dos planos del líquido separados por una distancia infinitesimal, dr , es el *gradiente de velocidad* o *velocidad de deslizamiento*, dv/dr . La fuerza por unidad de área, F'/A , requerida para fluir es llamada *tensión de deslizamiento* y se representa con la letra F . Newton fue el primero en estudiar las propiedades de flujo de los líquidos de forma

cuantitativa. Él reconoció que mientras mayor fuera la viscosidad del líquido, mayor sería la fuerza por unidad de área (*tensión de deslizamiento*) requerida para producir una cierta velocidad de deslizamiento, representada por la letra G . Por lo tanto, la velocidad de deslizamiento debería ser directamente proporcional a la tensión de deslizamiento.

$$\frac{F'}{A} = \eta \frac{dv}{dr}$$

donde η es el *coeficiente de viscosidad*, usualmente referido simplemente como *viscosidad*. La ecuación anterior es frecuentemente escrita como:

$$\eta = \frac{F}{G}$$

donde $F=F'/A$ y $G=dv/dr$. Una curva de flujo representativa, o *reograma*, se obtiene al graficar F contra G .

La unidad de la viscosidad es el *poise*, definido como la tensión de deslizamiento requerida para producir una velocidad de 1 cm/seg entre dos planos paralelos del líquido cada 1 cm² en área y separados por una distancia de 1 cm. Las unidades para *poise* son *dina*seg/cm²*, obtenidas del análisis dimensional del coeficiente de viscosidad. Una unidad más conveniente para trabajar es el *centipoise* (cp), 1 cp es igual a 0.01 poise. La *fluidez*, Φ , un término a veces usado, es definido como el recíproco de la viscosidad. (17)

$$\Phi = \frac{1}{\eta}$$

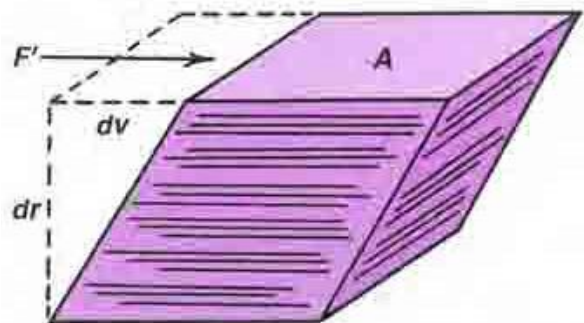


Figura 1.9. Representación de la fuerza de deslizamiento requerida para producir un gradiente de velocidad definitivo entre los planos paralelos de un bloque del material.

1.4.1.8.2 Tipos de fluidos.

Básicamente se cuenta con dos categorías para clasificar a los materiales de acuerdo a su tipo de flujo y deformación: *Fluidos Newtonianos* y *Fluidos No-Newtonianos*. La elección depende de si las propiedades de flujo están, o no, de acuerdo con la ley de flujo de Newton. Un *fluido newtoniano* es un fluido cuya viscosidad puede considerarse constante en el tiempo. La curva que muestra la relación entre la tensión de deslizamiento contra su velocidad de deformación es lineal (Figura 1.10). Únicamente se comportan así los gases, los líquidos puros de peso molecular bajo y las mezclas de líquidos miscibles de peso molecular bajo. (17,21)

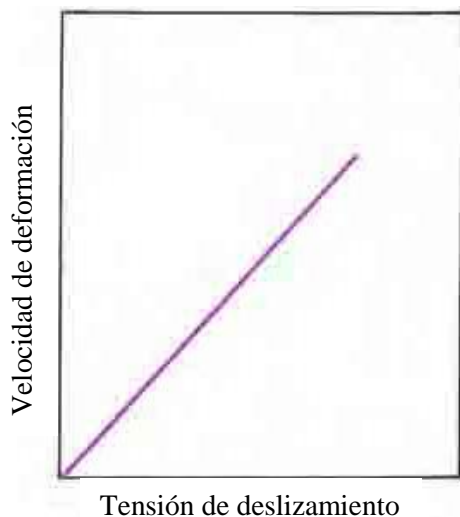


Figura 1.10. Representación del comportamiento de un fluido Newtoniano.(17)

Por otro lado, la mayoría de los productos farmacéuticos no son simples líquidos y no siguen la ley de Newton. Estos sistemas, como se mencionó antes, son conocidos como No-Newtonianos. Dicho comportamiento es generalmente exhibido por una dispersión heterogénea como: soluciones coloidales, emulsiones, suspensiones, y pomadas. Cuando un material No-Newtoniano es analizado en un viscosímetro rotacional y los resultados son graficados, se reconocen diversas curvas de consistencia.(17) Los fluidos No-Newtonianos se pueden clasificar en 3 grupos: 1) Independientes del tiempo; 2) Dependientes del tiempo; y 3) Fluidos visco-elásticos.(22)

1) Fluidos No-Newtonianos independientes del tiempo: se caracterizan porque las tensiones tangenciales dependen únicamente de la velocidad de deformación.(22)

- Fluido plástico: También conocido como *cuerpos de Bingham*. La curva de un fluido plástico (Figura 1.11-A) no pasa por el origen sino que intersecta el eje de tensión de deslizamiento en un punto particular conocido como *valor de cizallamiento*. Un cuerpo de Bingham no empieza a fluir hasta que cierto valor de tensión de deslizamiento correspondiente al valor de cizallamiento es superado.

El valor de cizallamiento es una propiedad importante en ciertas dispersiones. El flujo plástico es asociado con la presencia de partículas floculadas en una suspensión concentrada. Como resultado, se establece una estructura continua en todo el sistema. Existe un valor de cizallamiento, debido al contacto entre partículas adyacentes, el cual debe ser superado para que el flujo pueda ocurrir. Por lo tanto, este valor es un indicador de la fuerza de floculación: entre más floculado sea el sistema, mayor será dicho valor.(17)

- Fluido pseudoplástico: La curva de consistencia para un material pseudoplástico comienza en el origen (o al menos se aproxima a bajas velocidades de deslizamiento) como se puede observar en la figura 1.11-B. Por lo tanto, no existe un valor de cizallamiento como en los fluidos plásticos. La viscosidad de los fluidos pseudoplásticos disminuye al aumentar la velocidad de deslizamiento. Una viscosidad aparente se puede obtener, a cualquier velocidad de deslizamiento, mediante la pendiente de la tangente de la curva en un punto en específico.

Muchos productos farmacéuticos, incluyendo dispersiones líquidas de gomas naturales y sintéticas (tragacanto, alginato de sodio, metilcelulosa, y carboximetil celulosa de sodio) exhiben un flujo pseudoplástico. (17)

- Fluido dilatante: Ciertas suspensiones con un alto porcentaje de sólidos dispersos exhiben un incremento en la resistencia a fluir cuando se incrementa la velocidad de deslizamiento. Dichos sistemas realmente aumentan en volumen cuando se deforman y por lo tanto se llaman *dilatantes*. La figura 1.11-C ilustra sus propiedades de flujo. Este tipo de flujo es el inverso al que poseen los sistemas pseudoplásticos. Cuando la tensión es removida, un sistema dilatante regresa a su estado original de fluidez.(17)

Las sustancias que tienen propiedades de flujo dilatante son invariablemente suspensiones una alta concentración (cerca del 50% o más) de pequeñas partículas defloculadas. Como se comentó anteriormente, es de esperar que los sistemas de tipo floculado presenten características de flujo plástico en lugar de dilatantes. El comportamiento dilatante se explica a continuación. En condiciones de deslizamiento nulo, las partículas están estrechamente condensadas y los espacios entre las partículas son mínimos, pueden ser ocupados exclusivamente con el vehículo. Por consiguiente, a velocidades de deslizamiento reducidas este fluido puede lubricar adecuadamente el movimiento relativo de las partículas. Al aumentar la velocidad de deslizamiento, las partículas se desplazan y pierden su distribución regular y los grupos que se forman dan lugar a espacios de mayor tamaño, hacia los que drena el vehículo, de modo que aumentan la resistencia al flujo y la viscosidad. (17,23)

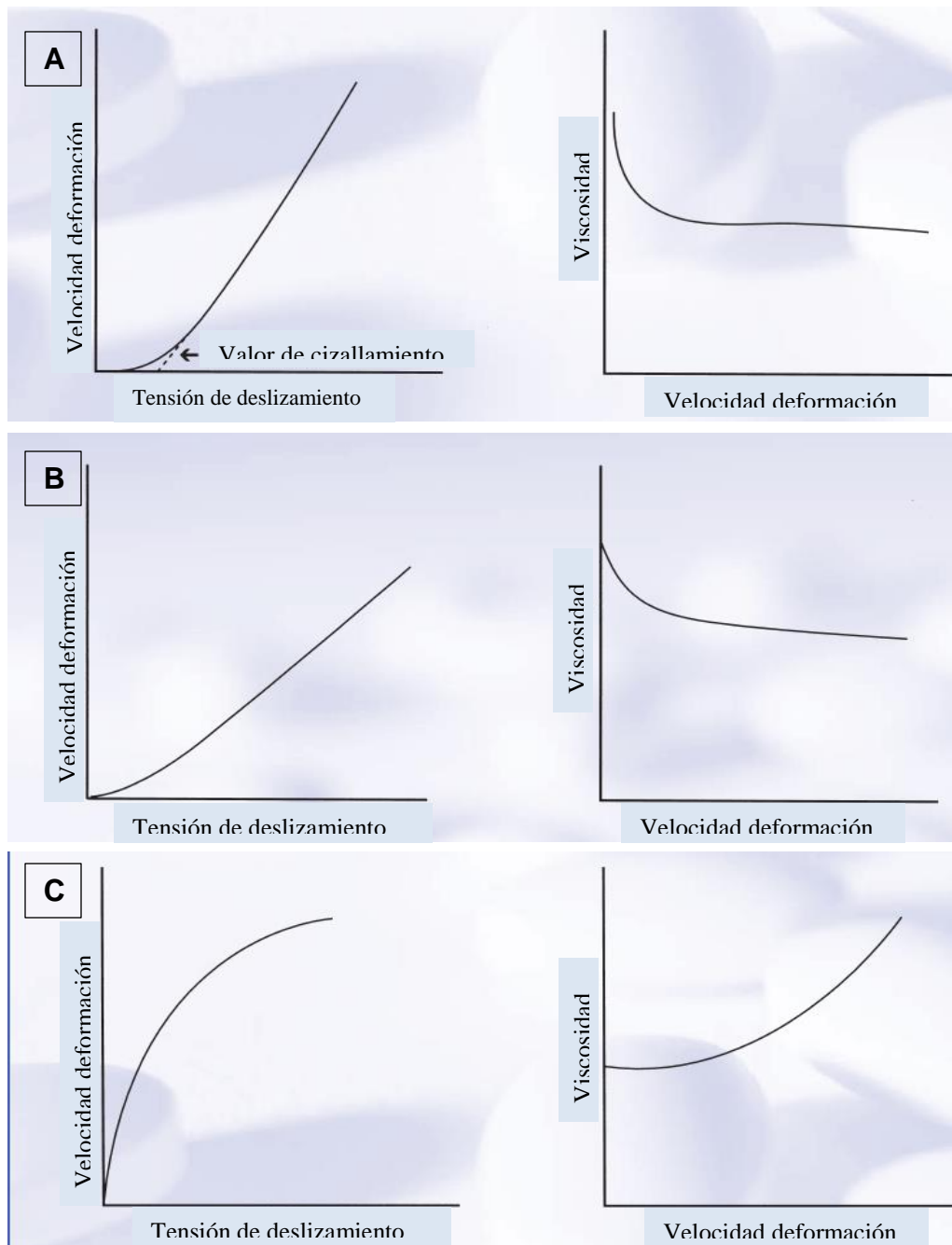


Figura 1.11. Representación gráfica de comportamiento de los fluidos: A) Plástico; B) Seudoplástico; C) Dilatante.

2) Fluidos No-Newtonianos dependientes del tiempo: Existen otro tipo de fluidos que son más complejos que los vistos y cuya viscosidad aparente depende no solo de la velocidad de deformación, sino también del tiempo durante el cual actúa la tensión.(22)

- Fluido tixotrópico: La viscosidad aparente de los fluidos tixotrópicos es una función tanto de la tensión de deslizamiento como de la velocidad de deformación.

Al actuar una tensión sobre este fluido desde el estado de reposo, sufre un proceso de fraccionamiento a escala molecular seguido de una reconstitución estructural a medida que transcurre el tiempo. Eventualmente y en ciertas circunstancias, se logra un estado de equilibrio donde el fraccionamiento molecular iguala a la reconstitución. Si la tensión cesa, el fluido se recupera lentamente y vuelve a adquirir su consistencia original en un proceso que se caracteriza por su reversibilidad. Otra característica de los tixotrópicos es que cuando se la aplica una tensión creciente, dan una curva cerrada similar a un lazo de histéresis como se muestra en la figura 1.12 para un fluido plástico y uno pseudoplástico tixotrópicos.

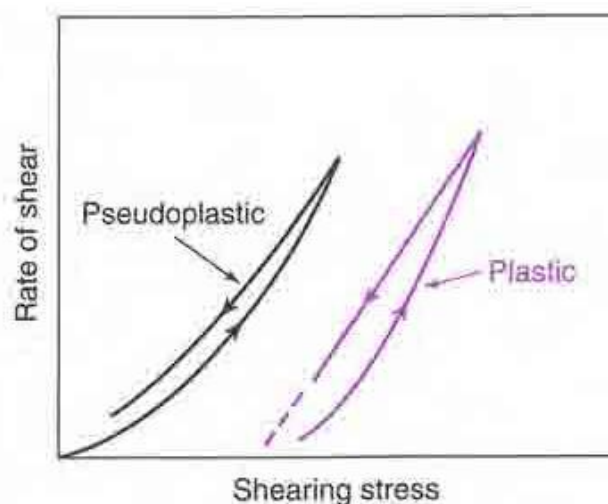


Figura 1.12. Tixotropía en sistemas de flujo plástico y pseudoplástico.

- Fluido reopéctico: Los fluidos reopécticos se comportan en forma parecida a los tixotrópicos, pero en ellos la viscosidad tiene un incremento con la velocidad de deformación similarmente a la de un fluido dilatante en su fase inicial de deformación hasta alcanzar un valor límite. Otras sustancias tienen propiedades reopécticas inicialmente, pero la pierden para altas tensiones, volviéndose tixotrópicos.(22)

3) Fluidos visco-elásticos: Los materiales viscoelásticos exhiben propiedades elásticas y viscosas, y el más simple es aquel que desde el punto de vista de la viscosidad se comporta como newtoniano, y en lo referente a su elasticidad sigue a la ley de Hooke.(22) Estos materiales poseen simultáneamente propiedades de sólidos y de líquidos y el tiempo es el factor que regula su verdadero comportamiento. Bajo una tensión constante, todos estos materiales disipan parte de la energía en el flujo viscoso y almacenan el resto, recuperándola una vez que deja de actuar la tensión. (23)

1.4.1.9 Componentes de una suspensión.

En la formulación de una suspensión farmacéutica, como en cualquier formulación de un medicamento, es importante considerar todos los factores y/o materiales que pueden afectar la estabilidad del producto, por lo que se deben elegir los excipientes que brinden las características deseadas.

Es importante considerar las propiedades de los excipientes que pueden ser útiles para la formulación con el fin de obtener una suspensión estable y elegante. Como formuladores es necesario considerar la totalidad de las propiedades que poseen cada uno de los excipientes. Incluso si se piensa agregar un excipiente por una característica en particular, las otras propiedades estarán presentes, y también influirán en las características de la formulación. También se debe considerar cada componente en relación con todos los demás componentes en la formulación; ya que existe la posibilidad potencial de interacciones físicas y/o químicas.(18)

Los principales componentes en la formulación de suspensiones acuosas se describen a continuación:

- *Agentes suspensores o Viscosantes:* como se ha mencionado con anterioridad, una característica favorable para la formulación de suspensiones es contar con un vehículo con una viscosidad adecuada para

mantener a las partículas suspendidas el mayor tiempo posible. Por tal motivo se usan los agentes suspensores. Existe una gran cantidad de sustancias que pueden actuar como viscosantes.

Polisacáridos: *goma arábiga*, *tragacanto* (provee propiedades tixotropas y pseudoplásticas), *alginatos* (de sodio y de calcio), *almidón* y *goma xantana*.

Celulosas hidrosolubles: *metilcelulosa* (producto no iónico, estable en pH de 3-11), *hidroxietilcelulosa*, *carmelosa sódica* (es aniónico, estable en pH de 5-10) y *celulosa microcristalina* (produce tixotropía).

Silicatos hidratados: *bentonita*, *silicato de aluminio y magnesio (veegum)* y *hextorita*. Se debe tener cuidado con la utilización de estas arcillas; ya que, como sucede con muchos productos de origen natural, pueden estar contaminados con esporas.

Carbómeros (carboxipolimetileno): copolímero sintético de ácido acrílico y alilsacarosa. Se usa en concentraciones hasta 0.5% y tiene viscosidad alta entre valores de pH 6 a 11.

Dióxido de silicio coloidal (aerosil): Concentraciones hasta del 4%.(23)

- *Coloides protectores*: un mecanismo de estabilización diferente al de la repulsión de dobles capas, es la presencia de un coloide liófilo adsorbido en la partícula lo que se conoce como estabilización estérica. Al coloide se le conoce como *coloide protector*, no requiere tener carga eléctrica para ejercer su efecto, pero si deben tener un carácter hidrófilo-lipófilo y un peso molecular relativamente alto. El resultado neto es la formación de una capa relativamente gruesa que impide un mayor acercamiento de partículas.(24)

Agentes como gomas naturales (arabiga y xantana), derivados de la celulosa (carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa) se pueden utilizar en concentraciones bajas (<0.1%) para actuar como coloides protectores.(20)

- *Humectantes*: algunos sólidos pueden humectarse fácilmente con agua y se dispersan fácilmente en la fase acuosa, sin embargo, la mayoría presenta grados variables de hidrofobia y no se humectan fácilmente. Para garantizar una humectación adecuada, la tensión interfacial entre el sólido y el líquido se debe reducir de forma que el líquido desplace al aire adsorbido en las superficies sólidas. Las partículas se dispersan después fácilmente por todo el líquido. A continuación se mencionan los agentes humectantes más utilizados en los productos farmacéuticos. (23)

Agentes tensoactivos: los surfactantes que poseen un valor de HLB entre 7 y 9 serían adecuados para usarse como agentes humectantes, aunque a veces se recomiendan aquellos con valores de HLB más altos. Las cadenas hidrocarbonadas se adsorben en las superficies de las partículas hidrofóbicas, mientras que los grupos polares se proyectan hacia el medio acuoso y se hidratan, lo que produce la humectación del sólido debido a la reducción de la tensión interfacial. La mayoría de los surfactantes se usan a concentraciones de hasta 0.1% como agentes humectantes y, para uso oral, se emplean polisorbatos (tween) y ésteres de sorbitan (span). (23)

Coloides hidrofílicos: a este grupo pertenecen materiales como goma arábica, bentonita, tragacanto, alginatos, goma xantana y derivados de celulosa, que al actuar como coloides protectores brindan un carácter hidrofílico al sólido y por lo tanto, se promoverá su humectación. (23)

Disolventes: productos como alcohol, glicerol y glicoles, que son miscibles en agua, reducen la tensión de la superficie de contacto líquido/aire. El disolvente penetra en los aglomerados abiertos de polvo, desplazando el aire de los poros de cada partícula y permite que se produzca la humectación por el medio de dispersión. (23)

- *Floculantes*: si es necesario que la suspensión pase de un estado defloculado a parcialmente floculado, se pueden añadir electrólitos, surfactantes o polímeros hidrofílicos. (23)

Electrólitos: la adición de un electrólito inorgánico tiende a alterar el potencial zeta de las partículas dispersas y si el valor se reduce lo suficiente entonces se producirá la floculación. Los electrólitos más utilizados son las sales sódicas de acetatos, fosfatos y citratos y la concentración dependerá del grado de floculación. (23)

Surfactantes: los agentes tensoactivos iónicos también pueden provocar la floculación al neutralizar la carga de cada partícula, con lo que se consigue un sistema floculado. (23)

Agentes de floculación poliméricos: los coloides hidrofílicos mencionados anteriormente son ejemplos de polímeros que se pueden usar para controlar la floculación. Sus moléculas lineales de cadena ramificada forman una red similar a un gel dentro del sistema para que se adsorban sobre la superficie de las partículas dispersadas, con lo que las mantiene en un estado floculado. (23)

- *Antioxidantes*: algunos componentes de la formulación son susceptibles a degradarse por oxidación. Las moléculas antioxidantes pueden incluirse en la formulación para reducir la degradación de los demás componentes. El tipo de antioxidante dependerá de la naturaleza de la formulación (acuosa

o no-acuosa), además de la naturaleza del principio activo y los otros excipientes. Estos son algunos ejemplos de antioxidantes: *ácido ascórbico (0.01-0.1%)*, *ácido eritórbico*, *monotioglicerol (principalmente en formulaciones parenterales)*, *sulfito y bisulfito de sodio (0.001-0.1%)*.(18) Se ha demostrado que no es recomendable la utilización de excipientes que contengan sulfitos en las formulaciones destinadas para la población pediátrica, esto debido a que inducen reacciones adversas tales como broncoconstricción e hipersensibilidad en pacientes con enfermedades respiratorias como asma crónica. (25,26)

- *Agentes antimicrobianos*: las suspensiones farmacéuticas con agua como fase continua son susceptibles a contaminaciones microbianas. A pesar de que se llevan a cabo las buenas prácticas de fabricación, es difícil asegurar que la suspensión se conservará libre de carga microbiana, por esta razón es que debe adicionarse un conservador. Algunos ejemplos de agentes antimicrobianos son: *alcohol bencílico y etílico*, *cloruro de benzalconio*, *parabenos* (no recomendados para uso en pediatría); *ácido sórbico/sorbato de potasio*, *ácido cítrico* y *glicerina* son de elección para uso en formulaciones pediátricas.(18)
- *Agentes quelantes*: También conocidos como agentes secuestradores, son moléculas que tienen la habilidad de formar complejos estables con iones metálicos, particularmente con iones di y trivalentes incluyendo metales traza y metales pesados. Estos iones metálicos están frecuentemente implicados con la degradación del fármaco; ya que actúan como catalizadores. La degradación oxidativa es también frecuentemente catalizada por metales pesados. En adición, ciertos metales traza son requeridos para el crecimiento microbiano y los complejos que forman los agente quelantes pueden ayudar a prevenir dicho crecimiento. Algunos materiales con propiedades quelantes son: *edetato disódico de calcio*, *ácido*

edético (EDTA), ácido cítrico. Este último también puede utilizarse como parte de un sistema buffer para mantener el pH.(18)

- *Modificadores de pH y Buffers*: existe un rango de pH óptimo para mantener la estabilidad física y química de una suspensión farmacéutica acuosa. Esto puede requerir la modificación del pH durante la formulación o preparación, debido a que los componentes dan a la formulación un carácter muy ácido o muy básico. Simplemente añadiendo un ácido o una base puede dar el pH requerido, pero puede que esto no se mantenga durante el almacenamiento del producto. Algunos ejemplos de agentes amortiguadores son: *ácido acético, ácido cítrico, dietanolamina, citrato de potasio, acetato de sodio, carbonato de sodio, ácido tartárico*.(18)
- *Edulcorantes*: La palatabilidad de medicamentos orales es un factor importante a cumplir. La mayoría de los pacientes prefiere medicamentos que no sean muy amargos, pero si aquellos que son ligeramente agrios (ácidos). La mayoría de los fármacos son amargos, sin embargo, para que la amargura se perciba, el principio activo debe ser lo suficientemente soluble para interactuar con los receptores del sabor en la lengua. Además en muchas formulaciones se usan edulcorantes como *aspartame, sacarina, sorbitol, sacarosa, Stevia*, debido al sabor desagradable que presentan ciertos excipientes, como conservadores. (18)
- *Saborizantes*: Los saborizantes son usados para mejorar la palatabilidad de los medicamentos orales. Un problema que puede surgir en las suspensiones orales es que la suspensión puede producir una sensación "empalagosa" en la boca. A pesar de no ser lo mismo que con el sabor amargo, puede causar problemas para el paciente y afectar el cumplimiento. Los saborizantes pueden reducir esta sensación y así enmascarar los sabores desagradables, para conseguir un mejor apego al tratamiento.

Hay muchos y diferentes saborizantes, y la mayoría de éstos son mezclas complejas de muchos componentes. La mayoría de los saborizantes son desarrollados por casas especialistas del sabor.(17) Por otro lado, en la literatura se puede encontrar información acerca de los saborizantes para saber cuál se debe de usar para enmascarar ciertos sabores, por ejemplo: los sabores *cereza, anís, chocolate y menta* se utilizan para enmascarar sabores amargos; sabor *vainilla* para sabores salados o dulces; y sabores cítricos para fármacos con sabor agrio (ácido). (24)

- **Colorantes:** Los colorantes farmacéuticos son de dos tipos: colorantes solubles y pigmentos insolubles. Para las suspensiones farmacéuticas orales, los colorantes solubles son frecuentemente usados; sin embargo, los pigmentos pueden ser utilizados y sería parte de la fase dispersa. La lista de colores aceptados para su uso en productos farmacéuticos difiere de acuerdo a cada país y/o región. (24)

1.5 Desarrollo farmacéutico.

El desarrollo de medicamentos se refiere a hacer todo lo necesario para descubrir y perfeccionar un producto farmacéutico que brinde una novedad terapéutica. El *desarrollo farmacéutico* es un *conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento.* (27)

1.5.1 Definición del proyecto.

Durante la definición se analiza el proyecto, se evalúan los recursos, se organizan las funciones y se asignan responsabilidades; además, se efectúa un tamizado de los conceptos originados para establecer prioridades. En esta etapa es importante saber que se quiere lograr, es decir, saber si el proyecto satisface una necesidad, o bien, innovará o mejorará un producto. (27)

1.5.2 Revisión bibliográfica.

Antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al ingrediente activo, al posible producto y proceso, los métodos de evaluación y al objetivo terapéutico y el mercado al cual va dirigido. La revisión de referencias no debe limitarse a lo publicado. Una comunicación oportuna con colegas dentro o fuera de la empresa puede ser tanto o más eficiente e informativa. (27)

1.5.3 Estudios de preformulación.

Los estudios de preformulación son esenciales para caracterizar las propiedades fisicoquímicas del principio activo; ya que cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar la forma farmacéutica que debe ser seleccionada, además, permite anticipar problemas en la formulación mediante la identificación de interacciones entre los componentes de ésta. (27)

1.5.4 Formulación.

La etapa de formulación tiene como finalidad encontrar los excipientes en la proporción adecuada para obtener una forma farmacéutica con la mejor calidad. Lo anterior se puede hacer de dos formas; la primera es totalmente empírica y se hacen ensayos de prueba y error, al variar las proporciones de los componentes hasta obtener una formulación que cumpla las especificaciones planteadas. La segunda forma se basa en la aplicación de diseños de experimentos para obtener dichas proporciones, es una alternativa más precisa y es la más empleada en el área de desarrollo farmacéutico.

1.5.4.1 Diseño de experimentos Simplex Lattice.

El diseño de experimentos consiste en planear un conjunto de pruebas experimentales, de manera que los datos obtenidos sean analizados estadísticamente para obtener una conclusión válida de un proceso. (28)

Los experimentos de mezcla son una clase especial de ensayos de superficie de respuesta en los que el producto objeto de investigación se compone de varios componentes o ingredientes. En estas situaciones, la respuesta depende de las proporciones de los diferentes ingredientes incluidos en la mezcla. En el experimento de mezcla más simple (Simplex Lattice), la respuesta (la calidad o rendimiento del producto con base en cierto criterio) depende de las proporciones relativas de los componentes. (29)

1.5.5 Optimización.

Una vez seleccionados los excipientes, sus posibles proporciones, así como las etapas del proceso para llevar a cabo la fabricación, lo siguiente es conocer que tan óptimo es este sistema. La utilización adecuada de diseños experimentales permite conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo y obtener, en algunos casos, medicamentos que tendrán características satisfactorias, desde el punto de vista cuantitativo.

Durante esta etapa, generalmente se fabrican pequeños lotes, en los que varían las proporciones de los excipientes dentro de rangos estrechos, con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad. (27)

1.6 Estudios de estabilidad.

La NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios, define estabilidad como: *la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un sistema contenedor-cierre de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas.*

Además define a los estudios de estabilidad como: *Pruebas que se efectúan a un fármaco, a un medicamento o a un remedio herbolario por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene, para demostrar el periodo de vida útil de éstos y determinan su fecha de caducidad.* (30)

Es importante aclarar que para fines del presente proyecto se llevaron a cabo solo pruebas de estabilidad preliminar, las cuales brindan una visión muy general del comportamiento de la formulación desarrollada mediante la exposición de la misma a cambios intermitentes de temperatura (ciclado térmico). (27)

1.6.1 Pruebas de ciclado térmico.

Los sistemas dispersos pueden ser sometidos a pruebas de ciclado térmico, es decir, a condiciones cambiantes de temperatura, durante cortos períodos de tiempo de almacenamiento para evaluar la estabilidad física. El valor del procedimiento de dicha prueba puede ser cuestionable; ya que la exposición a elevadas temperaturas regularmente resulta en un cambio drástico en la solubilidad del fármaco. Cantidades significantes del principio activo pueden solubilizarse y precipitar nuevamente con el enfriamiento subsecuente. La mayoría de las suspensiones contienen surfactantes y coloides protectores para prevenir el crecimiento de cristales y así, se limita dicho crecimiento durante la prueba. Si una suspensión dada es capaz de soportar la exposición

a cambios drásticos de temperatura, es seguro asumir que el producto tendrá una buena estabilidad física durante el almacenamiento prolongado a temperatura ambiente. (31)

Las pruebas de estrés de temperatura cíclica están diseñadas en base al conocimiento del producto con el fin de imitar las condiciones probables de almacenamiento en el mercado. La temperatura mínima y máxima del ciclo de la prueba se selecciona para cada producto, al considerar factores como temperaturas de almacenamiento recomendadas para éste, así como sus propiedades específicas de degradación química y física. (32)

Capítulo 2

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

La metodología que se siguió para llevar a cabo el desarrollo de la suspensión oral pediátrica de prednisona, consistió de cinco etapas principales:

1. Identificar la necesidad de una presentación oral líquida de prednisona en el área pediátrica.
2. Llevar a cabo la revisión bibliográfica de todos los aspectos relacionados con el principio activo.
3. Realizar los estudios de preformulación.
4. Realizar los estudios de formulación apoyados por el diseño de experimentos.
5. Llevar a cabo pruebas de estabilidad preliminar del producto terminado.

Todo lo anterior con el objetivo de obtener una suspensión oral pediátrica de prednisona a una concentración de 5mg/mL.

2.1 Identificación de la necesidad de desarrollar una formulación líquida de prednisona en pediatría.

Se realizó estudio de utilización de medicamentos en un Hospital de Tercer Nivel de Atención en el cual se hizo una revisión de los registros de consumo de medicamentos más utilizados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre 2006 a 2010, así mismo se llevó a cabo la revisión de los registros del Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitarias (SDMDU) de prednisona del periodo de 2014 a 2016.

Con los datos obtenidos se elaboró una base de datos en Microsoft Excel 2010 para conocer los medicamentos de mayor consumo en el hospital y para

determinar la frecuencia de prescripción de prednisona, y a su vez conocer las dosis más comúnmente utilizadas en pediatría de dicho fármaco. Los datos se presentaron en tablas y gráficas para facilitar su análisis y con ello se comprobó la necesidad de desarrollar una formulación pediátrica de prednisona.

2.1.2 Selección de la dosis para la formulación.

Para determinar la concentración más adecuada para la formulación se analizó la base de datos anteriormente mencionada y se presentaron los resultados en la gráfica de frecuencia para las dosis. Con base en esta gráfica se decidió elaborar una presentación a una concentración de 5mg/mL de prednisona.

2.2 Revisión bibliográfica.

En esta etapa del desarrollo se buscó información relacionada con el principio activo como: propiedades físicas, químicas y farmacológicas; además de información de su estabilidad y compatibilidad con los excipientes que forman parte de la formulación de una suspensión farmacéutica. De igual forma se hizo la revisión de los excipientes que podrían ser considerados en la formulación y de cada uno de ellos se obtuvieron datos de seguridad así como su uso en pediatría.

2.3 Estudios de preformulación.

Con el objetivo de caracterizar e identificar al principio activo (P.A.), conocer su estabilidad y/o degradación en diferentes medios estresantes; así como en combinación con excipientes, se realizaron los ensayos que se describen a continuación.

2.3.1 Caracterización del principio activo.

2.3.1.1 Apariencia.

Se pesó una muestra de 0.053g de prednisona (proporcionada por Crystal Pharma) en un vidrio de reloj, en el cual se observaron y describieron las características físicas del principio activo tales como: apariencia y color. Los resultados se compararon con las especificaciones de la monografía de prednisona en la FEUM 10^a edición. (16)

Por otro lado se consideró el sabor de la prednisona, dato que no se especifica en la FEUM.

2.3.1.2 Tamaño de partícula.

Para realizar esta prueba se siguió la metodología de la FEUM 10^a edición, MGA 0861. "*Tamaño de partículas sólidas por tamizado*". (16)

Se verificó el orden y la limpieza del cubículo de trabajo y del área de pesado. Se revisó la limpieza de los tamices a utilizar y la correcta funcionalidad de la tamizadora *Tyler Rotap*. Se pesó cada uno de los tamices, incluyendo la base. Se colocó el juego de tamices en el equipo en orden descendente, empezando con el de número de malla 20 y terminando con la base.

Número de malla	Letra guía	Abertura (µm)
20	B	850
40	C	420
60	D	250
80	E	180
100	E'	149
200	G	74
Base		

Tabla 2.1. Características de las mallas utilizadas para la determinación del tamaño de partícula.

Se pesó una muestra de 3.0 g del principio activo y se colocó en el tamiz con número de malla 20, se tapó y se aseguró el juego de tamices en la tamizadora.

Se encendió el equipo y se dejó en operación por 5 minutos a una amplitud de 40. Una vez cumplido el tiempo, se retiró el juego de tamices y se apagó el equipo. Se pesó nuevamente cada malla y se determinó la cantidad de muestra retenida (M_r) con la siguiente operación:

$$\text{Cantidad de muestra retenida } (M_r) = \text{Peso de malla con muestra} - \text{Peso de malla vacía}$$

Ecuación 2.1. Ecuación para determinar la cantidad de muestra retenida, M_r .

Se trató de recuperar la mayor cantidad de fármaco y se limpió el juego de tamices.

Con los resultados obtenidos se determinó el porcentaje de principio activo retenido en cada malla con la siguiente ecuación:

$$\%P.A. \text{ retenido} = \left(\frac{\text{Cantidad de muestra retenida}}{\text{Cantidad de muestra total}} \right) * 100$$

Ecuación 2.2. Ecuación para determinar el porcentaje de P.A. retenido en cada malla.

Posteriormente se elaboraron gráficas con los resultados obtenidos y se estableció una distribución de tamaño de partícula y tipo de partículas que se tienen para el desarrollo de la formulación, de acuerdo a lo señalado en la tabla 2.2 descrita de igual manera en la FEUM 10ª edición.

Clasificación del sólido	Sólidos químicos			
	Partículas que pasan a través de:			
	Malla	%	Malla	%
Muy grueso				
Grueso	B	100	C	<60
Semigrueso	C	100	D	<60
Fino	E	100		
Muy fino	F	100		

Tabla 2.2. Clasificación de los sólidos por su tamaño de partícula (FEUM 10ª ed).

2.3.2 Identificación del principio activo.

2.3.2.1 Ensayo de identidad, método B (FEUM 10ª ed).

Esta prueba se realizó con el propósito de verificar la identidad del principio activo y se llevó a cabo según lo indicado en la monografía de prednisona en la FEUM 10ª ed., que describe el procedimiento siguiente:

Disolver 6.0mg de la muestra en 2.0mL de ácido sulfúrico, dejar en reposo durante 5 min, se produce un color naranja. Pasar esta solución a 10.0 mL de agua, el color cambia primero a amarillo y gradualmente a verde azulado.

2.3.2.2 Punto de fusión.

Esta prueba se llevó a cabo con ayuda de un aparato Fisher-Johns con el objetivo de usar el punto de fusión como un criterio de pureza del principio activo. Para dicha determinación se siguió la siguiente metodología:

Se montó un portaobjetos redondo en la platina de calentamiento del aparato y se colocó una pequeña muestra de prednisona en el portaobjetos. Se verificó que el termómetro estuviera bien colocado y en buenas condiciones, se encendió el aparato, se encendió la lámpara y se colocó el lente del aparato encima del portaobjetos con la muestra.

Se registró el rango de temperatura a la cual se observó que la muestra empezó a fundir, así como la temperatura a la cual se fundió completamente, para obtener el intervalo de temperatura de fusión. El procedimiento descrito se realizó por triplicado.

El intervalo de temperatura obtenido se comparó después con el intervalo reportado en la literatura para dicho fármaco.

2.3.2.3 Cromatografía en capa fina (CCF).

Como parte de las pruebas de identidad del fármaco, se llevó a cabo el método de cromatografía en capa fina descrito en el Método General de Análisis (MGA) 0241 "Cromatografía", de la FEUM 10^a ed. Además se utilizó esta técnica para evaluar la integridad y estabilidad del fármaco en las pruebas de: *Estabilidad del principio activo, Ensayos de compatibilidad Fármaco-Excipiente y Pruebas de estabilidad preliminar de la suspensión*. La metodología que se siguió para todos los ensayos mencionados fue la descrita a continuación.

Primero se buscó en la literatura alguna propuesta para el medio de elución a utilizar de acuerdo a las características de polaridad del principio activo, recordando que es importante que el medio debe ser capaz de eluir el compuesto de manera que se obtenga una relación de frentes (R_f) entre 0.3 y 0.5 aproximadamente para que el medio se considere adecuado. Se encontró en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 10^a ed.) el siguiente medio en el MGA 0399. "Sustancias relacionadas a esteroides", que consiste en una mezcla de Diclorometano:Éter etílico:Metanol:Agua (77:15:8:1.2) que llamaremos "Fase móvil 1".

La preparación de la fase móvil se llevó a cabo mezclando las siguientes cantidades de disolventes para obtener aproximadamente 100mL:

Medio 1: 77.0mL de CH_2Cl_2 / 15.0mL de éter etílico / 8.0mL de MeOH / 1.2mL de H_2O

Posteriormente se prepararon algunas soluciones estándar de prednisona en diferentes disolventes, y mezclas de ellos, en los que debería de eluir adecuadamente la muestra, según lo descrito en la literatura, además sirvió como indicador para observar si existía alguna diferencia en la elución entre las diferentes soluciones estándares al utilizar diferentes disolventes en la preparación de cada una de ellas. Por lo que se prepararon 5 soluciones estándar como se menciona a continuación:

Sol. Std 1: Se colocó una muestra de 5.3 mg de prednisona (proporcionada por Crystal Pharma) en 10mL de una mezcla 8:2 de Metanol:Agua. [*Std 1*]= 0.53mg/mL.

Sol. Std 2: Se colocó una muestra de 0.0054g de prednisona en 10mL de una mezcla 8:2 de Etanol:Agua. [*Std 2*]= 0.54mg/mL.

Sol. Std 3 (MGA 0399): Se colocó una muestra de 0.0132g de prednisona en 10mL de una mezcla 9:1 de Cloroformo:Metanol. [*Std 3*]= 1.32mg/mL.

Sol. Std 4 (USP 31): Se colocó una muestra de 0.0254g de prednisona en 20mL de una mezcla 98:2 de Cloroformo:Metanol. [*Std 4*]= 1.27mg/mL.

Sol. Std 5: Se colocó una muestra de 0.0126g de prednisona en 10mL de una Metanol [*Std 5*]= 1.26mg/mL.

Para llevar a cabo la prueba de identificación del principio activo y comprobar que el medio de elución era adecuado para hacer dicha identificación se colocaron 50mL del medio en una cámara de vidrio, se tapó y se dejó reposar, para que se distribuyera en la cámara uniformemente. Mientras tanto se colocaron a 1cm de la parte inferior de la placa (línea base) los diferentes estándares del fármaco en una placa de silica gel con base de vidrio de 20x10cm, con ayuda de un capilar para cada solución.

Posteriormente se colocó la placa en la cámara de elución, se tapó dicha cámara y se dejó eluir hasta aproximadamente 1cm de la parte superior de la placa. Se reveló la placa con una lámpara de luz ultravioleta (UV, $\lambda = 254 \text{ nm}$), se marcó el frente de elución; así como las manchas obtenidas para cada muestra. Se midió el frente de elución y la distancia que recorrió cada compuesto para finalmente determinar el Rf de cada uno de estos con la *Ecuación 2.4*. Si se quiere comprobar que dos compuestos son similares, éstos deberán presentar valores de Rf muy parecidos al final de la elución.

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por el compuesto desde la línea base}}{\text{Distancia de la línea base al frente de elución}}$$

Ecuación 2.3. Ecuación para calcular Rf.

2.3.3 Estabilidad del principio activo.

Se realizaron diferentes soluciones de prednisona en diferentes medios que fueron: Solución de hidróxido de sodio concentrado (pH=14), solución de ácido clorhídrico concentrado (HCl fumante al 37%, pH=1), agua oxigenada (peróxido de hidrógeno al 3.5%), agua destilada y metanol. De cada medio se tomaron dos alícuotas de 2.0mL y se colocaron en un frasco transparente y en un frasco ámbar, respectivamente; lo anterior con el propósito de evaluar el efecto de la luz en la estabilidad del fármaco en cada medio. A cada frasco se añadieron aproximadamente 10mg del P.A. (Tabla 2.3) los cuales se trataron de solubilizar en cada medio.

Condiciones de luz	Cantidad de P.A. añadida (mg)	Medio estresante (2mL)
Con exposición a la luz (frascos transparentes)	10.2	NaOH concentrado
	10.8	HCl concentrado
	10.3	Peróxido de hidrógeno
	11.1	Agua destilada
	9.9	Metanol (MeOH)
Sin exposición a la luz (frascos ámbar)	10.5	NaOH concentrado
	11.2	HCl concentrado
	10.1	Peróxido de hidrógeno
	10.7	Agua destilada
	10.5	Metanol (MeOH)

Tabla 2.3. Cantidades de prednisona en cada medio para prueba de estabilidad del P.A.

Posteriormente se llevó a cabo la técnica de cromatografía en capa fina (CCF) para todas las soluciones preparadas, así como los estándares 3 y 5, y se prosiguió a la elución de las cromatoplasmas con la fase móvil 1. Las pruebas se corrieron a los 0 y 7 días. Se revelaron las placas y se obtuvo el Rf correspondiente de cada solución para compararla con los datos obtenidos al final de la prueba. Además se determinó el pH de cada solución y se realizó una descripción física, al inicio y fin de la prueba.

2.3.4 Ensayos de compatibilidad Fármaco-Excipiente.

Se realizó una búsqueda en la literatura de posibles compuestos que cumplieran tres características principales: 1) que no interaccionara de manera negativa con el fármaco, 2) que fuera compatible con los demás excipientes y 3) que pudiera ser utilizado para su administración en pacientes pediátricos. De esta manera se seleccionaron algunos excipientes tales como: Agentes suspensores (viscosantes), surfactantes, antioxidantes, conservadores, humectantes, edulcorantes, saborizantes y colorantes; y se descartaron otros tantos que no cumplieran con las características deseadas.

Posteriormente se mezclaron ciertas cantidades de principio activo y de excipiente (buscando que la proporción fuera 1:1), y se llevaron a un volumen determinado con agua destilada (Tabla 2.4), para permitir la interacción fármaco-excipiente. Para evaluar la estabilidad del P.A. se utilizó cromatografía en capa fina (CCF), para lo cual se aplicó en el punto de elución todas las mezclas preparadas, junto con los estándares 3 y 4, y se prosiguió a la elución de las cromatoplasmas con la fase móvil 1.

Lo anterior se realizó a los 0 y 7 días, todas las mezclas se conservaron en frascos ámbar en la semana que duro la prueba. Se revelaron las placas y se obtuvo el Rf correspondiente de cada solución para compararla con los datos obtenidos al final de la prueba. Además se determinó el pH de cada solución y se realizó una descripción física, al inicio y fin de la prueba.

Ensayo	Excipiente	Peso (g) o Vol. (mL) de Excipiente	Cantidad de P.A. añadida (g)	Volumen final (mL)
1	Antioxidante 1	0.0151 g	0.0131	5
2	Antioxidante 2	0.0105 g	0.0098	5
3	Coloide protector 1	0.0103 g	0.0105	5
4	Coloide protector 2	0.0146 g	0.0111	5
5	Coloide protector 3	0.0141 g	0.0121	5
6	Colorante 1	0.0097 g	0.0127	5
7	Colorante 2	1 gota	0.0126	5
8	Conservador 1	0.0096 g	0.0103	5
9	Conservador 2	0.0125 g	0.0122	5
10	Conservador 3	0.0117 g	0.0113	5
11	Edulcorante	0.0125 g	0.0122	5
12	Humectante	3.0 mL	0.0116	8
13	Sabor Cereza	5 gotas	0.0121	10
14	Sabor Uva	3 gotas	0.0129	10
15	Surfactante 1	3.0 mL	0.0127	8
16	Surfactante 2	0.0134 g	0.0125	5
17	Surfactante 3	3.0 mL	0.0109	8
18	Surfactante 4	3.0 mL	0.0132	8
19	Viscosante 1	0.0113 g	0.0109	5
20	Viscosante 2	0.0134 g	0.0129	5
21	Viscosante 3	0.0143 g	0.0118	5
22	Viscosante 4	0.0132 g	0.0112	5

Tabla 2.4. Datos de la preparación de las mezclas Fármaco-Excipiente para prueba de compatibilidad.

2.4 Estudios de formulación.

Una vez que se seleccionaron los excipientes, se definieron cierto número de experimentos mediante un diseño de experimentos Simplex Lattice. Para llevar a cabo dichos experimentos primero fue necesario diseñar la metodología a seguir en la fabricación de la suspensión, misma que se define a continuación.

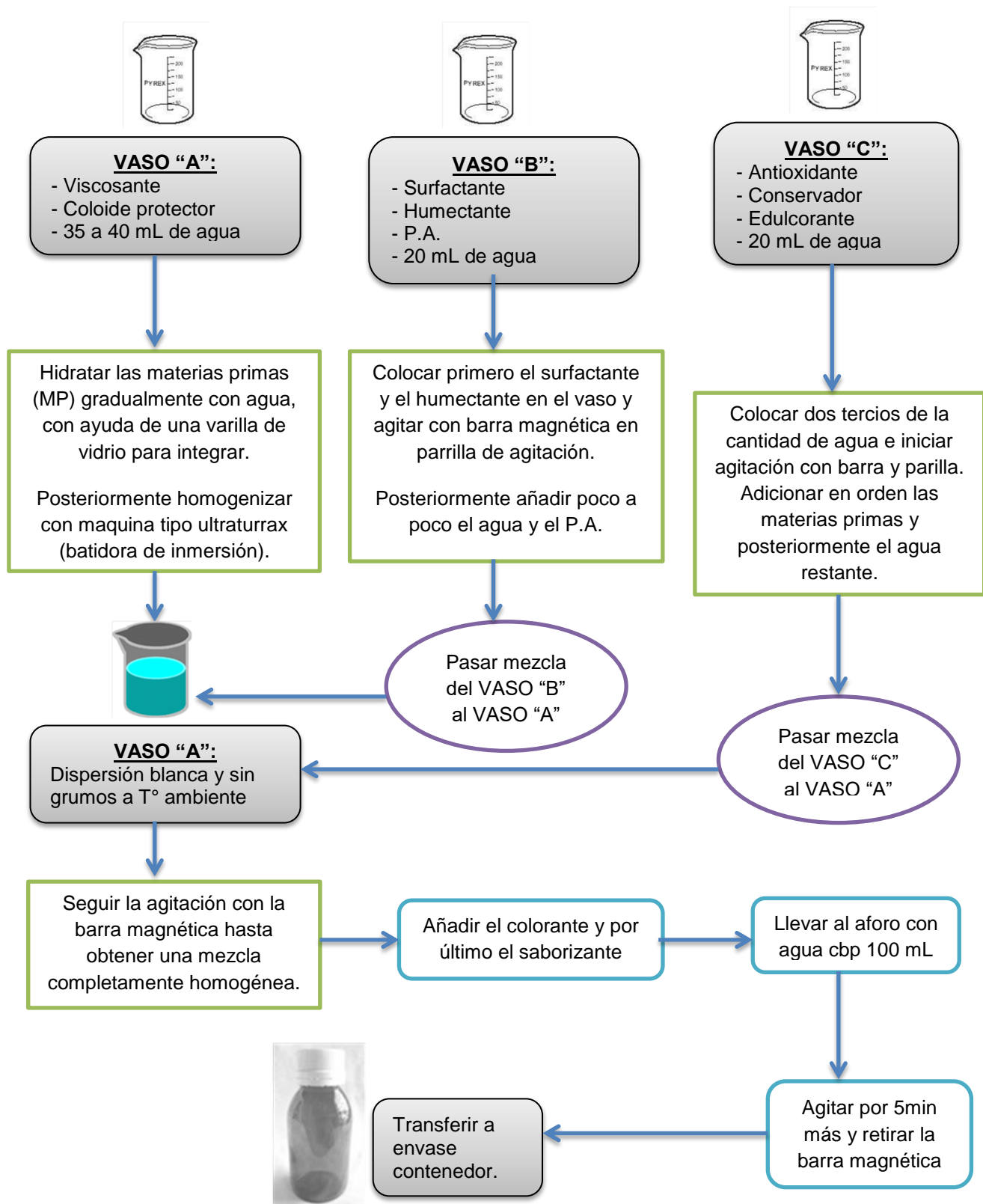


Figura 2.1. Esquema general del proceso de fabricación de los lotes de la suspensión farmacéutica de prednisona.

2.4.1 Diseño de experimentos Simplex Lattice.

En el presente proyecto de desarrollo de una formulación de suspensión oral de prednisona, se llevó a cabo un diseño de experimentos *Simplex Lattice*, con el fin de determinar las proporciones de los excipientes que tienen un impacto directo sobre las características del producto y por lo tanto pueden modificar la calidad del mismo.

El procedimiento para llevar a cabo el diseño de experimentos (DE) se describe a continuación:

- 1) Definir el número de componentes (q), que son aquellas variables que se van a modificar (variables independientes).
- 2) Definir el orden del modelo (m), es decir, aquel que nos permita obtener una ecuación matemática que describa los resultados.
- 3) Definir el número de experimentos (n). Los valores de m y q definen el número de experimentos requeridos para obtener un análisis adecuado.
- 4) Determinar las proporciones de las mezclas. Éstas se especifican en la tabla 2.5.
- 5) Definir las variables de respuesta, que son aquellas que se van a medir (variables dependientes).
- 6) Elaborar la tabla de experimentos, incluyendo los puntos de prueba (Tabla 2.6).
- 7) Aleatorizar las corridas.
- 8) Realizar todos los experimentos.
- 9) Calcular la bondad de ajuste y seleccionar el modelo más adecuado.
- 10) Calcular los coeficientes de la ecuación.
- 11) Construir la superficie de respuesta.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se llevó a cabo mediante el uso del programa *Statistics 5.1*.

Las especificaciones del diseño de experimentos (DE) Simplex Lattice aplicado al desarrollo de la formulación pediátrica de prednisona (suspensión) se describen a continuación:

- ✓ Cúbico completo
- ✓ 3 componentes ($q=3$)
- ✓ 10 experimentos ($n=10$)
- ✓ El orden del modelo es 3 ($m=3$)

Por lo tanto se describen las tablas experimentales usadas para el diseño de experimento:

Mezcla	Proporción de las variables independientes			Cantidad a pesar para lotes de 250mL (g)		
	X1	X2	X3	X1	X2	X3
1	1	0	0	3.0	1.0	0.25
2	0	1	0	1.5	2.5	0.25
3	0	0	1	1.5	1.0	2.5
4	1/2	1/2	0	2.25	1.75	0.25
5	1/2	0	1/2	2.25	1.0	1.375
6	0	1/2	1/2	1.5	1.75	1.375
7	1/3	1/3	1/3	2.0	1.5	1.0
8	2/3	1/6	1/6	2.5	1.25	0.625
9	1/6	2/3	1/6	1.75	2.0	0.625
10	1/6	1/6	2/3	1.75	1.25	1.75

Tabla 2.5. Proporciones de las mezclas utilizadas para el diseño de experimentos Simplex Lattice. (X1=Viscosante; X2=Edulcorante; X3=Conservador)

En la tabla 2.5 se plasman las proporciones de los excipientes que se van a evaluar en cada experimento. Los números 1 y 0 se utilizan para describir el mayor y el menor porcentaje de excipiente en la fórmula, respectivamente, según lo descrito en la tabla 2.6. Es decir, "0" representa el 0.6% de viscosante en la fórmula y "1" representa el 1.2% del mismo. De esta manera se trabajó para los tres excipientes, con los intervalos descritos en la tabla 2.6.

Excipiente	Proporción de los excipientes para el DE (%)
Viscosante	0.6 – 1.2%
Edulcorante (sacarina)	0.4 – 1.0%
Conservador	0.1 – 1.0%
Coloide protector	0.3%
Humectante	5%
Surfactante	2%
Antioxidante	0.1%
Principio activo	0.5%

Tabla 2.6. Proporciones de los excipientes de la formulación para el DE Simplex Lattice.

Se realizaron 10 experimentos de los cuales se fueron variando las proporciones de agente viscosante, edulcorante y conservador. Se prepararon dichos experimentos, a un volumen de 250 mL cada uno, de acuerdo a lo indicado en las tablas 2.5 y 2.6. La cantidad de 250 mL fue preparada con la finalidad de medir correctamente la variable de viscosidad, sin embargo, la presentación final fue de 100 mL; las demás variables se evaluaron utilizando 100 mL de cada experimento. La proporción de los demás excipientes, así como la del fármaco, se mantuvieron constantes en todos los experimentos.

Todos los experimentos se colocaron en frascos ámbar, limpios, secos y previamente esterilizados con gas (dióxido de etileno).

Por otra parte se definen las especificaciones con las que se desea que cumpla el producto. Dichas especificaciones sirven como criterios de aceptación, los cuales representan la base para determinar cuáles experimentos se tomarán en cuenta.

Variables de respuesta	Especificación
Viscosidad dinámica	90 – 120 cP
Volumen de sedimentación a los 7d	$\leq 15 \text{ mL}$
pH	4
Sabor	$\geq 2^*$
Tiempo de resuspensión	$\leq 3 \text{ min}$

Tabla 2.7. Especificaciones fijadas para el producto (suspensión de prednisona). (*De acuerdo a la escala cuali-cuantitativa seleccionada).

2.4.1.1 Medición de las variables de respuesta (variables dependientes):

Las variables de respuesta elegidas para el diseño de experimentos fueron: *viscosidad dinámica*, *volumen de sedimentación*, *pH*, *sabor* y *tiempo de resuspensión*. La medición de cada una de estas variables se realizó de acuerdo a la siguiente metodología.

- *Viscosidad dinámica.*
 - ✓ Se realizó la medición de la viscosidad con ayuda de un viscosímetro Brookfield RVT. Se verificó la limpieza del equipo.
 - ✓ Se colocó un volumen de 200 mL de la formulación experimental en un vaso de precipitado de 250 mL, limpio y seco.
 - ✓ Se determinó, para cada experimento, el huso y las revoluciones por minuto (rpm), así como un rango de viscosidad. También se midió la temperatura de cada uno de los experimentos para asegurarse de que dicha condición experimental se mantuviera constante y no fuera causa de variabilidad en las mediciones.

- ✓ Una vez decididas las condiciones de medición (huso, rpm y rango de viscosidad) se realizaron tres lecturas para cada experimento; la lectura fue registrada después de 1 minuto de introducir el huso y comenzar a girar, además de esperar 1 minuto entre cada medición.

Las condiciones de medición por experimento, así como el factor de conversión utilizado, se muestran en la Tabla 2.8.

Experimento	Huso (#)	rpm	Factor de conversión	Rango de viscosidad (cP)
1	3	20	50	400-500
2	2	50	8	40-60
3	2	50	8	50-60
4	3	50	20	120-150
5	3	50	20	100-120
6	2	50	8	60-80
7	3	20	50	220-250
8	3	50	20	420-440
9	2	50	8	70-80
10	2	50	8	70-80

Tabla 2.8. Condiciones de medición para cada experimento.

- *Volumen de sedimentación.*

Cada frasco que contenía los experimentos se agitó durante 1 minuto, posteriormente se colocaron éstos en una superficie plana y libre de vibraciones. Se determinaron los volúmenes de sedimentación a los tiempos: 1, 2, 3, 24, 48, 120 y 168 h. Para cada tiempo se colocaba un marca (línea) con plumón en el punto de separación entre el sobrenadante claro y el sedimento laxo.

Al completarse el último tiempo de la prueba se procedió a la medición con ayuda de jeringas de 20 mL, con las cuales se fue extrayendo el sobrenadante

claro hasta las marcas correspondientes para cada tiempo y estos volúmenes fueron depositados en una probeta para su medición. El volumen de sedimentación para cada tiempo se obtuvo de restar el volumen total de la suspensión (100 mL) menos el volumen extraído con la jeringa.

Las mediciones fueron realizadas hasta las 168h (7 días), con el fin de no alterar el movimiento de las partículas y obtener mediciones más confiables.

- *pH.*

Las determinaciones de pH se llevaron a cabo con la ayuda de tiras reactivas. Dichas mediciones se realizaron tres veces a los 0, 5 y 7 días. Lo anterior con el propósito de identificar cambios de pH respecto al tiempo y obtener un promedio de pH de cada experimento.

- *Sabor.*

Tres sujetos experimentales probaron pequeñas cantidades de cada experimento y definieron el sabor de éstos de acuerdo a una escala cuali-cuantitativa que se presenta a continuación.

Valor de la escala	Descripción del sabor
1	Muy amargo / No aceptable
2	Amargo-Dulce / Aceptable
3	Amargo-Dulce / Preferible

Tabla 2.9. Definición de la escala cuali-cuantitativa utilizada en la evaluación del sabor de los experimentos para el diseño de experimentos Simplex Lattice.

- *Tiempo de resuspensión.*

La medición del tiempo de resuspensión se evaluó solo en aquellos experimentos que presentaron sedimento. Se consideraba que se cumplía con el criterio de aceptación en aquellas suspensiones en las cuales la resuspensión no tardaba más de 3 minutos en condiciones de agitación mecánica. Además, se registró el tiempo al que cada suspensión se encontraba totalmente homogénea y sin presencia de sedimento en el fondo del frasco.

Una vez que se tuvieron los resultados de las mediciones de las variables de respuesta, estos datos se colocaron en la hoja del programa *Statistics V. 5.1* para poder llevar a cabo el análisis estadístico, es decir, obtener el modelo que se ajusta a dichos datos, los valores de los coeficientes de la ecuación y el gráfico de superficie correspondiente a cada variable dependiente. Con dicho análisis se obtuvieron las ecuaciones correspondientes para efectuar la optimización de la formulación y se definieron las proporciones de las variables independientes, sustentadas en herramientas estadísticas.

2.5 Pruebas de estabilidad preliminar de la suspensión

Durante las pruebas de estabilidad preliminar se expuso al producto a cambios intermitentes de temperatura, de 4 a 40 °C, por tiempos definidos.

El empaque primario elegido para el producto desarrollado fue un frasco de vidrio, color ámbar, con tapa de plástico y capacidad para contener 100 mL. Una vez que la suspensión se acondicionó en su envase primario, se expuso a 4°C por un tiempo de 24 h. Una vez cumplidas las 24 h, el producto fue almacenado a una temperatura de 40°C por 24 h. El ciclado se llevó a cabo de la misma manera hasta completar un tiempo total de 30 días (1 mes).

Para evaluar la estabilidad de la formulación se hizo uso de la cromatografía en capa fina (CCF), con la cual se buscó identificar la presencia de compuestos de degradación. La técnica de CCF se llevó a cabo como se describe en el punto 2.3.2.3 del presente capítulo. El plaqueo de la formulación se realizó al inicio (Día 0), a la mitad del tiempo total (Día 15), y al final (Día 30) de la prueba. Dicho procedimiento se realizó por triplicado para cada tiempo con el fin de comprobar la validez de los resultados mediante el cálculo del coeficiente de variación (%CV).

$$CV = \frac{\sigma}{\mu} \times 100$$

Ecuación 2.5. Ecuación para el cálculo del %CV.

Donde: σ = *Desviación estándar*; μ = *Media aritmética*.

En adición a las pruebas de estabilidad, se evaluaron las variables de respuesta utilizadas para el diseño de experimentos (viscosidad dinámica, volumen de sedimentación, pH, sabor y tiempo de resuspensión), con la metodología descrita anteriormente para cada una y, de igual forma, a los días 0, 15 y 30 (sólo para la determinación de pH, sabor y apariencia). Por otro lado se hizo un reograma para caracterizar el tipo de fluido que es la suspensión; todo esto con la finalidad de evaluar otros aspectos de calidad del producto y corroborar el cumplimiento de las especificaciones (Tabla 2.7).

Capítulo 3

RESULTADOS Y ANÁLISIS

RESULTADOS Y ANÁLISIS

3.1 Identificación de la necesidad de desarrollar una formulación líquida de prednisona en pediatría.

Se realizó un estudio de utilización de medicamentos para lo cual se diseñó una base de datos elaborada en Microsoft Excel sobre el consumo de medicamentos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) en el periodo analizado (2006-2010), la cual mostró que la prednisona es uno de los fármacos más utilizados en el hospital como se observa en la Tabla 3.1 y en la Figura 3.1.

Principio activo	Consumo (unidades)
Sales de potasio	280327
Cefuroxima	230896
Hidrocortisona	222730
Bicarbonato de sodio	168883
Dicloxacilina	156779
Midazolam	135067
Bromuro de vecuronio	122968
Gluconato de calcio	117019
Mezclas oncológicas	116376
Prednisona	89732
Otros	610208
TOTAL	2250985

Tabla 3.1. Listado de los medicamentos más consumidos en el INP del año 2006 al 2010.

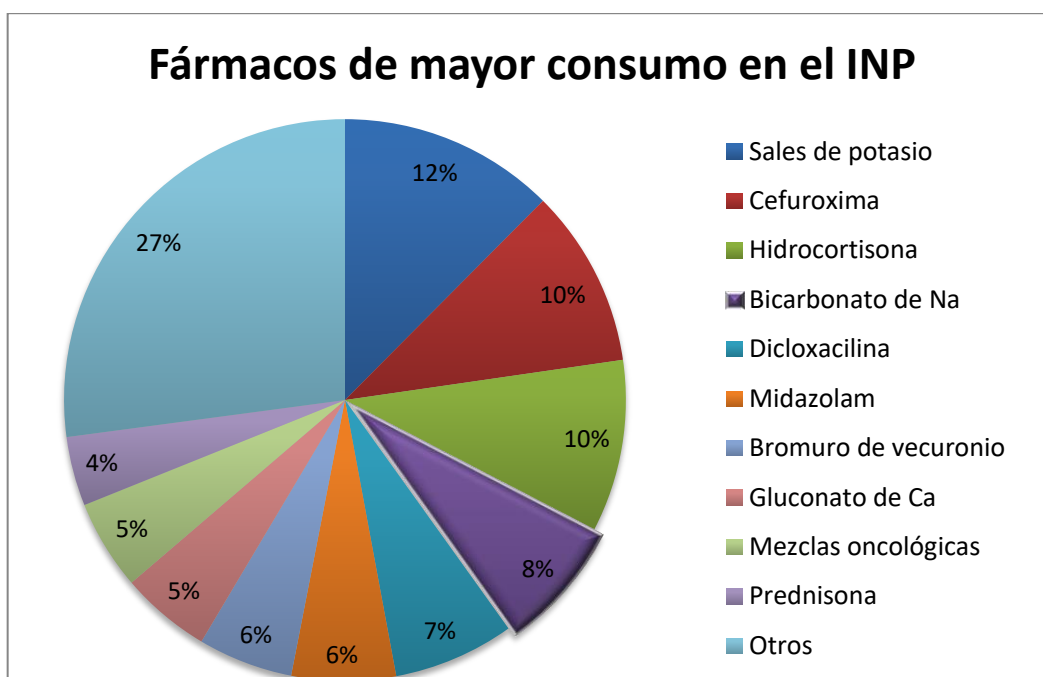


Figura 3.1. Porcentaje de fármacos más consumidos de 2006 a 2010.

Si bien la prednisona no es el medicamento de mayor consumo en el hospital, pero es uno de los que tiene gran demanda y necesidad debido a que es un fármaco que se utiliza en diversas enfermedades, por lo que es imprescindible en la mayoría de los servicios del instituto. Todo lo anterior hace evidente la necesidad de desarrollar una formulación líquida de este principio activo; ya que las presentaciones existentes en el mercado no cubren las necesidades de la población pediátrica.

3.1.2 Selección de la dosis para la formulación.

Para determinar la dosis de principio activo (P.A.) en la formulación se recabaron los datos del sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitarias (SDMDU) del INP en un periodo comprendido de febrero de 2014 a julio de 2016. El análisis sobre las dosis más frecuentemente prescritas se puede observar en la Figura 3.2, la cual nos indica que las dosis más utilizadas son 2.5, 10 y 20 mg; siendo 10mg la dosis de mayor indicación terapéutica.

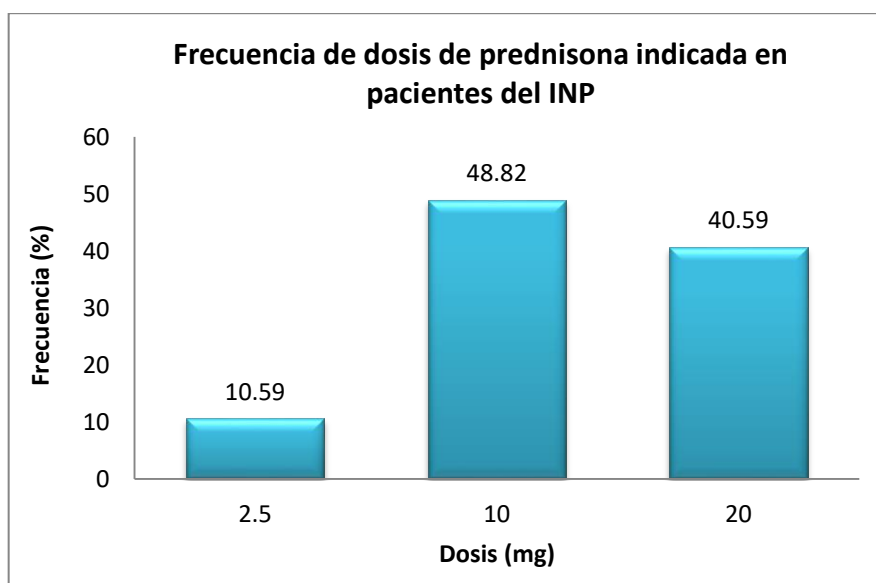


Figura 3.2. Frecuencia en porcentaje de las dosis de mayor indicación médica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.

Con el análisis anterior, la decisión final fue desarrollar una suspensión oral de prednisona a una concentración de 5 mg/mL, lo cual favorece la administración de dosis que se encuentran dentro de los diferentes grupos poblacionales del área pediátrica.

3.2 Revisión bibliográfica.

Durante todo el desarrollo de la formulación se realizó la revisión de fichas técnicas, Hanbook´s (pediátrico y adulto), Farmacopeas y demás literatura, además de consultas en páginas web, para obtener información respecto a las propiedades fisicoquímicas y biológicas del fármaco que nos permitieron conocer la estabilidad de este principio activo frente a diferentes condiciones de estrés y las combinaciones con otros compuestos (excipientes). Todo con la finalidad de conocer las características del P.A., así como obtener la formulación más adecuada para favorecer la estabilidad de la suspensión, así como sus características de calidad.

Mediante la revisión bibliográfica fue posible seleccionar ciertos excipientes que podrían ser incluidos en la formulación, al observar que éstos no presentaron interacción negativa con el fármaco y que podían, algunos en ciertas proporciones, ser utilizados en la población pediátrica. Además se consideró la información referente a las incompatibilidades de unos excipientes con otros para la formulación final. Con dicha información se evaluaron, en pruebas posteriores, dichos excipientes para corroborar que no reaccionaban con el principio activo. También se encontró que el fármaco debe estar protegido de la luz para evitar su degradación. Por esta razón se eligió un material de empaque primario que no permitiera la incidencia de luz.

3.3 Estudios de preformulación.

Los resultados obtenidos en esta etapa fueron de gran importancia para la identificación y caracterización del principio activo, con lo cual se pudo determinar las mejores opciones para el desarrollo de la formulación, al considerar en todo momento la integridad del fármaco.

3.3.1 Caracterización del principio activo.

3.3.1.1 Apariencia.

Los resultados de esta prueba se describen en la Tabla 3.2, usando como referencia lo que se describe en la monografía de prednisona de la FEUM 10ª edición y comparándolo con lo que se observó experimentalmente.

Especificación de la FEUM	Resultado	Cumple
“Polvo cristalino blanco o amarillo claro. Presenta polimorfismo”	Polvo blanco polimorfo (no se observan estructuras cristalinas)	Sí

Tabla 3.2. Resultados de la prueba de apariencia para prednisona.

Como se observa en los resultados, la muestra cumple con las especificaciones de la literatura en cuanto a la apariencia. Por otro lado se realizó una prueba organoléptica de sabor a la muestra encontrando que es: *amarga*. Por lo anterior fue necesario considerar en el desarrollo que se debía adicionar un edulcorante o enmascarador de sabor, además del saborizante, para mejorar la palatabilidad del producto y con esto también la aceptabilidad por parte del paciente.

3.3.1.2 Tamaño de partícula.

Con esta prueba se pretendía clasificar al tipo de polvo, de acuerdo a su tamaño de partícula, con el que se contaba para el desarrollo de la formulación. Como puede observarse en la tabla 3.3 y figura 3.3, se muestra que el polvo está compuesto por partículas de diferentes tamaños, por lo cual se observa una distribución heterogénea de éstas. (16)

Peso inicial de la muestra= 3,009 g

#Tamiz	Abertura (µm)	Peso vacío (g)	Peso con P.A. (g)	Cantidad retenida de P.A. (g)	%Muestra retenida
20	850	423	423	0	0,0
40	420	476,3	476,8	0,5	16,6
60	250	430,3	431,2	0,9	29,9
80	180	358,1	458,7	0,6	19,9
100	149	442,9	443	0,1	3,3
200	74	445,4	446	0,6	19,9
Base		536,7	536,8	0,1	3,3
TOTAL				2,8	92,9

Tabla 3.3. Distribución del tamaño de partícula de la muestra de prednisona.

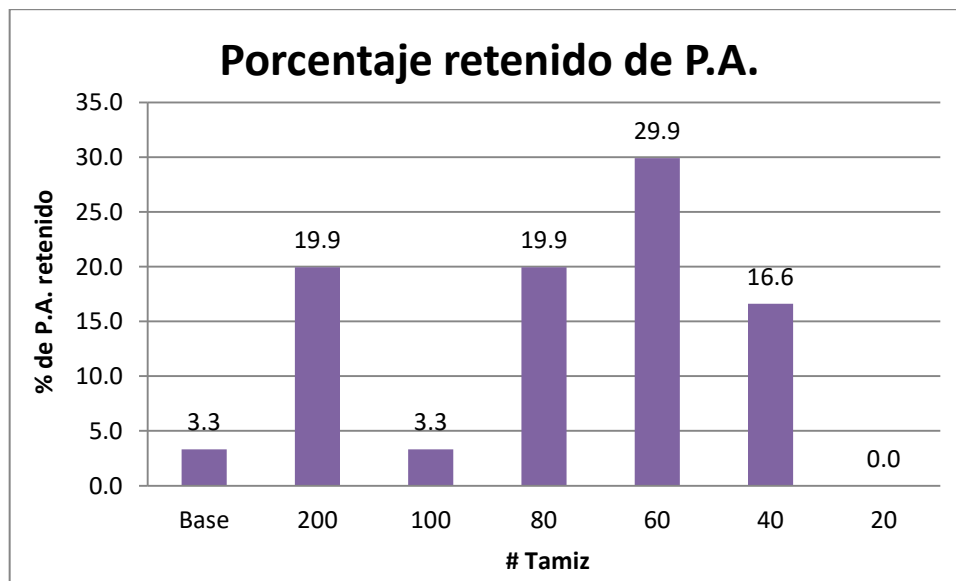


Figura 3.3. Gráfico de distribución del tamaño de partícula de la muestra de prednisona.

Como se observa en los resultados, la mayor cantidad de polvo (29.9%) se retuvo en la malla de número 60 (polvo semigrueso), que tiene una abertura de 250 μ m, mientras que el polvo retenido en las mallas 40, 20 y base representan el 19.9 % de la muestra con un tamaño de partícula mayor a 250 μ m. El resto del polvo fue retenido en las mallas 80, 100 y 200, lo que representa un 43.1 % de la muestra con un tamaño de partícula menor a 250 μ m.

El tamaño de partícula representa un criterio importante al momento de formular una suspensión debido a que impacta principalmente en aquellos atributos de calidad del producto relacionados con la sedimentación. Recordemos que si el tamaño de partícula es grande, éstas van a tender a sedimentar de forma más rápida que las partículas de menor tamaño. Para tener una suspensión de buena calidad, la sedimentación tiene que ser lenta y las partículas no deben de formar el *cake*.(17) Por tal motivo los resultados obtenidos nos indican que, debido a que el tamaño de partícula es heterogéneo, es importante adicionar una cantidad adecuada de un agente suspensor (viscosante) a la formulación para que la sedimentación sea lo más lenta posible.

3.3.2 Identificación del principio activo.

3.3.2.1 Ensayo de identidad, método B (FEUM 10ª ed).

Como lo indica esta prueba en la monografía de prednisona de la FEUM, se pesó una muestra de aproximadamente 6mg (peso experimental= 6.5mg). El resultado para el ensayo de identificación fue positivo, pues se obtuvo una solución color naranja al disolver la muestra de prednisona en ácido sulfúrico (Figura 3.4-A), al pasar la solución al frasco con 10mL de agua se observó un color amarillo (Figura 3.4-B) que posteriormente cambio a un color verde azulado (Figura 3.4-C).(16)

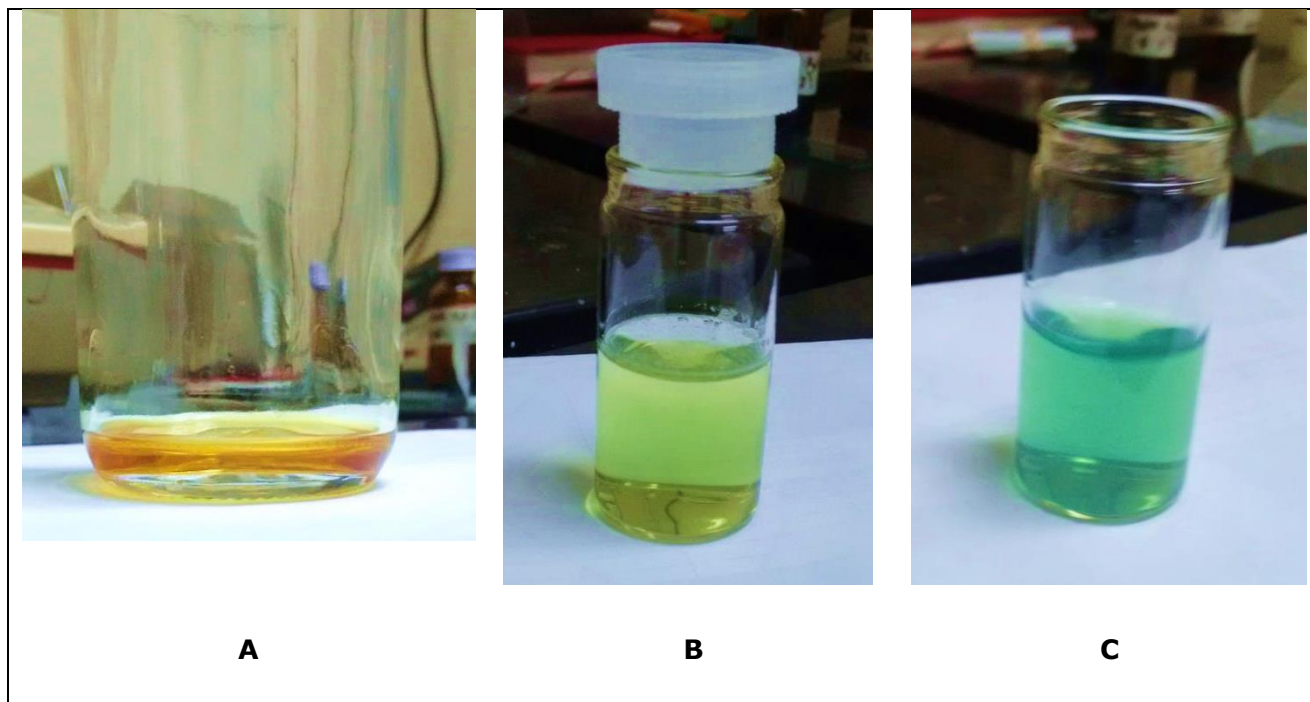


Figura 3.4. Resultados de la prueba de indentidad de prednisona. A) La combinación con ácido sulfúrico resulta en una solución de color naranja; B) Al diluir en agua la solución anterior se torna de color amarillo; C) Después de un tiempo muy corto se obtiene el color azul descrito en la bibliografía.(16)

Como se observa en las imágenes anteriores los cambios de color se obtuvieron según lo descrito en la monografía de prednisona, por lo tanto la muestra con la que se cuenta cumple las especificaciones de identidad. (16)

3.3.2.2 Punto de fusión.

El intervalo de fusión de la muestra de prednisona obtenido fue entre 231-233°C, lo cual cumple con la especificación teórica para este principio activo según se describe en la base de datos *DrugBank*. Además en los resultados obtenidos (Tabla 3.4) se puede observar que el intervalo de fusión solo difiere en máximo 2°C, por lo tanto podríamos decir que la muestra es lo suficientemente pura.

Ensayo	Punto de fusión teórico	Punto de fusión experimental	Cumple la especificación
1		231 – 232 °C	Sí
2	230 – 235 °C	231 – 233 °C	Sí
3		231 – 233 °C	Sí

Tabla 3.4. Resultados de la determinación del punto de fusión de prednisona.

3.3.2.3 Cromatografía en capa fina (CCF).

Los resultados de esta prueba fueron de utilidad para determinar la identidad y, sobretodo, la pureza de la muestra de prednisona. Para esta prueba se colocaron los diferentes estándares de prednisona en una placa de silica gel y se eluyeron con fase móvil 1, como se describe en la metodología. Los resultados de dicha elución y de la relación de frentes (R_f) de cada estándar se muestran en la Figura 3.5 y la Tabla 3.5, respectivamente.

En la Figura 3.5 se observan las cinco manchas correspondientes a cada estándar, al obtener manchas únicas se comprueba la pureza del principio activo con el que se está trabajando. Por otro lado los valores de R_f obtenidos nos indican que la fase móvil utilizada para la elución fue adecuada para

realizar la identificación de prednisona; ya que como indica la literatura el medio utilizado debe arrastrar el compuesto de tal forma que se obtenga un Rf entre 0.3 y 0.5 para éste. Por esta razón no fue necesario modificar el medio o buscar otra propuesta.

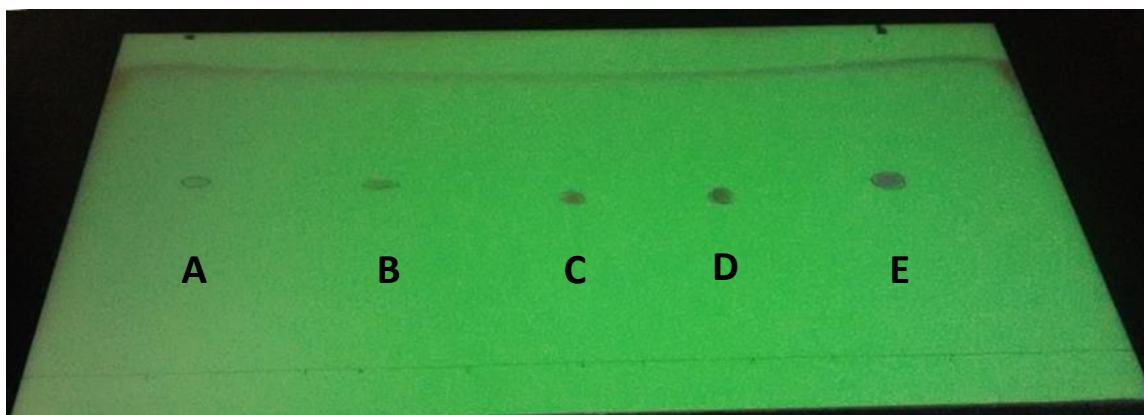


Figura 3.5. Cromatoplaqueta de identificación de prednisona. **A:**Std 1, **B:**Std 2, **C:**Std 3, **D:**Std 4, **E:**Std 5. Placa eluida con fase móvil 1 (FEUM 10ª ed) y revelada con UV.

Letra guía	Solución	Concentración (mg/mL)	Rf
A	Estándar 1	0.53	0.556
B	Estándar 2	0.54	0.544
C	Estándar 3	1.32	0.493
D	Estándar 4	1.27	0.493
E	Estándar 5	1.26	0.531

Tabla 3.5. Relación de frentes (Rf) de cada solución estándar de prednisona.

3.3.3 Estabilidad del principio activo.

En las tablas 3.6 y 3.7 se muestran los resultados de las pruebas de estabilidad del principio activo. En la primera se presentan los resultados de los cambios observados en cada preparación respecto a su apariencia física y valores de pH; y en la segunda se presentan los valores de Rf obtenidos en cada ensayo al inicio y al final de la prueba. Con dichos resultados fue posible determinar el efecto de cada medio estresante, y el efecto de la luz, en la integridad del fármaco.

# Ensayo	Solución/ suspensión de P.A. en:	Exposición a la luz	Observaciones iniciales (Día 0)	Observaciones finales (Día 7)	pH inicial (Día 0)	pH final (Día 7)
1	NaOH	Sí	Aparentemente soluble. Solución transparente.	Apariencia lechosa de color amarillo, con precipitado blanco que se solubiliza al agitar.	14	13
2	NaOH	No		Solución de color naranja/café con sólidos visibles.	14	13
3	HCl	Sí	Aparentemente soluble. Solución transparente.	Solución de color café, transparente, sin sólidos visibles.	1	1
4	HCl	No			1	1
5	H ₂ O ₂	Sí	Suspensión de apariencia lechosa, sólidos blancos visibles.	Apariencia lechosa, blanca, con sólidos visibles.	4	4
6	H ₂ O ₂	No			4	3
7	H ₂ O	Sí	Suspensión de apariencia lechosa, sólidos blancos visibles.	Apariencia lechosa, blanca, con sólidos visibles.	5	5
8	H ₂ O	No			5	5
9	MeOH	Sí	Aparentemente soluble. Solución transparente.	Solución sin cambios, transparente y sin sólidos visibles.	5	5
10	MeOH	No			5	5

Tabla 3.6. Resultados del cambio en la apariencia y el pH de las combinaciones de prednisona con diferentes medios, con o sin exposición a la luz.

Como se observa en la Tabla 3.6 la prednisona es inestable en medios extremadamente básicos, ácidos y oxidantes, este último se describe en la literatura como una condición a evitar para mantener estable al principio activo. Para el medio básico y el medio ácido, el cambio de color de las soluciones al término de la prueba (día 7), es un indicador de la inestabilidad química del fármaco en estas condiciones; además que en medio básico (NaOH) se formó un precipitado y el pH cambió, lo cual pudo deberse a que las soluciones de prednisona se reportan en la literatura como soluciones con carácter ácido. (33) En agua y metanol el principio activo permaneció estable y sin cambios físicos, ni de pH.

# Ensayo	Solución/suspensión de P.A. en:	Exposición a la luz	Rf inicial (Día 0)	Rf final (Día 7)
1	NaOH	Sí	0.592	0.593
2	NaOH	No	0.600	0.525
3	HCl	Sí	0.543, 0.605, 0.704, 0.790, 0.864	0.074, 0.173, 0.654, 0.741
4	HCl	No	0.550, 0.612, 0.712, 0.812, 0.887	0.075, 0.125, 0.488, 0.55, 0.663, 0.750, 0.838
5	H ₂ O ₂	Sí	0.543, 0.741	0.469, 0.704
6	H ₂ O ₂	No	0.538, 0.775	0.513, 0.713
7	H ₂ O	Sí	0.531	0.481
8	H ₂ O	No	0.550	0.525
9	MeOH	Sí	0.543	0.519
10	MeOH	No	0.575	0.550
Solución estándar 3 (Std 3)			0.621	0.566
Solución estándar 5 (Std 5)			0.584	0.547

Tabla 3.7. Resultados de Rf de la prueba de estabilidad del principio activo.

Los valores de Rf obtenidos (Tabla 3.7) nos confirman, en algunos casos, la degradación que presentó el principio activo en los diferentes medios. Se corrobora que el fármaco se degrada en el medio, si al eluir y revelar la cromatoplaca correspondiente se observaba más de una mancha, o bien que esta no eluyera a la misma distancia que la sustancia de referencia, lo que resultaría en valores de Rf muy diferentes.

En todos los ensayos, excepto en los ensayos con HCl y H₂O₂, solo se observó una mancha al revelar la placa y los valores de Rf son muy similares en cada caso, tanto con las referencias como con la solución de prueba al final de la evaluación, lo que nos indica que el fármaco, probablemente, es estable en estas condiciones; sin embargo para el medio básico los resultados obtenidos anteriormente (Tabla 3.6) demuestran que la prednisona no es estable en combinación con bases fuertes. Por otro lado, para los ensayos en los que se obtuvo más de una mancha, se observó la posible degradación del fármaco, motivo por el cual se identificaron dos o más manchas (Figura 3.6) y, en el caso del HCl además, una mancha expandida en el sitio de aplicación (Figura 3.6); y por tal razón son condiciones a evitar.

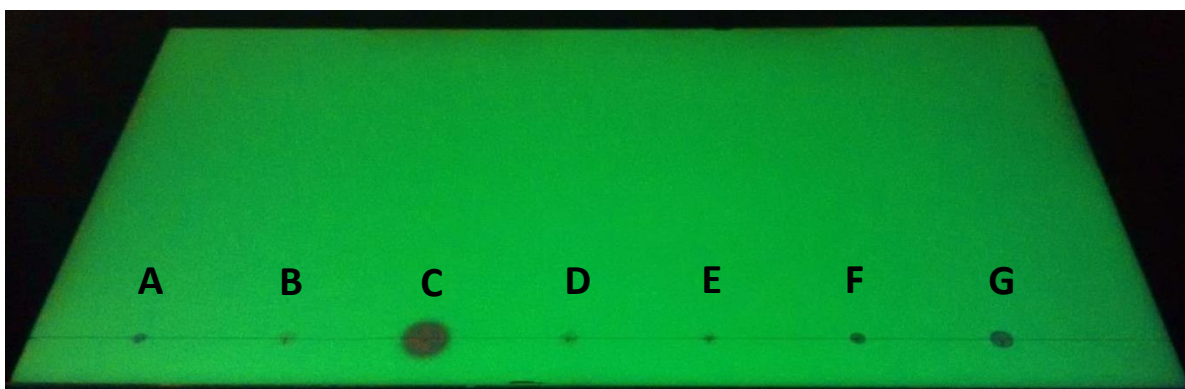


Figura 3.6. Cromatoplaca para prueba de estabilidad del principio activo antes de colocarla en la cámara de elución. **A:**Std 3, **B:**P.A.+NaOH, **C:**P.A.+HCl, **D:**P.A.+H₂O₂, **E:**P.A.+H₂O, **F:**P.A.+MeOH y **G:**Std 5.

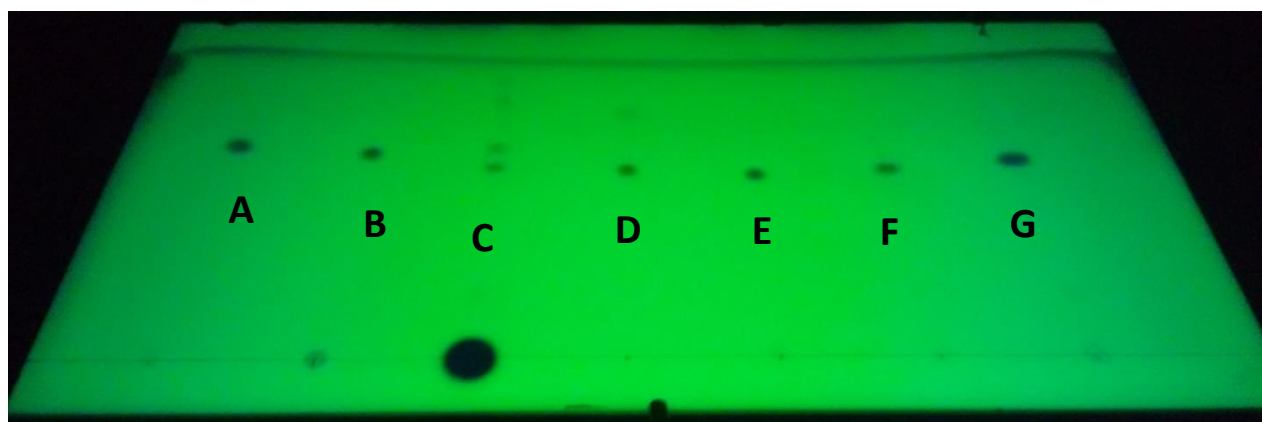


Figura 3.7. Cromatoplaça para prueba de estabilidad del principio activo, una vez revelada. **A:**Std 3, **B:**P.A.+NaOH, **C:**P.A.+HCl, **D:**P.A.+H₂O₂, **E:**P.A.+H₂O, **F:**P.A.+MeOH y **G:**Std 5.

Con todos los resultados obtenidos de estas pruebas se identificaron las condiciones en las que el principio activo puede perder su estabilidad, ácidos y bases fuertes y medios/agentes oxidantes, y por lo tanto esas mismas deberán evitarse. Además se hizo evidente la necesidad de utilizar un agente antioxidante, y posiblemente una solución buffer, en la formulación para mantener la integridad del fármaco en la suspensión, ya que como se encontró en la literatura y se observó en los ensayos con agua y metanol (pH=5), las formulaciones de prednisona deben ser ligeramente ácidas; se describen soluciones con valores de pH desde 2.6 y hasta 4.5.(33)

3.3.4 Ensayos de compatibilidad Fármaco-Excipiente.

Al igual que para la prueba anterior, correspondiente a la estabilidad del principio activo, el criterio para descartar el uso de ciertos excipientes en la formulación, estuvo basado en cambios significativos de pH y apariencia física, así como la observación de dos o más manchas al momento de revelar las cromatoplaças, después de la elución. Los resultados de dichos ensayos se presentan en la Tabla 3.8.

Ensayo	Excipiente	Prueba	Observaciones	pH	Rf
1	Antioxidante 1	Inicial	Dispersión blanca, opaca.	5	0.564
		Final	Sólidos visibles.	5	0.500
2	Antioxidante 2	Inicial	Dispersión blanca, opaca.	5	0.513
		Final	Sólidos visibles.	5	0.459
3	Coloide protector 1	Inicial	Dispersión blanca, opaca.	4	0.526
		Final	Dispersión blanca, opaca, poco viscosa. Sólidos visibles.	4	0.486
4	Coloide protector 2	Inicial	Dispersión blanca, opaca, poco viscosa. Sólidos visibles.	5	0.551
		Final	Sólidos visibles.	6	0.473
5	Coloide protector 3	Inicial	Dispersión blanca, opaca. Sólidos visibles.	5	0.597
		Final	Dispersión viscosa, blanca, opaca. Sólidos visibles.	6	0.532
6	Colorante 1	Inicial	Suspensión roja, opaca.	5.44	0.461
		Final	Sólidos blancos visibles.	5.79	0.494
7	Colorante 2	Inicial		4.17	0.053,0.513
		Final	Suspensión morada. Sólidos blancos visibles.	4.47	0.063,0.378, 0.532
8	Conservador 1	Inicial	Dispersión blanca, opaca.	3	0.551
		Final	Sólidos visibles.	3	0.486
9	Conservador 2	Inicial	Dispersión blanca, opaca. Sólidos visibles.	5	0.551,0.897
		Final	Solución transparente con sólidos blancos dispersos.	5	0.474,0.882
10	Conservador 3	Inicial	Dispersión blanca, opaca. Sólidos visibles.	6	0.538,0.641
		Final	Sólidos visibles.	6	0.474,0.592
11	Edulcorante	Inicial	Dispersión blanca, opaca. Sólidos visibles.	5	0.551
		Final	Sólidos visibles.	5	0.500
12	Humectante	Inicial	Dispersión blanca, opaca. Sólidos visibles.	5	0.513
		Final	Sólidos visibles.	5	0.432

Tabla 3.8. Resultados de los ensayos de compatibilidad Fármaco-Excipiente.

Ensayo	Excipiente	Prueba	Observaciones	pH	Rf
13	Sabor Cereza	Inicial	Solución transparente con sólidos blancos visibles.	4	0.461
		Final	Solución transparente con sólidos blancos visibles y gotas oleosas en la superficie.	4	0.506
14	Sabor Uva	Inicial	Dispersión blanca, opaca.	5	0.447
		Final	Sólidos visibles. Olor a uva.	5	0.494
15	Surfactante 1	Inicial	Formación de un gel donde el P.A. se dispersó.	5	0.526
		Final	Dos fases: Dispersión viscosa y gel.	5	0.446
16	Surfactante 2	Inicial	Dispersión blanca, opaca.	5	0.551
		Final	Sólidos visibles.	5	0.500
17	Surfactante 3	Inicial	Dispersión viscosa, transparente y amarillenta. Sólidos visibles.	5	0.526
		Final	Dispersión viscosa blanca, poco opaca. Sólidos visibles.	5	0.557
18	Surfactante 4	Inicial	Solución viscosa, de apariencia lechosa. Sin sólidos visibles.	3	0.513
		Final	Sólidos visibles.	3	0.532
19	Viscosante 1	Inicial	Dispersión blanca, opaca.	5	0.589
		Final	Sólidos visibles.	5	0.539
20	Viscosante 2	Inicial	Dispersión blanca, opaca.	5	0.577
		Final	Sólidos visibles.	5	0.513
21	Viscosante 3	Inicial	Dispersión blanca, opaca. Sólidos visibles.	5	0.623
		Final	Dispersión poco viscosa, blanca, opaca. Sólidos visibles.	5	0.557
22	Viscosante 4	Inicial	Dispersión blanca, opaca.	5	0.610
		Final	Sólidos visibles.	5	0.481

Tabla 3.9 (continuación). Resultados de los ensayos de compatibilidad Fármaco-Excipiente.

De acuerdo a los resultados obtenidos, gran parte de los excipientes evaluados pueden ser considerados para la formulación, a excepción de: Surfactante 1, por el cambio en el valor de R_f y mala integración de las fases; Coloide protector 2, principalmente por un aumento en el pH; ya que podría comprometer la estabilidad del fármaco; Conservador 2, Conservador 3, y Colorante 2, por presentar dos o más manchas.

Cabe mencionar que la observación de dos o más manchas no siempre es un indicador de degradación del fármaco, es decir, es posible que las manchas adicionales a la del compuesto de interés sean propias de los excipientes analizados. Por lo tanto si fuera necesario utilizar dichos materiales se tendría que realizar una prueba adicional, para lo cual se plaquea una muestra del excipiente solo y otra de la mezcla fármaco-excipiente en la misma placa y posteriormente se eluyen; si al revelar la placa se demuestra que las manchas adicionales son propias del excipiente, entonces éste puede ser utilizado en la formulación.

3.4 Estudios de formulación.

3.4.1 Diseño de experimentos Simplex Lattice.

Para el presente proyecto se decidió aplicar un diseño de experimentos Simplex Lattice para el desarrollo de la formulación, y analizar los datos mediante el paquete estadístico *Statistics 5.1*, con el propósito de obtener las expresiones matemáticas que permitan predecir el comportamiento de las variables de respuesta (dependientes) respecto a las modificaciones en la proporción de las variables de control (independientes).

A continuación se describe el diseño de experimentos Simplex Lattice aplicado a la suspensión de prednisona:

- Cúbico completo
- 3 componentes ($q=3$)
- 10 experimentos ($n=10$)
- El orden del modelo es 3 ($m=3$)

Variables control (X):

- Viscosante (X1)
- Edulcorante (X2)
- Conservador (X3)

Variables de respuesta (Y):

- Viscosidad Dinámica (Y1)
- Volumen de sedimentación a los 7 días (Y2)
- pH (Y3)
- Sabor (Y4)
- Tiempo de resuspensión (Y5)

Una vez obtenidos los resultados promedio de cada una de las variables de respuesta evaluadas (Y) se elaboró una tabla que mostrara dichos resultados y la descripción del diseño, en cuanto a variables de control y las proporciones de estas en cada experimento (Tabla 3.9).

Exp	Proporciones de las variables independientes			Y1 Viscosidad dinámica (cP)	Y2 Volumen de sedimentación a los 7d (mL)	Y3 pH	Y4* Sabor	Y5 Tiempo Resuspensión (s)
	X1	X2	X3					
1	1	0	0	441.67	2	4	1	5
2	0	1	0	56	17	4	2.3	13.8
3	0	0	1	58.67	32	3	2.3	12.4
4	1/2	1/2	0	120	10	4	1	4.9
5	1/2	0	1/2	100	9	3	2.6	13.2
6	0	1/2	1/2	69.33	35	3	1.6	11.3
7	1/3	1/3	1/3	241.67	0	3	2	0
8	2/3	1/6	1/6	436.67	0	4	1.3	0
9	1/6	2/3	1/6	76	22	4	2.3	12.3
10	1/6	1/6	2/3	74.67	32	3	2.6	9.4

Tabla 3.19. Resultados del diseño de experimentos Simplex Lattice. (* De acuerdo a la escala cuali-cuantitativa utilizada, donde: 1=Muy amargo/No aceptable; 2=Amargo-Dulce/Aceptable; 3=Amargo-Dulce/Preferible).

Al evaluar las propiedades organolépticas de apariencia de los experimentos realizados, todos presentaban homogeneidad. En ninguno de éstos hubo presencia de sedimento en las primeras horas de análisis (1-3 h). Por otro lado, de acuerdo a las especificaciones definidas en la Tabla 2.7, ninguno de los experimentos cumplió todas las características deseadas; los resultados resaltados en color rojo son aquellos que se encuentran dentro de las especificaciones.

Es importante mencionar que las condiciones ambientales del área donde se tomaron las lecturas fueron variables a lo largo del tiempo, y las lecturas de viscosidad pudieron verse alteradas por efecto de la diferencia de temperatura en el momento de su determinación. Por otro lado, lo ideal hubiese sido realizar la prueba de viscosidad en un viscosímetro digital, para disminuir el intervalo de error que conlleva el factor humano.

3.4.1.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES DE RESPUESTA:

Para todos los casos lo primero que se hizo fue analizar los datos mediante un ANOVA, el cual permite determinar el modelo que se ajusta mejor a los datos obtenidos. De primera instancia se evaluaron los datos con el modelo de mayor orden (cúbico completo), sin embargo se observó que ninguna de las respuestas evaluadas se ajustaban a este modelo por lo que se continuó el análisis con los modelos de menor orden: cúbico especial, cuadrático y lineal.

Se determinó el modelo más adecuado para cada respuesta mediante la significancia estadística, recordando que para que esto suceda el valor obtenido de p deberá ser menor a 0.05. Dicho cálculo de p se muestra en el ANOVA correspondiente de cada variable de respuesta y para los modelos descritos. Una vez encontrado el modelo que describe mejor los resultados se procedió a obtener el gráfico de superficie de respuesta y los valores de los coeficientes que formarán parte de la ecuación para cada respuesta.

- *Viscosidad dinámica (Y1).*

ANOVA; Var.:VIS_DIN (predniso.sta)

3 Factor mixture design; Mixture total=1., 10 Runs

Sequential fit of models of increasing complexity

Modelo	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	153168.8	2	76584.38	57669.81	7	8238.54	9.295863	.010703	.726474	.648324
Quadratic	8793.8	3	2931.28	48875.99	4	12219.00	.239895	.864758	.768183	.478412
Special Cubic	23337.6	1	23337.55	25538.44	3	8512.81	2.741462	.196351	.878872	.636616
Total Adjusted	210838.6	9	23426.51							

Tabla 3.10. Resultados del análisis de varianza (ANOVA) para los tres modelos con los que se analizaron los datos de la variable de viscosidad dinámica.

Coeffs (recoded comps); Var.:VIS_DIN; R-sqr=.72647; Adj:.64832

3 Factor mixture design; Mixture total=1., 10 Runs

DV: VIS_DIN; **MS Residual=8238.545**

Factor	Coeff	Std Err.	t (3)	p	-95% Cnf.Limt	+95% Cnf.Limt
(X1)VISCOS	427.4699	66.78652	6.400542	.000367	269.545	585.3950
(X2)EDULCO	40.1183	66.78652	.600695	.566976	-117.807	198.0434
(X3)CONSERV	34.8157	66.78652	.521299	.618240	-123.109	192.7407

Tabla 3.11. Coeficientes calculados para la ecuación final en términos de pseudocomponentes de la variable de viscosidad dinámica.

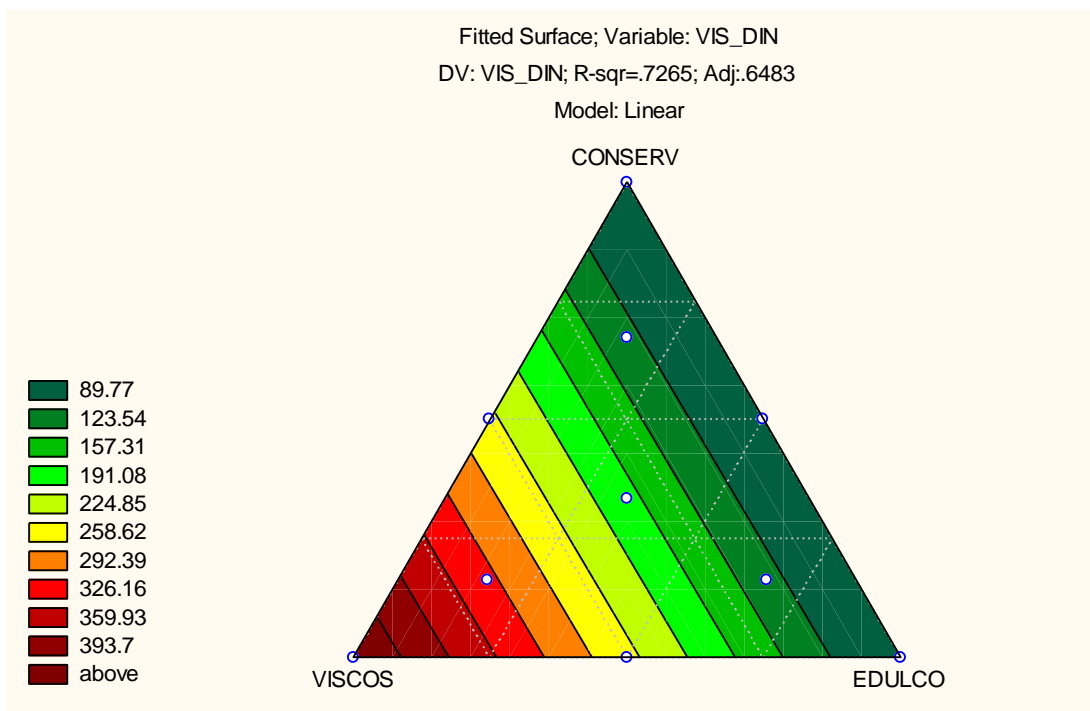


Figura 3.8. Gráfico de superficie de respuesta de la variable de viscosidad dinámica con el modelo lineal.

Como se observa en la tabla 3.10, el modelo lineal resultó estadísticamente significativo ($p < 0.05$) por lo que se siguió con el análisis basado en ese modelo y se determinaron los coeficientes de la ecuación (Tabla 3.11); con este análisis se determinó que el factor del *Viscosante* (X1) es el único que impacta significativamente sobre la respuesta de la viscosidad dinámica (Y1).

Por lo tanto la ecuación que determina el comportamiento de la viscosidad de la formulación sólo queda en términos de dicho factor como se presenta a continuación:

$$Y1 = 427.47(X1) + 8238.545$$

Ecuación 3.1. Expresión para el cálculo de la viscosidad dinámica.

Debido a que se encontró un modelo que ajustara a los datos se logró obtener la ecuación matemática para optimizar la cantidad de viscosante necesaria para lograr las características deseadas de viscosidad en el producto.

Por otro lado, la figura 3.8 muestra el gráfico de superficie de respuesta, para el modelo lineal, en el cual se representan con colores las diferentes zonas de respuesta para la variable de viscosidad. Con este gráfico es posible determinar visualmente y de forma rápida el valor aproximado de viscosidad que se obtendría con diferentes proporciones de los factores implicados.

- *Volumen de sedimentación (Y2).*

ANOVA; Var.:VOL_SED7 (new.sta)

3 Factor mixture design; Mixture total=1., 10 Runs

Sequential fit of models of increasing complexity

Modelo	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	1188.137	2	594.0687	514.7625	7	73.53750	8.078446	.015187	.697714	.611347
Quadratic	189.733	3	63.2443	325.0295	4	81.25737	.778321	.564290	.809132	.570547
Special Cubic	122.808	1	122.8080	202.2215	3	67.40717	1.821883	.269904	.881249	.643746
Total Adjusted	1702.900	9	189.2111							

Tabla 3.12. Resultados del análisis de varianza (ANOVA) para los tres modelos con los que se analizaron los datos de la variable de volumen de sedimentación.

Coeffs (recoded comps); Var.:VOL_SED7; R-sqr=.69771; Adj:.6113

5 Factor mixture design; Mixture total=1., 10 Runs

DV: VOL_SED7; **MS Residual=73.5375**

Factor	Coeff	Std Err.	t (3)	p	-95% Cnf.Limt	+95% Cnf.Limt
(X1)VISCOS	-5.74040	6.309835	-.909754	.393198	-20.6608	9.17999
(X2)EDULCO	20.23078	6.309835	3.206230	.014936	5.3104	35.15117
(X3)CONSERV	33.20962	6.309835	5.263152	.001169	18.2892	48.13001

Tabla 3.13. Coeficientes calculados para la ecuación final en términos de pseudocomponentes de la variable de volumen de sedimentación.

Para el caso del análisis de volumen de sedimentación, también se logró un ajuste de los datos con un modelo lineal que resultó estadísticamente significativo, como se puede observar en la tabla 3.12. Los resultados de la tabla 3.13 muestran el análisis realizado para obtener los coeficientes de la ecuación, en este caso tanto el factor de *edulcorante* como el de *conservador* tienen influencia sobre la respuesta analizada, es decir, la variabilidad del volumen de sedimentación se encuentra en función de las proporciones de estos dos excipientes y por lo tanto la ecuación matemática considera ambos factores, como se puede apreciar a continuación:

$$Y2 = 20.23(X2) + 33.21(X3) + 73.5375$$

Ecuación 3.2. Expresión para el cálculo de volumen de sedimentación.

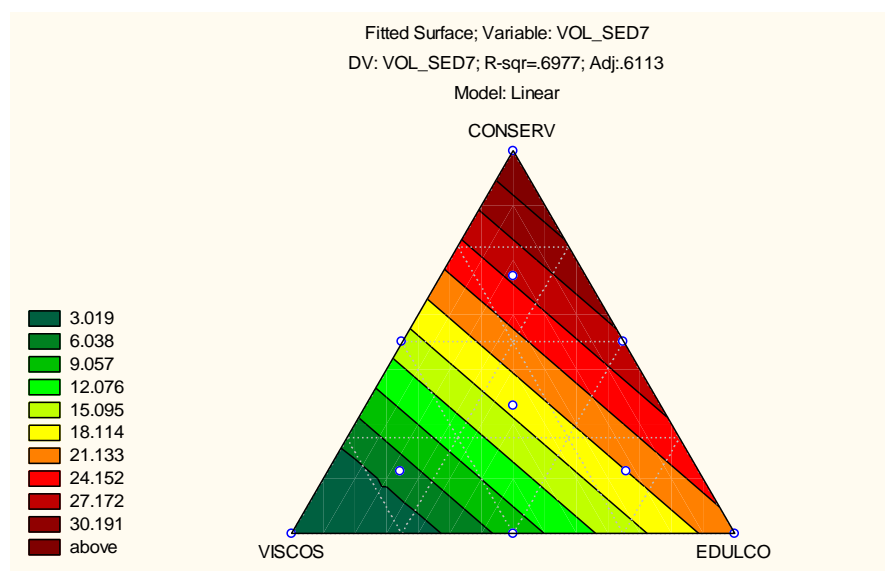


Figura 3.9. Gráfico de superficie de respuesta de la variable de volumen de sedimentación con el modelo lineal.

De igual forma se presenta el gráfico de superficie de respuesta del volumen de sedimentación (Figura 3.9) el cual nos indica que las zonas en las que se deben ubicar las proporciones de X2 y X3 son las de color verde, debido a que el objetivo es obtener un producto con el menor volumen de sedimentación. Además, aunque X1 no haya resultado significativo en el análisis para esta variable, las proporciones de este factor deben encontrarse a las mismas zonas para lograr las características deseadas.

- pH (Y3).

ANOVA; Var.:PH (new.sta)

3 Factor mixture design; Mixture total=1., 10 Runs

Sequential fit of models of increasing complexity

Modelo	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	1.783707	2	.891853	.716293	7	.102328	8.715668	.012590	.713483	.631621
Quadratic	.350373	3	.116791	.365920	4	.091480	1.276686	.395746	.853632	.670672
Special Cubic	.000530	1	.000530	.365389	3	.121796	.004355	.951535	.853844	.561533
Total Adjusted	2.500000	9	.277778							

Tabla 3.14. Resultados del análisis de varianza (ANOVA) para los tres modelos con los que se analizaron los datos de la variable de pH.

Coeffs (recoded comps); Var.:PH; R-sqr=.71348; Adj:.63162

3 Factor mixture design; Mixture total=1., 10 Runs

DV: PH; **MS Residual=.1023276**

Factor	Coeff	Std Err.	t (3)	p	-95% Cnf.Limt	+95% Cnf.Limt
(X1)VISCOS	3.943663	.235375	16.75482	.000001	3.387090	4.500236
(X2)EDULCO	3.943663	.235375	16.75482	.000001	3.387090	4.500236
(X3)CONSERV	2.612674	.235375	11.10006	.000011	2.056101	3.169247

Tabla 3.15. Coeficientes calculados para la ecuación final en términos de pseudocomponentes de la variable de pH.

Los datos obtenidos para la variable de pH resultaron ajustarse al modelo lineal, al igual que las variables anteriores, como se observa en ANOVA realizado (Tabla 3.14) donde $p < 0.05$. El análisis realizado para obtener los coeficientes de la ecuación matemática (Tabla 3.15) mostró que los tres factores evaluados son significativos y por lo tanto todos impactan directamente sobre el comportamiento de pH de la formulación.

$$Y3 = 3.94(X1) + 3.94(X2) + 2.61(X3) + 0.102$$

Ecuación 3.3. Expresión para el cálculo de pH.

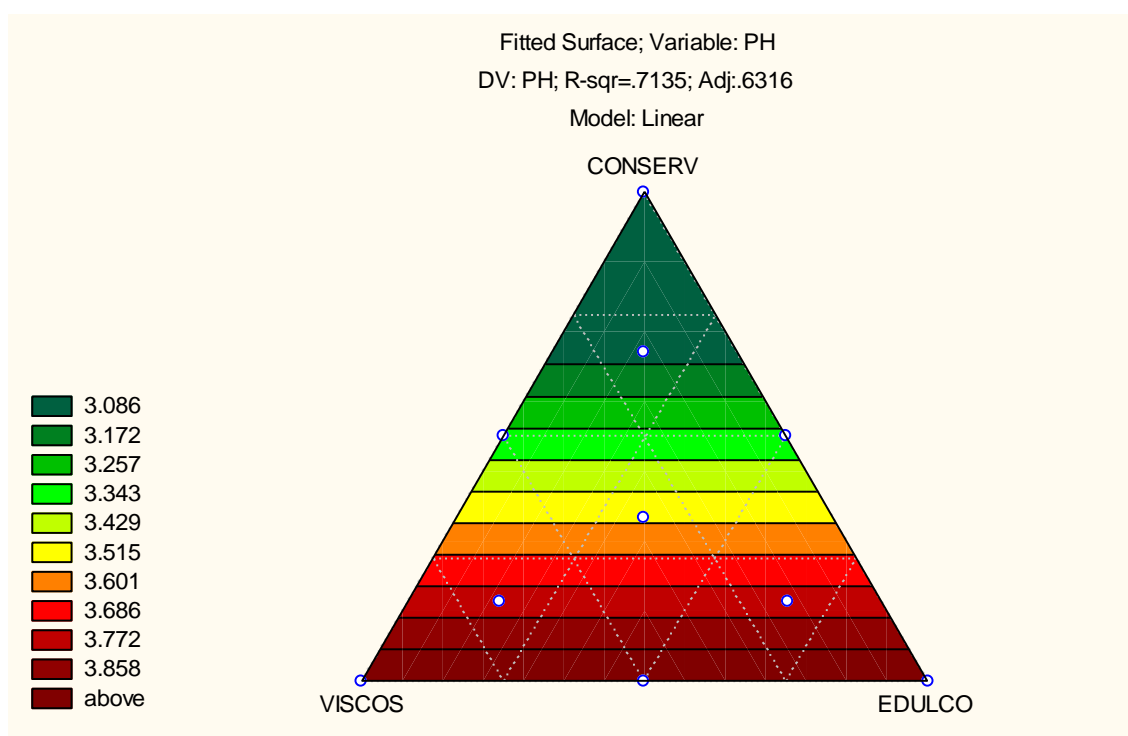


Figura 3.10. Gráfico de superficie de respuesta de la variable de pH con el modelo lineal.

El pH es uno de los factores críticos para mantener la estabilidad del principio activo en la formulación. En la literatura se reporta que el fármaco se mantiene estable en solución en un rango de pH de 2.6 a 4.5 (34), sin embargo en los ensayos de preformulación se observó degradación del principio a valores de pH muy bajos, por lo tanto se decidió fijar la especificación de pH en un valor

de 4. El gráfico de superficie de respuesta (Figura 3.10) indica que para lograr dichos valores de pH se deben fijar las proporciones de los tres factores en zonas que correspondan a la escala de colores en rojo.

- *Sabor (Y4).*

ANOVA; Var.:SABOR (new.sta)

3 Factor mixture design; Mixture total=1., 10 Runs

Sequential fit of models of increasing complexity

Modelo	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	1.709878	2	.854939	1.830122	7	.261446	3.270042	.099350	.483017	.335307
Quadratic	1.313187	3	.437729	.516935	4	.129234	3.387110	.134664	.853973	.671440
Special Cubic	.120354	1	.120354	.396581	3	.132194	.910440	.410390	.887972	.663915
Total Adjusted	3.540000	9	.393333							

Tabla 3.16. Resultados del análisis de varianza (ANOVA) para los tres modelos con los que se analizaron los datos de la variable de Sabor.

Al efectuar la prueba de ANOVA para analizar los datos de la variable de *Sabor*, y así seleccionar el modelo que se ajustará a estos, se pudo observar (Tabla 3.16) que no hay un modelo específico que describa dichos datos ya que ninguno resultado estadísticamente significativo, es decir, los valor de p calculados son mayores a 0.05. Los resultados anteriores indican que no existe una bondad de ajuste para los datos, por lo tanto sería incorrecto calcular los coeficientes de la ecuación y utilizar ésta para describir el comportamiento de la formulación en cuanto a la variable evaluada.

Se decidió elaborar el gráfico de superficie de respuesta (Figura 3.11) con el propósito de contar con una herramienta visual que ayudará a determinar las

proporciones aproximadas de los factores para obtener el sabor deseado. Las proporciones definitivas se basarán en el análisis del gráfico y/o modificaciones empíricas que resulten en el cumplimiento de las especificaciones.

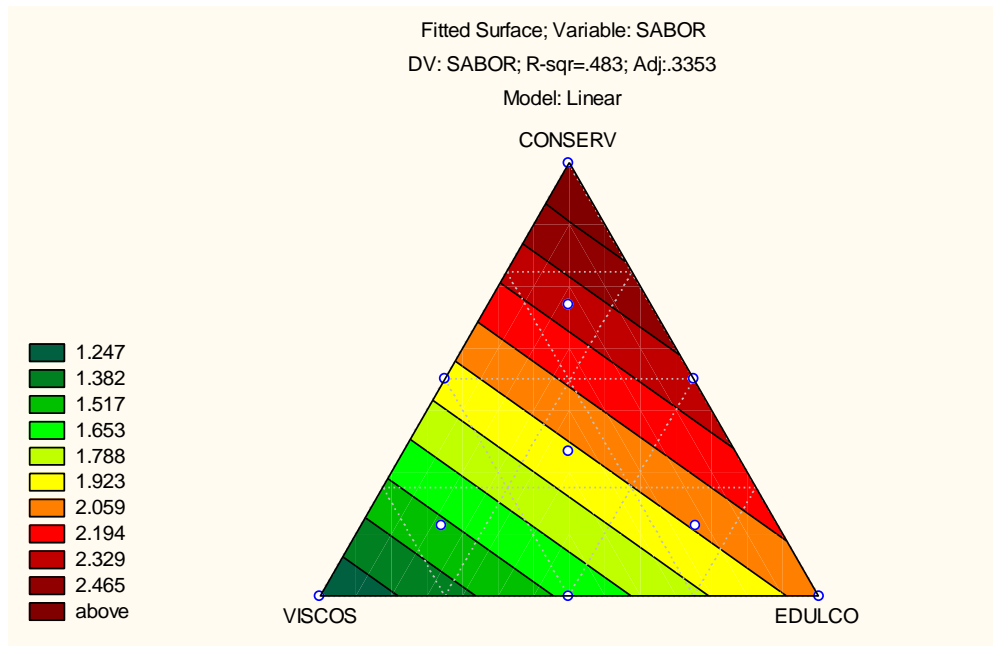


Figura 3.11. Gráfico de superficie de respuesta de la variable de Sabor con el modelo lineal.

- *Tiempo de resuspensión (Y5).*

ANOVA; Var.:T_RES (new.sta)

3 Factor mixture design; Mixture total=1., 10 Runs

Sequential fit of models of increasing complexity

Modelo	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	96.7084	2	48.35418	160.7526	7	22.96466	2.105591	.192337	.375623	.197230
Quadratic	64.2249	3	21.40831	96.5277	4	24.13193	.887136	.520008	.625078	.156426
Special Cubic	49.5535	1	49.55354	46.9742	3	15.65806	3.164731	.173297	.817548	.452645
Total Adjusted	257.4610	9	28.60678							

Tabla 3.17. Resultados del análisis de varianza (ANOVA) para los tres modelos con los que se analizaron los datos de la variable de Tiempo de resuspensión.

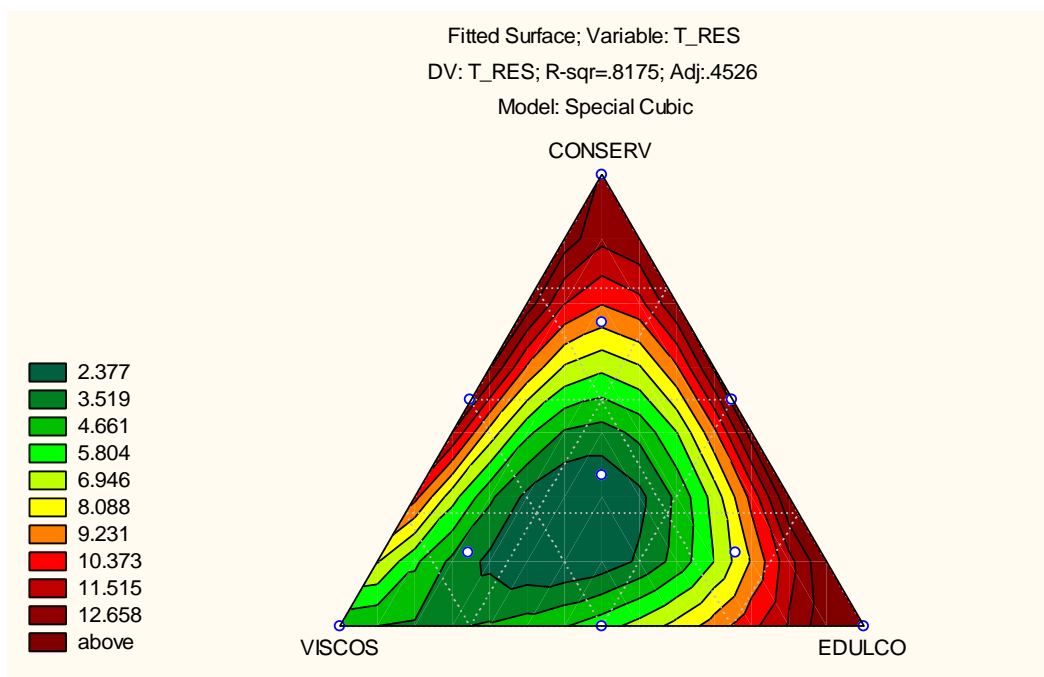


Figura 3.12. Gráfico de superficie de respuesta de la variable de Tiempo de resuspensión con el modelo cúbico especial.

En el análisis de varianza para la variable de *Tiempo de resuspensión* (Tabla 3.17) no se encontró ningún modelo que brindará un ajuste de los datos, no fueron estadísticamente significativos ($p > 0.05$). Por lo tanto para esta variable tampoco fue posible obtener una expresión matemática en términos de pseudocomponentes que describiera su comportamiento en la formulación en función de las variables control.

Así mismo, se presenta en gráfico de superficie de respuesta (Figura 3.12) como una herramienta visual, más no definitiva, para definir las proporciones de los factores en la formulación.

Es importante mencionar que en la evaluación de los 10 experimentos se observó que todos cumplieron con la especificación de tiempo para esta variable, por lo que se espera seguir cumpliendo con esta característica independientemente de las proporciones de excipientes; es decir, se esperaría que el producto final se redispersara en un tiempo menor de tres minutos con cualquiera de las proporciones propuestas, para el viscosante, el edulcorante y el conservador, en el diseño de experimentos.

3.4.1.2 PROPUESTA DE LA FORMULACIÓN FINAL:

Se evaluaron cinco variables de respuesta, de las cuales se logró obtener las ecuaciones matemáticas de tres de ellas; sin embargo en el caso de la *viscosidad dinámica* (Y1) y el *volumen de sedimentación* (Y2) no fue posible aplicar dichas ecuaciones en la determinación de las proporciones óptimas de excipientes debido a que no concordaban lógicamente con los valores deseados.

Para entender mejor lo que se menciona en el párrafo anterior se toma como ejemplo la ecuación obtenida para la variable de *viscosidad dinámica*:

$$Y1 = 427.47(X1) + 8238.545$$

Como se puede observar, tanto el valor que multiplica a X1 como el valor constante de la ecuación (resaltados en rojo) son muy altos y por lo tanto el valor de viscosidad estaría muy por arriba de la especificación (90-120 cP). La misma problemática se tiene con la ecuación de la variable de volumen de sedimentación.

Debido a lo anterior se decidió proponer las proporciones del viscosante, edulcorante y conservador con base en un análisis visual de los gráficos de superficie de respuesta obtenidos para todas las variables del diseño de experimentos.

Por otro lado, con la finalidad de mejorar la palatabilidad de la suspensión se le añadió un saborizante de cereza el cual primero se diluyo en agua, 0.5 mL de saborizante concentrado en 20 mL de agua; y se añadió una gota por cada 20mL de suspensión. Además, para darle un aspecto más agradable se le adicionaron 2 gotas de una solución de concentración (1mg/mL) de colorante rojo No. 40 por cada 20mL de suspensión. La propuesta final de la formulación, para 100 mL de suspensión de prednisona 5mg/mL, se muestra en siguiente tabla.

Componente	Proporción (%)
Prednisona	0.5
Viscosante	0.7
Coloide protector	0.3
Humectante	5.0
Surfactante	2.0
Conservador	0.2
Antioxidante	0.1
Edulcorante (Sacarina)	0.6
Sabor cereza diluido	0.25
Colorante Rojo No. 40 diluido	0.5
Agua c.b.p.	100 mL

Tabla 3.18. Componentes y cantidades finales de la formulación pediátrica de Prednisona.



Figura 3.13. Formula final en empaque primario y vaso dosificador

3.5 Pruebas de estabilidad preliminar de la suspensión.

En las siguientes tablas se presentan los resultados obtenidos de los parámetros medidos para determinar la estabilidad de la suspensión.

Tiempo (días)	Rf				DE	PROMEDIO	%CV
	Referencia	1	2	3			
0	0.564	0.548	0.548	0.564	0,0092	0,5533	1,67
15	0.610	0.584	0.578	0.597	0,0097	0,5863	1,66
30	0.561	0.539	0.533	0.549	0,0081	0,5403	1,50

Tabla 3.19. Valores de Rf y %CV para la prueba de ciclado térmico.

Los resultados de la tabla anterior muestran los valores de Rf obtenidos por triplicado para la prueba de ciclado térmico de la formulación. En todas las placas reveladas solo se observó una mancha, correspondiente al principio activo; ya que dichas manchas eluyeron a la misma distancia que la referencia de Prednisona.

Con lo anterior se demuestra la estabilidad química de la suspensión, ya que no se observaron otras manchas que fueran indicativas de degradación o alguna interacción entre los excipientes añadidos. Algunos valores de Rf pudieran considerarse bajos en comparación con el valor obtenido para la referencia, sin embargo esto se explica debido a que el frente de elución no fue homogéneo ya que se formaba un desnivel en el centro de la placa, lo cual provocaba que en esos puntos las muestras eluyeran menos, como se puede observar en la fig. 3.14.



Figura 3.14. Placa revelada de la formulación en ciclado térmico donde se observa que el frente de elución es superior en los extremos que en el centro de la placa.

Por otro lado, y a pesar del problema de la elución mencionado, se obtuvieron coeficientes de variación menor al 2% entre las mediciones de los Rf; por lo tanto, también se demuestra que esta técnica de análisis (CCF) fue útil en la evaluación preliminar para determinar la pureza y estabilidad del principio activo en la formulación, y la estabilidad química de la suspensión en general.

A lo largo de la prueba de ciclado térmico también se evaluaron otros aspectos de la formulación que pudieran cambiar respecto al tiempo que se sometió al producto a cambios de temperatura. Se evaluó el pH, el sabor y además la apariencia de la suspensión, los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Tiempo (días)	0	15	30
pH	4	4	4
Sabor	Amargo-Dulce Preferible	Amargo-Dulce Preferible	Amargo-Dulce Preferible
Apariencia	Dispersión homogénea de color rosa claro y olor a cereza, poco viscosa, con partículas blancas observables a simple vista.		

Tabla 3.20. Resultados de pH, sabor y apariencia obtenidos para la formulación final durante la prueba de ciclado térmico.

No se obtuvieron cambios de pH durante la prueba, manteniéndose un valor constante de 4 en los tres tiempos. Al no observar cambios de pH se puede suponer que la suspensión se mantiene estable y ninguno de sus componentes sufrirá cambios aún en condiciones de temperaturas extremas, sin embargo esto se debe corroborar con técnicas más específicas; de esta manera se tiene al principio activo en un medio adecuado para mantener su estabilidad y efectividad.

El sabor de la suspensión tampoco cambio durante el ensayo, se mantuvo en un sabor descrito como "amargo-dulce" el cual es "preferible" en comparación con los otros sabores obtenidos anteriormente. Así mismo no existieron cambios en la apariencia de la suspensión, en el cual se percibió en todo momento un olor a cereza y un color rosa, deseados para el producto final.

Atributo de calidad	Especificación	Formulación de Prednisona 5 mg/mL
Viscosidad dinámica (cP)	90 – 120	100
Volumen de sedimentación a los 7d (mL)	≤ 15	14
Tiempo de resuspensión (s)	≤ 3min	4 a 5

Tabla 3.21. Resultados de viscosidad, volumen de sedimentación y tiempo de resuspensión obtenidos para la formulación final.

La tabla 3.21 muestra los resultados de las características de calidad faltantes de la formulación final y medidas con el propósito de comprobar el cumplimiento de las especificaciones definidas en la Tabla 2.7. De acuerdo a los resultados obtenidos se comprueba que la formulación final propuesta cumple también con estos tres parámetros. Por lo tanto se obtiene una suspensión de prednisona estable ya que cumple con todas las características deseadas en el planteamiento del desarrollo farmacéutico de dicho producto.

En adición a las pruebas realizadas a la formulación de prednisona, es importante definir el tipo de fluido que se obtuvo en el desarrollo de una presentación líquida, como es el caso del presente proyecto. Por tal motivo se elaboró un reograma de la suspensión, a continuación se muestran los resultados obtenidos.

La tabla 3.22 muestra las lecturas de viscosidad obtenidas para la formulación con ayuda de un viscosímetro de Brookfield RVT y un huso del No. 2. Para obtener los datos necesarios para un reograma es necesario tomar las lecturas empezando con el valor más bajo de revoluciones por minuto (rpm) hasta llegar al valor más alto y posteriormente en sentido contrario (del valor más alto de rpm al más bajo).

rpm	Factor de conversión	Lecturas		Viscosidades (cP)	
		De 0.5 a 100 rpm	De 100 a 0.5 rpm	De 0.5 a 100 rpm	De 100 a 0.5 rpm
0.5	800	0	0	0	0
1.0	400	0.5	0.5	200	200
2.5	160	1.5	1.5	240	240
5	80	2	2	160	160
10	40	3	3	120	120
20	20	5.5	5	110	100
50	8	11.5	11	92	88
100	4	23	23	92	92

Tabla 3.22. Datos de viscosidad para la obtención del reograma de la suspensión de prednisona.

Una vez obtenidas las lecturas necesarias y transformarlas en valores de viscosidad (cP), se graficaron dichos valores contra las rpm y se obtuvo el reograma de la suspensión (Figura 3.15).

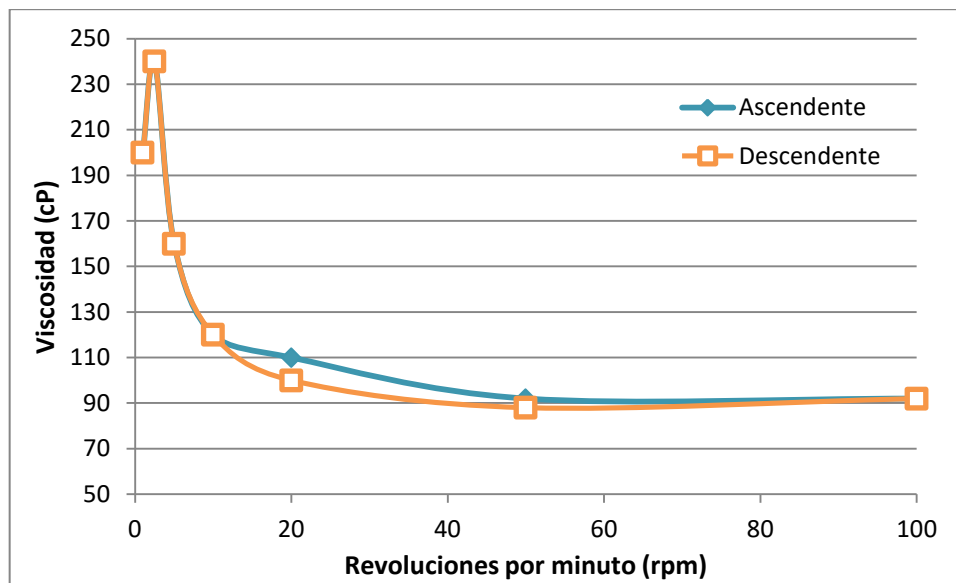


Figura 3.15. Reograma de la suspensión de prednisona 5mg/mL.

De acuerdo al reograma obtenido es posible deducir que la formulación final de prednisona presenta un fluido de tipo *plástico* (o cuerpos de Bingham); esto se sabe debido a que la curva obtenida no tiene valor en el origen, lo que significa que la suspensión no comienza a fluir hasta que el valor de cizallamiento es superado; lo cual es una característica de muchos sistemas dispersantes.

Por otra parte, la curva obtenida de manera descendente, es decir del valor más alto de rpm al valor más bajo (curva anaranjada), muestra que el sistema tiene reversibilidad; ya que cuando la tensión (rpm) va descendiendo el fluido vuelve a adquirir sus propiedades originales de viscosidad, lo que se conoce con el nombre de *tixotropía*. Por lo tanto el sistema queda definido como un fluido de tipo *plástico tixotrópico*.

Por último, ya que se obtuvo un sistema de tipo plástico se puede definir al sistema dispersante como una suspensión de tipo floculada debido a que los fluidos plásticos están asociados con la presencia de partículas floculadas en suspensiones concentradas. Dicha característica del sistema ya se pensaba desde pruebas anteriores por el comportamiento en la sedimentación que presentó, el cual es el mismo del que se observa en la Fig. 1.7 (d, e, f). El reograma confirmó dicha característica.

Conclusiones

La prednisona se encuentra entre los diez fármacos de mayor uso en la terapia farmacológica de la población pediátrica, representando el 8% del consumo total de medicamentos de un hospital de tercer nivel como lo es el Instituto Nacional de Pediatría. Por lo tanto existe una necesidad evidente de desarrollar medicamentos especializados para dichos pacientes.

Con el análisis de las bases del Sistema de Dosificación de Medicamentos en Dosis Unitarias (SDMDU) se logró definir la concentración de la presentación final de prednisona (5mg/mL) que permitiera la dosificación y que cubriera la necesidad de tratamiento para los pediátricos.

Los estudios de preformulación permitieron caracterizar al fármaco, con lo cual fue posible saber que éste es estable en medios con pH ligeramente ácido (pH= 3-5), pero no en medios extremadamente ácidos o básicos ni tampoco en presencia de oxidantes. Por lo tanto se buscó obtener un pH de 4 para el medio dispersante y también se hizo evidente el uso de un agente antioxidante. Por otra parte con dichos estudios se logró identificar aquellos excipientes que presentaban incompatibilidad con el principio activo y por lo tanto se descartaron para la formulación.

Por medio del diseño de experimentos Simplex Lattice se logró obtener las proporciones óptimas de los componentes más importantes de la formulación y con ello se logró el cumplimiento de las características deseadas para el producto final.

Se obtuvo una formulación que es estable, tanto química como físicamente, incluso con la exposición a condiciones de temperatura intermitentes (ciclado térmico) y se demostró que durante dicho estudio se cumplieron las especificaciones fijadas en un principio para el producto.

La suspensión final presentó un fluido de tipo *plástico tixotrópico* que es característico de muchos sistemas dispersantes como las suspensiones. Además se definió que el sistema es floculado debido a su comportamiento de

sedimentación y el tipo de fluido. Sin embargo esto se debe confirmar con una medición del potencial zeta del sistema.

La formulación tiene la viscosidad adecuada para su correcta administración, ya que sedimenta de acuerdo a un sistema floculado y se resuspende muy fácilmente, cuenta con una apariencia agradable y el sabor es aceptable.

Se logró el desarrollo de una suspensión oral pediátrica de prednisona la cual cumple con las características correctas y propias de una suspensión farmacéutica.

El desarrollo de dicho producto estuvo basado en pruebas preliminares de calidad, por lo que es necesario llevar a cabo pruebas de mayor rigor con las cuales pueda asegurarse que la suspensión es adecuada para ser administrada a pacientes pediátricos.

REFERENCIAS

1. Ramirez V. ATENCIÓN FARMACÉUTICA: SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO [Internet]. Centro Nacional de Información de Medicamentos. *Instituto de Investigaciones Farmacéuticas*. [actualizado Enero 2003; citado 21 Diciembre 2016]. Disponible en: <http://sibdi.ucr.ac.cr/boletinespdf/cimed14.pdf>
2. OMS: Organización Mundial de la Salud [Internet]. Algunos datos sobre los niños y los medicamentos de uso pediátrico. [Citado 21 Diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/childmedicines/media/facts/es/>
3. INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía [Internet]. Número de Habitantes, México 2015 [Citado 21 Diciembre 2016]. Disponible en: <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/mujeresyhombres.aspx?tema=P#sp>
4. Fuentes M. México social: La salud de la niñez mexicana. *EXCELSIOR* [Internet]. 2012 [Citado 21 Diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.excelsior.com.mx/nacional/2014/04/08/952924>
5. Valverde E. Farmacia Pediátrica Hospitalaria, 1a edición. Elsevier [Internet] 2011 [Citado 12 Enero 2017]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/gefp/images/stories/documentos/LIBRO FARMACIA PEDIATRICA/LIBRO FARMACIA.pdf>
6. Calderón D, Hernández E, Juárez H, Trujillo F. Medicamentos empleados en dosis pediátricas unitarias, INP. 2012 [citado 12 Enero 2017]; s.n., *Acta Pediatr Mex* 33(1): 44-47.
7. COMISION NACIONAL DE FARMACIA HOSPITALARIA. FARMACIA HOSPITALARIA [Internet]. [Citado 12 Enero 2017]. Disponible en: www.msssi.gob.es/profesionales/formacion/docs/Farmacia_Hospitalaria.pdf

8. Borrás J, García C. FARMACOTECNIA [Internet]. Hospital General Universitario de Elche (Alicante). [Citado 12 Enero 2017]. Disponible en: www.sefh.es/bibliotecavirtual/manualresidentefh/VU2_98_Capitulo_2_2.pdf
9. Turner MA, Catapano M, Hirschfeld S, Giaquinto C. Paediatric drug development: The impact of evolving regulations. Elsevier [Internet]. 2014 [Citado 12 Enero 2017]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X14000258>
10. Mahmood I. A Critical Review of the Pharmacokinetic Allometric Scaling and Modelling Approaches in Paediatric Drug Development and Clinical Settings. Clinical Pharmacokinetics [Internet]. 2014 [Citado 13 Enero 2017]; 53(4):327-346. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/pediatweb672.htm>
11. Martínez H, Montenegro P, Restrepo F, Rondón F, Quintana G, Iglesias A. Historia de los glucocorticoides. REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA. 2010, 17(3):147-171.
12. Crespo FC, Arroyave CM. Uso de corticoides en edad pediátrica. Archivos de información pediátrica de México [Internet]. 1998 [Citado 13 Enero 2017]; 1(3). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/con>
13. Thomson. PLM Diccionario de Especialidades Farmacéuticas [Internet]. 61 Edición. [Citado 13 Enero 2017]. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=16
14. Vademecum.es [Internet]. Prednisona. [Citado 13 Enero 2017]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p044.htm>
15. Facultad de Medicina, UNAM [Internet]. México [Citado 13 Enero 2017]. Prednisona. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Prednisona.htm

16. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10a ed. México: Secretaria de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2013.

17. Sinko P. MARTIN'S PHYSICAL PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES: Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences. 6a ed. Philadelphia: Editorial Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

18. Alok K, Onkar G, Michael G. Pharmaceutical Suspensions: From Formulation Development to Manufacturing. USA: Springer; 2010.

19. Loyd VA, Nicholas GP, Howard CA. ANSEL'S PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS. 9a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

20. Alfonso Gennaro R. Remington: FARMACIA. TOMO I. 20ª edición. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2003.

Huynh-Ba Kim. Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development: Regulations, Methodologies, and Best Practices. USA: Editorial Springer; 2009.

21. Costa L José. Curso de Ingeniería Química: Introducción a los procesos, las operaciones unitarias y los fenómenos de transporte. España: Editorial Reverté; 1991.

22. Luis I. Esteban. INTRODUCCIÓN A LOS FLUIDOS NO NEWTONIANOS [Internet]. Universidad Nacional de Córdoba. [Citado 31 Enero 2017]. Disponible en:

<http://www.efn.uncor.edu/departamentos/aero/Asignaturas/MecFluid/material/introducci%C3%B3n%20no%20newtonianos.pdf>

23. Aulton Michael E. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª ed. España: Elsevier; 2004.

24. Viades Josefina. FISICOQUÍMICA DE ALIMENTOS (1514) UNIDAD 4. COLOIDES [Internet] 2012. [Citado 04 Febrero 2017]. Disponible en: [http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Unidad4.Coloides\(completa\)_217_45.pdf](http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Unidad4.Coloides(completa)_217_45.pdf)
25. Committee on Drug. "Inactive" Ingredients in Pharmaceutical Products: Update (Subject Review). American Academy of Pediatrics [Internet]. 2004 [Citado 01 Febrero 2017]; 114(2):506. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/99/2/268.full>
26. Smolinske CS. Handbook of Food, Drug and Cosmetic Excipients. Londres: CRC Press; 1992.
27. Román FD. INNOVACIÓN Y DESARROLLO FARMACÉUTICO. 1ª ed. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. México; 1990.
28. Puente EJ, Romero R, Rodríguez MI, Trejo HA. Aplicación del diseño por mezclas en la industria alimentaria. CULCyT [Internet]. 2015 [Citado 4 Febrero 2017];56(1). Disponible en: <http://openjournal.uacj.mx/ojs/index.php/culcyt/article/viewFile/809/773>
29. Minitab.com [Internet]. *¿Qué es un diseño de mezclas?* [Citado 4 Febrero 2017]. Disponible en: <http://support.minitab.com/es-mx/minitab/17/topic-library/modeling-statistics/doe/mixture-designs/what-is-a-mixture-design/>
30. Norma Oficial Mexicana, NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios [Internet]. 2016 [Citado 4 Febrero 2017]. Disponible en: www.dof.gob.mx/nota_to_doc.php?codnota=5440183
31. Banker Gilbert, Siepmann Juergen, Rhodes Christopher. Modern Pharmaceutics. 4ª edición. New York: Marcel Dekker; 2002.
32. Parkar Bhagyashree, Ghude Karishma, Col. Recent Trends in Stability Testing of Pharmaceutical Products: A Review. Research Journal of

Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences [Internet]. 2015 [Citado 4 Febrero 2017]; ISSN: 0975-8585. Disponible en: [http://www.rjpbcs.com/pdf/2015_6\(1\)/\[194\].pdf](http://www.rjpbcs.com/pdf/2015_6(1)/[194].pdf)

33. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. Prednisona. [Citado 4 Febrero 2017]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/prednisone>

34. United States Pharmacopeia The national formulary (USP/NF). 34a. ed. Rockville, Md.: United States Pharmacopeial Convention; c2016.