



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## FACULTAD DE QUÍMICA

"DESARROLLO DE UNA PRESENTACIÓN  
ORAL PEDIÁTRICA DE CAPTOPRIL."

# T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

P R E S E N T A

**ROSA LILIA HERNÁNDEZ ORTIZ**



México, D. F.

2015.



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.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

PRESIDENTE: **Profesor: Enrique Amador González.**

VOCAL: **Profesora: Ernestina Hernández  
García.**

SECRETARIO: **Profesora: María Josefa Bernad  
Bernad.**

1ER SUPLENTE: **Profesora: Elvia Sosa Zavala.**

2DO SUPLENTE: **Profesora: Miriam Zavaleta Bustos.**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

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

ASESORA DEL  
TEMA:

---

**M. en F. Ernestina Hernández García.**

SUPERVISOR  
TÉCNICO:

---

**M. en C. David Calderón Guzmán.**

SUSTENTANTE:

---

**Rosa Lilia Hernández Ortiz.**

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE TABLAS.</b>	<b>III</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.</b>	<b>IV</b>
<b>ÍNDICE DE ECUACIONES.</b>	<b>IV</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICAS.</b>	<b>V</b>

## **INTRODUCCIÓN** **VII**

---

## **OBJETIVOS** **X**

---

<b>OBJETIVO GENERAL.</b>	<b>XI</b>
<b>OBJETIVOS PARTICULARES.</b>	<b>XI</b>

## **MARCO TEÓRICO** **1**

---

<b>1.1. NECESIDADES DE FORMULACIONES PEDIÁTRICAS.</b>	<b>1</b>
<b>1.2 ANTIHIPERTENSIVOS</b>	<b>2</b>
1.2.1 INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA.	3
1.2.2. CAPTOPRIL.	5
<b>1.3 FORMAS FARMACÉUTICAS PEDIÁTRICAS</b>	<b>9</b>
1.3.1. FORMAS ORALES SÓLIDAS.	10
1.3.2. FORMAS ORALES LÍQUIDAS.	10

## **METODOLOGÍA EXPERIMENTAL** **24**

---

<b>2.1. IDENTIFICACIÓN DE LA NECESIDAD DE DESARROLLO DE FORMULACIONES PEDIÁTRICAS.</b>	<b>25</b>
<b>2.2. VALIDACIÓN DE LA INFORMACIÓN.</b>	<b>26</b>
<b>2.3. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.</b>	<b>26</b>
2.3.1. DESCRIPCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.	26
2.3.2. IDENTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.	27

2.3.3. TEMPERATURA DE FUSIÓN.	28
2.3.4. TAMAÑO DE PARTÍCULA.	28
2.3.5. SOLUBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.	30
2.3.6. DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.	32
<b>2.4. DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN.</b>	<b>33</b>
2.4.1. ELECCIÓN DE CICLODEXTRINA Y DETERMINACIÓN DE LA PROPORCIÓN MOLAR.	33
2.4.2. COMPATIBILIDAD EXCIPIENTES - FÁRMACO.	34
2.4.3. PROPUESTA DE FORMULACIÓN.	36
<b>2.5. PRUEBA DE ESTABILIDAD.</b>	<b>38</b>

## **RESULTADOS Y ANÁLISIS** **39**

---

<b>3.1. IDENTIFICACIÓN DE LA NECESIDAD DE DESARROLLO DE FORMULACIONES PEDIÁTRICAS.</b>	<b>40</b>
<b>3.2 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.</b>	<b>44</b>
3.2.1. DESCRIPCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.	44
3.2.2. IDENTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.	44
3.2.3. TEMPERATURA DE FUSIÓN.	45
3.2.4. TAMAÑO DE PARTÍCULA.	45
3.2.5. SOLUBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.	46
3.2.6. DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.	47
<b>3.3 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN</b>	<b>49</b>
3.3.1. ELECCIÓN DE CICLODEXTRINA Y DETERMINACIÓN DE LA PROPORCIÓN MOLAR.	49
3.3.2. COMPATIBILIDAD EXCIPIENTES - FÁRMACO.	51
<b>3.4. PRUEBA DE ESTABILIDAD.</b>	<b>53</b>

## **CONCLUSIONES** **57**

---

## **REFERENCIAS** **60**

---

## Índice de tablas.

<b>TABLA 1.1</b> CLASIFICACIÓN DE LA EDAD PEDIÁTRICA. <sup>4</sup>	2
<b>TABLA 1.2</b> CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS Y FÍSICAS DEL CAPTOPRIL. <sup>7,8</sup>	6
<b>TABLA 1.3</b> EJEMPLOS DE FORMAS ORALES LÍQUIDAS USADAS EN PEDIATRÍA CON SU DEFINICIÓN DE ACUERDO A LA FEUM 10ª EDICIÓN.	11
<b>TABLA 1.4</b> CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y QUÍMICAS DE LA ESTEVIA. <sup>13,14</sup>	13
<b>TABLA 1.5</b> COMPUESTOS QUÍMICOS DE STEVIA REBAUDIANA QUE PROPORCIONAN EL SABOR DULCE. <sup>15</sup>	15
<b>TABLA 1.6</b> PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS DE LA GLICERINA. <sup>12,17</sup>	16
<b>TABLA 1.7</b> PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS DEL SORBATO DE POTASIO. <sup>12,17</sup>	16
<b>TABLA 1.8</b> PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS DEL HIDROXIBUTILANISOL. <sup>12,17</sup>	17
<b>TABLA 1.9</b> PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS DEL ÁCIDO CÍTRICO MONOHIDRATADO. <sup>12,17</sup>	18
<b>TABLA 1.10</b> MÉTODOS UTILIZADOS PARA AUMENTAR LA SOLUBILIDAD DE FÁRMACOS. <sup>18</sup>	18
<b>TABLA 1.11</b> PROPIEDADES DE LAS TRES CICLODEXTRINAS PRINCIPALES. <sup>20</sup>	19
<b>TABLA 1.12</b> "MOLÉCULAS HUÉSPED" ADECUADAS AL TAMAÑO DE LAS CICLODEXTRINAS. <sup>20</sup>	20
<b>TABLA 1.13</b> PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS DE $\alpha$ - CICLODEXTRINA. <sup>17</sup>	22
<b>TABLA 1.14</b> PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS DE HP- $\beta$ -CICLODEXTRINA. <sup>17</sup>	23
<b>TABLA 2.1</b> ABERTURA Y MASA DE LAS MALLAS UTILIZADAS PARA LA DETERMINACIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA.	29
<b>TABLA 2.2</b> CLASIFICACIÓN DE LOS POLVOS POR SU TAMAÑO DE PARTÍCULA SEGÚN LA FEUM 10ª EDICIÓN.	30
<b>TABLA 2.3</b> TÉRMINOS DE SOLUBILIDAD DE ACUERDO A LA FEUM 10ª EDICIÓN.	31
<b>TABLA 2.4</b> COMBINACIONES PARA LA PRUEBA DE COMPATIBILIDAD ENTRE EXCIPIENTES Y COMPLEJO DE INCLUSIÓN(CAPTOPRIL: $\alpha$ -CICLODEXTRINA).	36
<b>TABLA 2.5</b> PROPUESTA DE FORMULACIÓN DE UNA SOLUCIÓN ORAL DE CAPTOPRIL DE 2 mg/mL.	36
<b>TABLA 2.6</b> PROPUESTA DE LA FORMULACIÓN DE UNA SOLUCIÓN ORAL DE CAPTOPRIL DE 0.2 mg/mL.	37
<b>TABLA 2.7</b> ESPECIFICACIONES DE UNA SOLUCIÓN ORAL DE CAPTOPRIL DE 2 mg/mL.	37
<b>TABLA 2.8</b> ESPECIFICACIONES DE UNA SOLUCIÓN ORAL DE CAPTOPRIL DE 0.2 mg/mL.	37

<b>TABLA 3.1</b> RELACIÓN DE LOS 10 PRIMEROS FÁRMACOS CON MAYOR NÚMERO DE DOSIS PRESCRITAS DURANTE SEPTIEMBRE DE 2002 A NOVIEMBRE DE 2012.	42
<b>TABLA 3.2</b> RESULTADOS OBTENIDOS DE LA PRUEBA DE SOLUBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.	46
<b>TABLA 3.3</b> RESULTADOS OBTENIDOS DE LA PRUEBA DE ELECCIÓN DE CICLODEXTRINA Y PROPORCIÓN MOLAR.	50
<b>TABLA 3.4</b> RESULTADOS OBTENIDOS DE LA FORMULACIÓN DE UNA SOLUCIÓN ORAL DE CAPTOPRIL DE 2 mg/mL.	53
<b>TABLA 3.5</b> RESULTADOS OBTENIDOS DE LA FORMULACIÓN DE UNA SOLUCIÓN ORAL DE CAPTOPRIL DE 0.2 mg/mL.	54

## Índice de figuras.

<b>FIGURA 1.1</b> CLASIFICACIÓN DE ANTIHIPERTENSIVOS CON LOS FÁRMACOS MÁS USADOS. <sup>3</sup>	3
<b>FIGURA 1.2</b> MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA. <sup>3</sup>	4
<b>FIGURA 1.3</b> SITIO DE ACCIÓN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA. A) UNIÓN CON LA ANGIOTENSINA I. B) UNIÓN DEL CAPTOPRIL, INHIBIDOR DE LA ECA. <sup>6</sup>	5
<b>FIGURA 1.4</b> ESQUEMA DE LA DOSIS USUAL DE CAPTOPRIL DE ACUERDO A LA EDAD Y CONDICIÓN CLÍNICA. <sup>9</sup>	9
<b>FIGURA 1.5</b> A) ESTRUCTURA QUÍMICA GENERAL DE LOS COMPUESTOS DE LA STEVIA REBAUDIANA QUE PROPORCIONAN EL SABOR DULCE. B) ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ESTEVIÓSIDO. <sup>15</sup>	14
<b>FIGURA 1.6</b> ESTRUCTURA QUÍMICA DE $\alpha$ -CICLODEXTRINA.	22
<b>FIGURA 1.7</b> ESTRUCTURA QUÍMICA DE HP- $\beta$ -CICLODEXTRINA.	23

## Índice de ecuaciones.

<b>ECUACIÓN 1.1</b> A) EQUILIBRIO QUE SE LLEVA A CABO ENTRE EL FÁRMACO Y LA CICLODEXTRINA, Y B) CONSTANTE DE ESTABILIDAD PRESENTE EN ESTA REACCIÓN. <sup>18</sup>	20
<b>ECUACIÓN 2.1</b> ECUACIÓN PARA LA ESTIMACIÓN DE CANTIDAD DE FÁRMACO RETENIDO.	29
<b>ECUACIÓN 2.2</b> ECUACIÓN PARA LA ESTIMACIÓN DEL PORCIENTO DE FÁRMACO RETENIDO.	30



## Índice de gráficas.

<b>GRÁFICA 3.1</b> RELACIÓN DE LOS 10 PRIMEROS FÁRMACOS CON MAYOR NÚMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS DURANTE SEPTIEMBRE DE 2002 A NOVIEMBRE DE 2012.	41
<b>GRÁFICA 3.2</b> RELACIÓN DE LOS 10 PRIMEROS GRUPOS TERAPÉUTICOS CON MAYOR NÚMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS DURANTE SEPTIEMBRE DE 2002 A NOVIEMBRE DE 2012.	41
<b>GRÁFICA 3.3</b> FRECUENCIA DE DOSIS ADMINISTRADAS DE CAPTOPRIL DURANTE LOS CUATRO PERIODOS DE ESTUDIO.	42
<b>GRÁFICA 3.4</b> FRECUENCIA DE DOSIFICACIONES DE CAPTOPRIL REALIZADAS DURANTE SEPTIEMBRE DE 2002 A NOVIEMBRE DE 2012.	43
<b>GRÁFICA 3.5</b> PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN DEL CAPTOPRIL POR REDUCCIÓN DE FE (III).	44
<b>GRÁFICA 3.6</b> ESTIMACIÓN DE % RETENIDO PARA LA DETERMINACIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA.	45
<b>GRÁFICA 3.7</b> ESTIMACIÓN DE % ACUMULADO PARA LA DETERMINACIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA.	46
<b>GRÁFICA 3.8</b> BARRIDO DE LONGITUDES DE ONDA DE LA PRUEBA DE DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.	48
<b>GRÁFICA 3.9</b> RESULTADOS OBTENIDOS DE LA PRUEBA DE ELECCIÓN DE CICLODEXTRINA Y PROPORCIÓN MOLAR.	49
<b>GRÁFICA 3.10</b> BARRIDO DE LONGITUDES DE ONDA DE LA PRUEBA 1 DE COMPATIBILIDAD ENTRE EXCIPIENTES Y COMPLEJO DE INCLUSIÓN ( $\alpha$ -CICLODEXTRINA:CAPTOPRIL).	52
<b>GRÁFICA 3.11</b> BARRIDO DE LONGITUDES DE ONDA OBTENIDO DE LA PRUEBA 2 DE COMPATIBILIDAD ENTRE EXCIPIENTES Y COMPLEJO DE INCLUSIÓN ( $\alpha$ -CICLODEXTRINA:CAPTOPRIL).	52
<b>GRÁFICA 3.12</b> BARRIDO DE LONGITUDES DE ONDA DE LA PRUEBA DE ESTABILIDAD DE UNA SOLUCIÓN ORAL DE CAPTOPRIL DE 2 mg/mL.	55
<b>GRÁFICA 3.13</b> BARRIDO DE LONGITUDES DE ONDA DE LA PRUEBA DE ESTABILIDAD DE UNA SOLUCIÓN ORAL DE CAPTOPRIL: $\alpha$ -CICLODEXTRINA (1:1) DE 2 mg/mL.	56
<b>GRÁFICA 3.14</b> BARRIDO DE LONGITUDES DE ONDA DE LA PRUEBA DE ESTABILIDAD DE UNA SOLUCIÓN ORAL DE CAPTOPRIL: $\alpha$ -CICLODEXTRINA (1:1) DE 0.2 mg/mL.	56



# **INTRODUCCIÓN**

# INTRODUCCIÓN.

Uno de los problemas que se presentan en los hospitales pediátricos es la falta de medicamentos que permita proporcionar la dosis adecuada para su población. Por tal razón, el profesional de la salud fracciona medicamentos que están en presentación para adultos, lo que puede significar errores como dosis no exactas.

De acuerdo a este trabajo, se demuestra que el captopril es uno de los fármacos más usados en hospitales de tercer nivel de atención para el tratamiento de la hipertensión en niños o cardiopatías congénitas, siendo las principales causas de consulta de primera vez y de mortalidad en la población menor de 14 años.

El captopril es un antihipertensivo inhibidor de la ECA (enzima convertidora de Angiotensina) indicado como tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca que no responde a la terapia convencional. Sus presentaciones en el mercado nacional son únicamente las tabletas de 25 y 50 mg, por lo que éstas se necesitan fraccionar para ser administradas en niños. Por esta razón, existe la necesidad de una presentación pediátrica que permita la dosificación del fármaco desde 0.02 mg hasta 25 mg.

Es por esto, que en el presente trabajo se propone, a través del desarrollo farmacéutico, la formulación de una forma farmacéutica conveniente para ser administrada en el área de hospitalización pediátrica.

El primer paso para este desarrollo fue la investigación sobre las características del captopril, encontrando que tiende a oxidarse en medios acuosos, entonces se decidió utilizar ciclodextrinas para proteger a la molécula de captopril y así evitar

la degradación. Después, tomando en cuentas estas particularidades, se elaboraron una serie de pruebas de preformulación para caracterizar al principio activo y determinar interacciones con los posibles excipientes. Posteriormente, se planteó una formulación y se llevó a cabo el estudio de estabilidad, identificando cambios físicos y/o químicos durante el periodo de estudio. Para finalizar, se establecieron los excipientes y sus proporciones, y el envase apropiado para que la formulación sea almacenada y se mantenga estable por más de 20 días.

Con el desarrollo de esta nueva formulación, se piensa evitar los riesgos del fraccionamiento del captopril, garantizando que la dosis administrada es la correcta, y así promover la seguridad y eficacia del tratamiento.

# OBJETIVOS

# OBJETIVOS.

## Objetivo general.

Desarrollar una formulación oral pediátrica de captopril, tomando en cuenta las características de la población infantil (edad, peso, talla y condición clínica) de un hospital privado de tercer nivel de atención, para que la presentación final sea adecuada para su administración en pediatría.

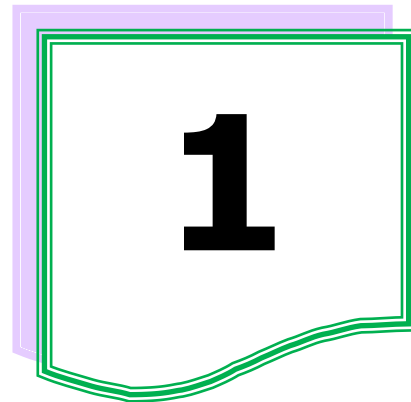
## Objetivos particulares.

- Analizar información a partir de los registros de Dosis Unitarias preparadas en el servicio de farmacia hospitalaria, y así conocer las necesidades de formulaciones pediátricas.
- Realizar estudios de preformulación, caracterizando el principio activo y estableciendo la compatibilidad con los excipientes, para desarrollar una formulación pediátrica de captopril.
- Proponer una formulación, con base en lo obtenido en la determinación de las interacciones que hay entre el fármaco y los posibles excipientes para que cumplan con las especificaciones sugeridas.
- Con la propuesta de formulación, se llevarán a cabo pruebas de estabilidad por el método de ciclado con el fin de evaluar la calidad del producto durante un periodo de tiempo determinado.





# MARCO TEÓRICO



# 1. MARCO TEÓRICO.

## 1.1. Necesidades de formulaciones pediátricas.

Hoy en día la escasez de medicamentos pediátricos en hospitales es sobresaliente, es por eso que se realizan formulaciones extemporáneas que, en ocasiones, tienen como consecuencias afectaciones en el paciente, tales como: mayor probabilidad de reacciones adversas, ausencia de efectividad en el tratamiento, cambios en la farmacodinamia y farmacocinética del fármaco, entre otros. Para controlar estos riesgos, se tienen que considerar ciertos criterios como son: pruebas de potencia del principio activo, así como la eficacia y seguridad del fármaco de acuerdo a si el paciente está respondiendo de forma positiva al tratamiento.<sup>1,2,3</sup>

Por lo tanto, tomando en cuenta la diferencia entre niños y adultos dada la constitución corporal, es decir, considerando la masa muscular y tejido adiposo, hasta tomar en cuenta, que los órganos de los niños aún están en crecimiento; se puede mencionar que incluso entre la misma población pediátrica, se ha hecho una clasificación de acuerdo a las variaciones fisiológicas (ver Tabla 1.1). Dadas estas diferencias, el desarrollo de un medicamento pediátrico varía considerablemente con respecto al de un adulto.<sup>4</sup>

Considerando a esta población no homogénea debido a las características antes descritas, además de que el estudio y desarrollo de medicamentos pediátricos es lento debido a la existencia de problemas éticos y regulatorios, y a la baja remuneración económica; son las razones por las que la industria farmacéutica se ve limitada y poco atraída por este sector.<sup>2,3</sup>

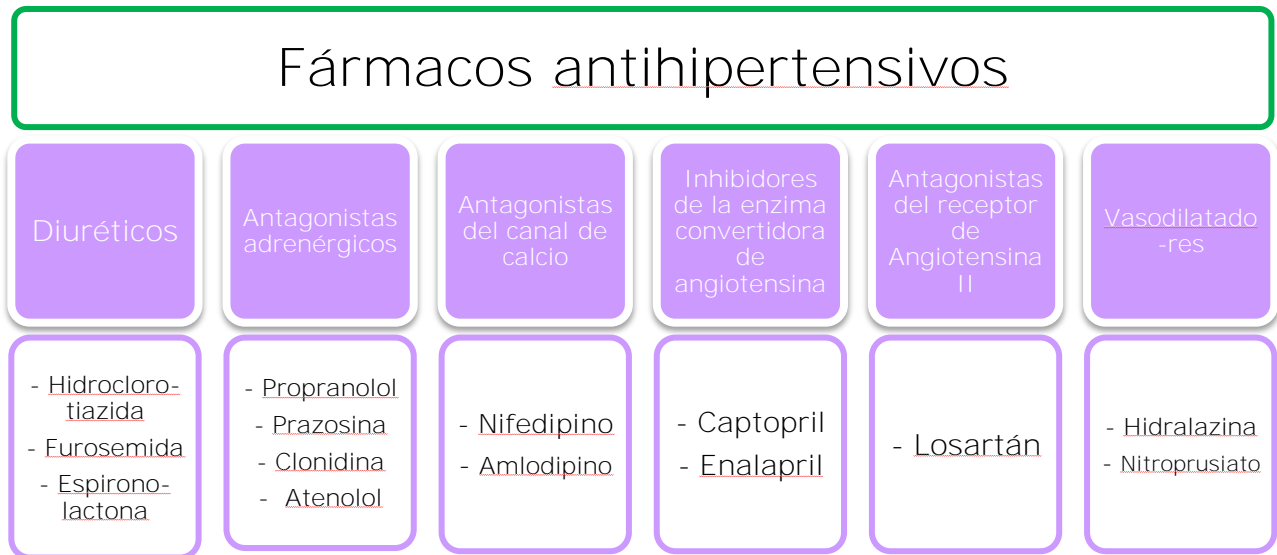
Recién nacidos prematuros.	Nacidos con menos de 38 semanas de edad gestacional.
Neonatos o recién nacidos.	Hasta el primer mes de vida (0-27 días).
Lactantes e infantes.	Desde los 28 días hasta los 24 meses.
Niños (2-11 años).	Párvulo. Preescolar (4-6 años). Edad escolar (en sentido biológico hasta el inicio de la pubertad).
Adolescentes.	Desde los 12 hasta los 16-18 años.

**Tabla 1.1** Clasificación de la edad pediátrica.<sup>4</sup>

## 1.2 Antihipertensivos

En los últimos años se ha estimado que las enfermedades del corazón se encuentran entre las 10 primeras causas de mortalidad en niños en México. Entre estas enfermedades se ubica la hipertensión, que es el aumento continuo de la presión diastólica y sistólica arterial.<sup>3,5</sup>

El objetivo del tratamiento con un fármaco antihipertensivo es, además de bajar la presión arterial, evitar los riesgos que este padecimiento conlleva. Hay 5 principales categorías de fármacos que sirven para disminuir la presión arterial: diuréticos, antagonistas adrenérgicos, antagonistas del canal de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II (ver Figura 1.1).<sup>3</sup>



**Figura 1.1** Clasificación de antihipertensivos con los fármacos más usados.<sup>3</sup>

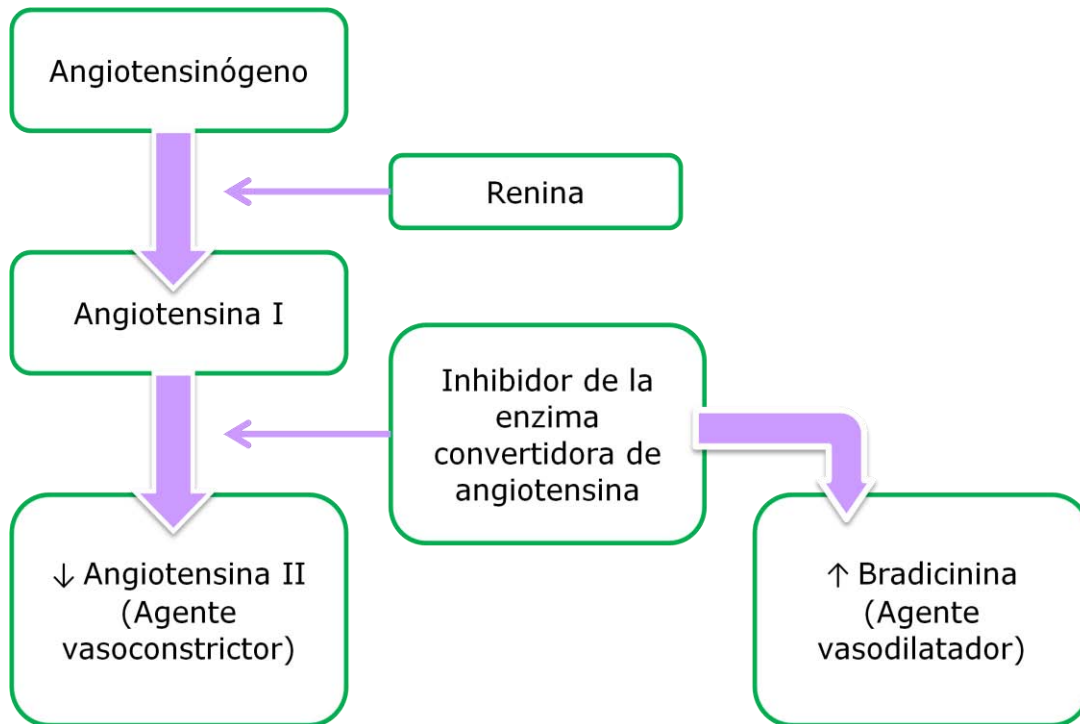
En este trabajo se enfocará en los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

### 1.2.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La renina, secretada en el riñón por células yuxtaglomerulares, es la encargada de convertir al angiotensinógeno, sintetizado en el hígado, en angiotensina I. La angiotensina I se une a la enzima convertidora de angiotensina (ECA) para formar angiotensina II. La angiotensina II eleva la presión arterial en dos formas:<sup>3</sup>

- En un lapso de tiempo corto por vasoconstricción, estimulación del Sistema Nervioso Simpático y, en menor grado, por la liberación de catecolaminas. Esta reacción se lleva a cabo en segundos o hasta minutos.

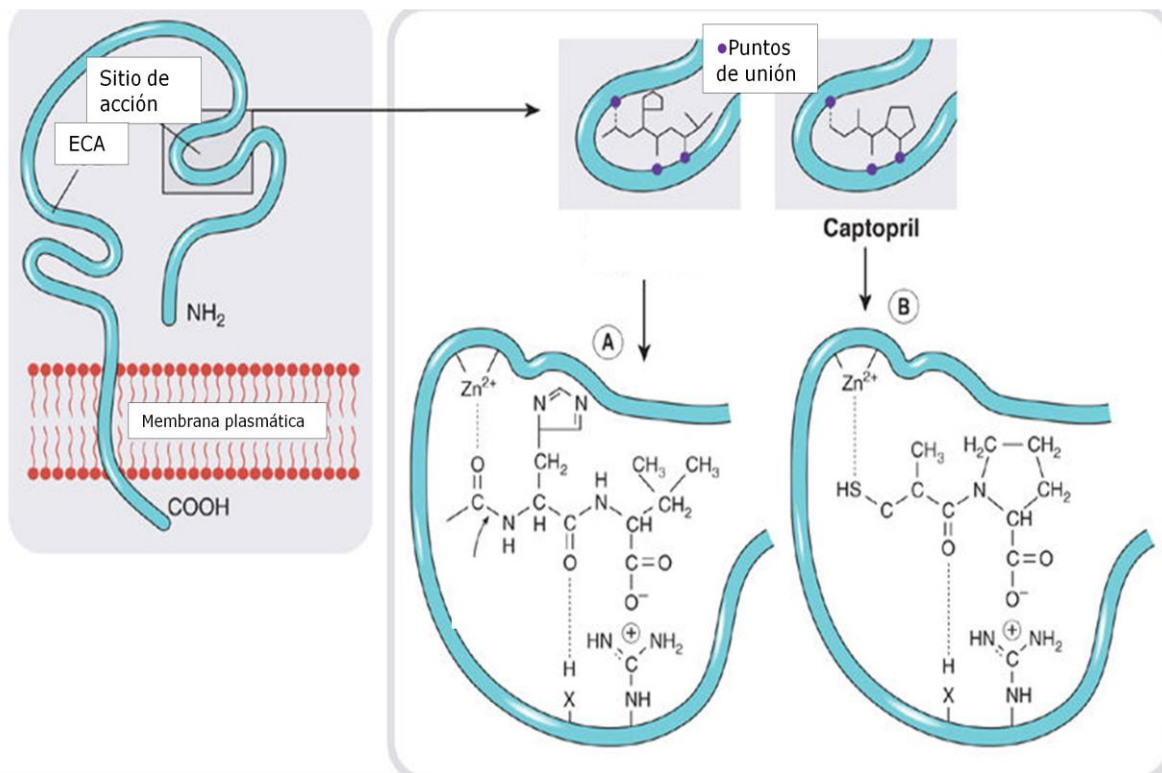
- En un periodo de tiempo largo, por el aumento en la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y por la secreción de aldosterona. Para observar este efecto se requiere de horas o incluso días.



**Figura 1.2** Mecanismo de acción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.<sup>3</sup>

El mecanismo de acción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como se muestra en la Figura 1.2, es impedir la unión de la enzima con la angiotensina I, disminuyendo, de esta forma, los niveles de angiotensina II (que es un vasoconstrictor) e incrementando las concentraciones de bradicinina (vasodilatador).<sup>3</sup>

Un ejemplo, es el captopril, un inhibidor de la ECA, que coincide con los puntos de unión de la angiotensina I, y por lo tanto evita que ésta se una a la enzima (ver Figura 1.3).



**Figura 1.3** Sitio de acción de la enzima convertidora de angiotensina. A) Unión con la angiotensina I. B) Unión del captopril, inhibidor de la ECA.<sup>6</sup>

### 1.2.2. Captopril.

El captopril se prescribe para el tratamiento de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, también, después de un infarto de miocardio que presente disfunción ventricular izquierda, y para el tratamiento de nefropatía diabética. Se ha usado en niños con insuficiencia cardíaca congestiva debida a la cardiomiopatía dilatada, en pacientes con regurgitación mitral y aórtica, además de hipertensión sistémica y en condiciones caracterizadas por estado hiperreninémico.<sup>3</sup>

**Nombre químico:**

1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina.

**Masa molecular:**

217.29 g/mol

**Apariencia y solubilidad:**

Polvo cristalino blanco o casi blanco con un olor ligero a mercaptano, fácilmente soluble en agua (160 mg/mL a 25°C), etanol, metanol, diclorometano y cloroformo.

**Identificación:**

Se puede determinar por espectrofotometría de UV-Vis, observando absorbancias en un intervalo de 220 – 230 nm, que se le atribuye al grupo tiol del captopril en una solución NaOH 0.1 M.

**pKa:**pKa<sub>1</sub> = 3.7pKa<sub>2</sub> = 9.8**Rotación óptica:**

$\alpha^{25} = -127.8^\circ$  en etanol 100%

**Coefficiente****de****partición:** 1.9 (HCl 0.1 M/ octanol)**Tabla 1.2** Características químicas y físicas del captopril.<sup>7,8</sup>

Aunado a la amplia gama de padecimientos que se tratan con el captopril, también se ha observado un aumento en el índice cardiaco y capacitancia venosa, y una disminución de la resistencia vascular sistémica, y sobretodo, una reducción de la presión arterial a corto y largo plazo. Además de que este fármaco presenta raramente complicaciones significativas.<sup>3</sup>

Se absorbe en el tracto gastrointestinal de 60% a 75%, pero los alimentos disminuyen su absorción. Tiene una biodisponibilidad del 75% y se une a proteína de 25% a 30%. Se elimina por excreción renal de 40% a 50% sin cambios y el resto metabolizado. Tiene una vida media menor a tres horas pero aumenta por insuficiencia renal.<sup>9</sup>

Se administra por vía oral y se comienza a ver el efecto antihipertensivo en los primeros 15 minutos, alcanzando el efecto máximo entre los 60 y 90 minutos. Para lograr ver el efecto hipotensivo se requieren de varias semanas de tratamiento.<sup>9</sup>

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al captopril o a otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, también en pacientes con angioedema idiopática o hereditaria. Se usa con precaución en pacientes con insuficiencia renal, y probablemente sea necesario disminuir la dosis, además de que puede causar hipercalemia; se tiene que usar con cuidado antes, durante y después de una cirugía mayor; y puede provocar tos no productiva y seca, se elimina al discontinuar el tratamiento del captopril.<sup>9</sup>

El captopril puede cruzar placenta, aumentando las posibilidades de teratogénesis durante el embarazo. Su uso en el embarazo se relaciona con anuria, hipotensión, falla renal, malformaciones esqueléticas y la muerte del feto. Se recomienda evitar o discontinuar la administración de inhibidores de la ECA en el embarazo y en mujeres en edad reproductiva. También se excreta en la leche materna, por lo que se recomienda no lactar al niño o suspender el tratamiento de captopril.<sup>9</sup>

Los efectos adversos que se pueden presentar son:

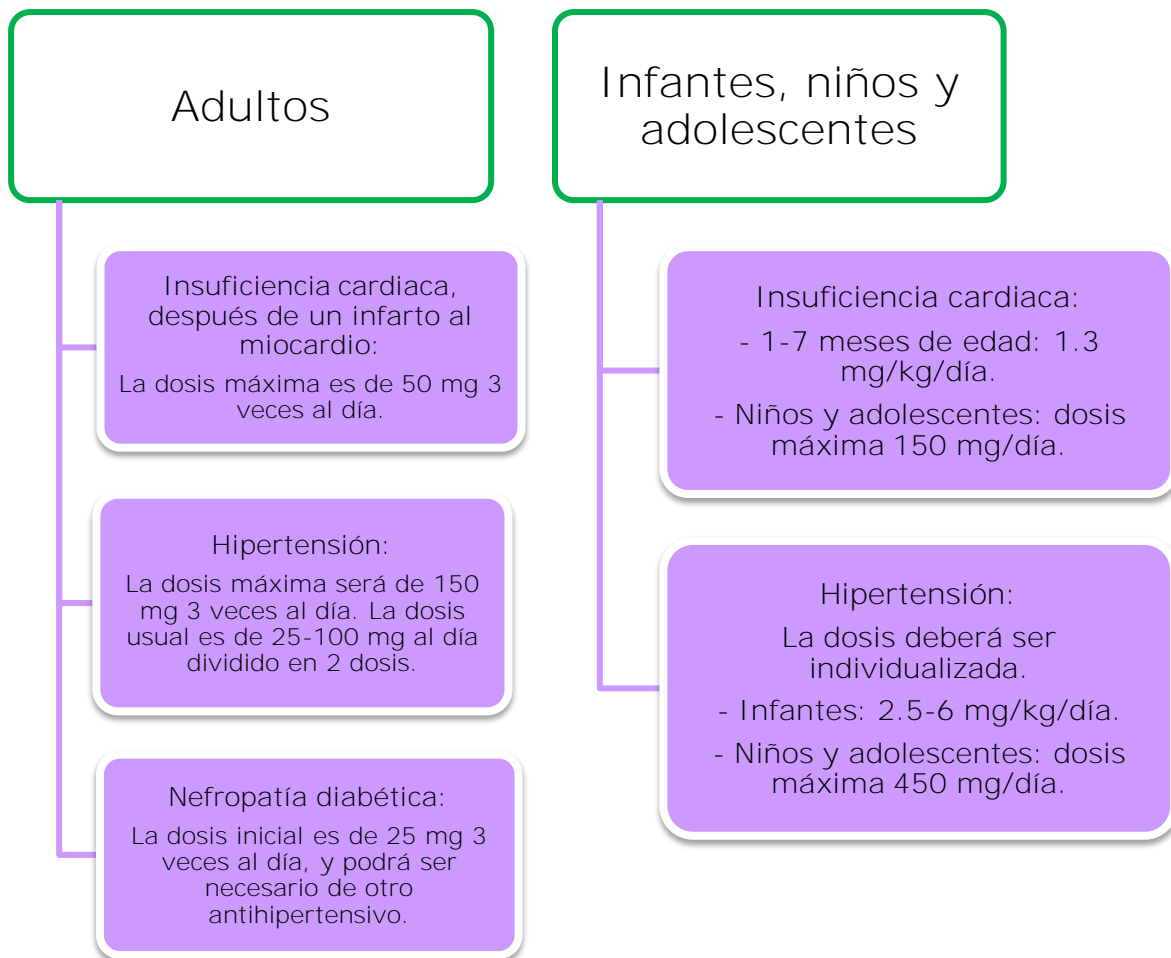
- Cardiovasculares: angina, angioedema, insuficiencia cerebrovascular, dolor de pecho, enrojecimiento, paro cardíaco, hipotensión, taquicardia, infarto al miocardio.
- Sistema nervioso central: ataxia, confusión, depresión, somnolencia, nerviosismo.
- Dermatológicos: eritema multiforme, prurito, rash, síndrome de Stevens-Johnson.
- Endócrino y metabólico: incremento de bilirrubina, hipercalemia, incremento de fosfatasa alcalina, ginecomastia.
- Gastrointestinal: dispepsia, pancreatitis, glositis.



- Genitourinario: impotencia.
- Hematológico: anemia, trombocitopenia, agranulocitosis.
- Hepática: colestasis, hepatitis, necrosis hepática.
- Neuromuscular y esquelética: astenia, mialgia, miastenia.
- Ocular: visión borrosa.
- Renal: síndrome nefrótico, oliguria, poliuria, proteinuria, falla renal, insuficiencia renal.
- Respiratorio: broncoespasmos, tos, rinitis.
- Otros: pérdida del gusto, reacciones de hipersensibilidad.
  - Raros pero importantes: alopecia, anorexia, anemia aplástica, eosinofilia, glomerulonefritis, fiebre, insomnio, úlcera péptica, pericarditis, psoriasis, alucinaciones visuales.

La administración de captopril puede aumentar los niveles de: alopurinol, ciclosporinas, litio y antihipertensivos. Las concentraciones de captopril disminuyen con el uso de: antiácidos, agentes antiinflamatorios no esteroideos y salicilatos.<sup>9</sup>

La dosis debe ser adecuada para cada paciente. De acuerdo a la Figura 1.4, se enlistan las dosis comúnmente prescritas dependiendo del padecimiento. Como se mencionó anteriormente, la diferencia fisiológica en la población pediátrica, definirá la dosis más adecuada.



**Figura 1.4** Esquema de la dosis usual de captopril de acuerdo a la edad y condición clínica.<sup>9</sup>

### 1.3 Formas farmacéuticas pediátricas

Como se ha mencionado, en el área pediátrica hay una necesidad de desarrollar nuevas formas farmacéuticas que tengan la facilidad y practicidad de ser administradas, y de esta forma garantizar la efectividad y seguridad del tratamiento. Para elegir la forma farmacéutica conveniente, se tiene que considerar la edad y las condiciones clínicas del paciente, además de las propiedades fisicoquímicas del fármaco. Es por eso, que la

mayoría de las formas farmacéuticas utilizadas en pediatría son para la administración por vía oral, ya que algunas formulaciones se tienen que reconstituir con algún líquido para que el paciente acepte su administración.

### **1.3.1. Formas orales sólidas.**

Estas formas farmacéuticas tienen un uso limitado en pediatría porque no pueden deglutirse con facilidad por los pacientes pediátricos. Sin embargo entre éstas, las que más se emplean en esta población son los polvos para reconstituir, las tabletas de acción inmediata que se fraccionan para proporcionar la dosis requerida, las tabletas efervescentes, las gomas y las tabletas masticables.<sup>4,10</sup>

### **1.3.2. Formas orales líquidas.**

Este tipo de formulaciones son las que más se prescriben en pediatría debido a que la administración es fácil y cómoda, pero debido a que son formas farmacéuticas de dosificación múltiple presentan la facilidad de contaminación. Las formulaciones más utilizadas y adecuadas en pediatría incluyen: soluciones, elixires, jarabes, emulsiones y suspensiones.<sup>4,10</sup>

En este trabajo se desarrollará una forma farmacéutica oral líquida, lo que ayudará a evitar el fraccionamiento de tabletas y, por lo tanto, errores en la dosificación.

En la Tabla 1.3 se dan las definiciones de algunas formas orales líquidas comúnmente prescritas en el área de pediatría.

<i>Forma farmacéutica</i>	<i>Características</i>
<i>Suspensión</i>	Sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los fármacos y aditivos. Una de las fases, la continua es generalmente un líquido y la fase dispersa, está constituida de sólidos (fármacos) insolubles, pero dispersables en la fase externa.
<i>Jarabe</i>	Solución acuosa de consistencia viscosa, con alta concentración de carbohidratos tales como: sacarosa, sorbitol, dextrosa, entre otros; en la que se encuentra disuelto el o los fármacos y aditivos.
<i>Solución</i>	Es un preparado líquido, claro y homogéneo obtenido por disolución de el o los fármacos y aditivos en agua u otros disolventes, y que se utiliza externa o internamente.

**Tabla 1.3** Ejemplos de formas orales líquidas usadas en pediatría con su definición de acuerdo a la FEUM 10ª edición.

#### 1.3.2.1. Soluciones

Las ventajas de las soluciones en pediatría son: su fácil desarrollo, homogeneidad y uniformidad de dosis. En cambio, la desventaja que presentan es percibir el desagradable sabor del o los fármacos y/o los componentes de la formulación y, por lo tanto, es necesario agregar algún excipiente que enmascare dicho sabor.<sup>10</sup>

Los principales componentes para formular una solución son:

- **Disolventes**: el agua es el disolvente más utilizado por su baja o nula toxicidad. Cuando hay problemas con la solubilidad del fármaco en el agua, también se utilizan otros disolventes no acuosos, tal como: etanol, glicerina y propilenglicol, ya sean solos o combinados con ésta; y así aumentar la

solubilidad y estabilidad de la formulación. El etanol y el propilenglicol están limitados como excipientes en medicamentos pediátricos. El etanol puede causar efectos adversos en el Sistema Nervioso Central, es por esto que las concentraciones aprobadas en formulaciones pediátricas para niños de 12 años en adelante de máximo 10%, de 5% de alcohol para las presentaciones dirigidas a niños de 6 a 12 años y menos de 0.5% de este disolvente para los productos que se destinan a los que tienen menos de 6 años. Mientras que el segundo puede provocar hiperosmolaridad en niños, por lo que el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA, por sus siglas en inglés) propuso una ingesta diaria máxima de 25 mg/kg de propilenglicol.<sup>1,10,11</sup>

- **Edulcorantes**: pueden ser naturales o artificiales y se utilizan para mejorar la palatabilidad, enmascarar sabores desagradables y, algunas veces, ayuda a incrementar la viscosidad. Los edulcorantes más comunes son: sacarosa, fructosa, y sorbitol, entre otros.<sup>1,10</sup>

Muchas soluciones se endulzan con carbohidratos naturales como sacarosa y glucosa. La sacarosa tiene un alto contenido energético (4 cal/g) y en exceso puede contribuir a la obesidad. Las formulaciones líquidas pueden contener hasta de 80% de este edulcorante. Otro azúcar natural es la fructosa, a pesar de ser el edulcorante con mayor sabor dulce, no es muy usada en formulaciones porque su metabolismo hepático favorece a la lipogénesis, por lo que puede provocar hiperlipidemia y obesidad.<sup>1</sup>

Otros edulcorantes que se producen a partir de la glucosa o de frutas y verduras son los polioles, los más comunes son: sorbitol y xilitol; cuyas concentraciones máximas permitidas en una solución para adultos son: 68% y 30%, respectivamente. Estos azúcares tienen un bajo aporte calórico, no provocan caries ni aumentan la glucosa en sangre porque se absorben

lentamente. Su desventaja es que tienen un efecto laxante osmótico que puede reducir en la biodisponibilidad de algunos fármacos.<sup>1,12</sup>

Los edulcorantes artificiales pueden ser utilizados junto con azúcares naturales o polioles para aumentar el sabor dulce. Su desventaja es que pueden dar un ligero sabor amargo y metálico.<sup>1</sup>

o *Estevia (Stevia rebaudiana)*

<b>Fórmula química y masa molecular:</b> Ambas características dependerán del glucósido.	<b>pH:</b> Es estable a un pH de 3 a 9, excediendo este pH el sabor disminuye.
<b>Temperatura de fusión:</b> 238°C	<b>Solubilidad:</b> Agua, etanol y metanol.

**Tabla 1.4** Características físicas y químicas de la estevia.<sup>13,14</sup>

La estevia se utiliza como edulcorante natural en la elaboración de medicamentos, bebidas, dulces, repostería, productos de belleza, derivados lácteos, entre otros productos. El sabor dulce que proporciona la estevia puede ser de 15 hasta 300 veces más dulce que la sacarosa.<sup>13,14</sup>

La *Stevia rebaudiana* es una planta perenne originaria de Paraguay y Brasil. De ésta se extraen varios glucósidos que son los encargados de dar el sabor dulce, entre ellos destaca el esteviósido por ser el de mayor concentración.

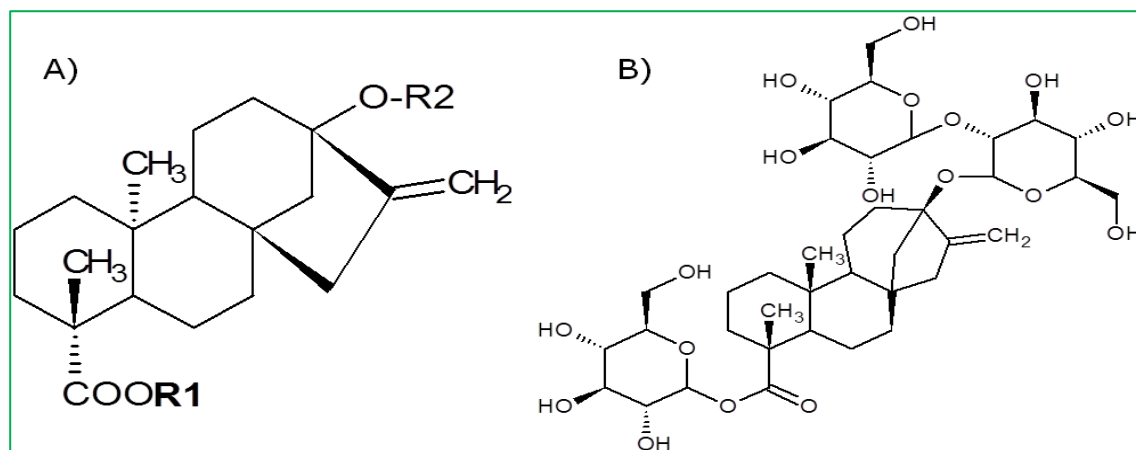
La ventaja que tiene la estevia, comparada con otros edulcorantes, es que ésta es de origen natural, la planta no es tóxica, no tiene un aporte calórico entonces no aumenta el riesgo de desarrollar diabetes y obesidad, y, como se mencionó anteriormente, al tener un potente sabor dulce, no se requiere

de cantidades grandes. En el caso de los niños, este edulcorante no es adictivo.<sup>15</sup>

Ha aumentado su uso por una baja o nula presencia de efectos secundarios. A parte de sus propiedades edulcorantes, se le han adjudicado otras como: hipoglucémicas, efecto vasodilatador, diurético y cardiotónico, favorece la digestión, antiséptico bucal y sensación de saciedad.<sup>13,14</sup>

Actualmente, el uso de estevia se ha incrementado, ya que cada vez más agencias regulatorias han confirmado que es segura. El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) propone un consumo humano de estevia no mayor de 4 mg/kg de peso corporal por día.<sup>11,16</sup>

En la Figura 1.5 se muestra la estructura química general de los compuestos de la estevia, además de la estructura del esteviósido, compuesto que se encuentra en mayor proporción en la *Stevia rebaudiana*. Mientras que en la Tabla 1.5, se enlistan los compuestos químicos de la estevia que brindan el sabor dulce y sus sustituyentes.



**Figura 1.5** A) Estructura química general de los compuestos de la *Stevia rebaudiana* que proporcionan el sabor dulce. B) Estructura química del esteviósido.<sup>15</sup>

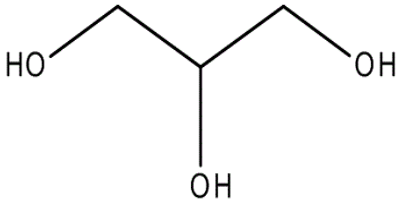
<i>Compuesto</i>	<i>Sustituyentes</i>	
	<i>R1</i>	<i>R2</i>
Steviol	H	H
Steviolbiónido	H	$\beta$ -glucosa- $\beta$ -glucosa (2→1)
Steviónido	$\beta$ -glucosa	$\beta$ -glucosa- $\beta$ -glucosa (2→1)
Rebaudiónido A	$\beta$ -glucosa	$\beta$ -glucosa- $\beta$ -glucosa (2→1)   $\beta$ -glucosa (3→1)
Rebaudiónido B	H	$\beta$ -glucosa- $\beta$ -glucosa (2→1)   $\beta$ -glucosa (3→1)
Rebaudiónido C	$\beta$ -glucosa	$\beta$ -glucosa- $\beta$ -glucosa (2→1)   $\beta$ -glucosa (3→1)
Rebaudiónido D	$\beta$ -glucosa- $\beta$ -glucosa (2→1)	$\beta$ -glucosa- $\beta$ -glucosa (2→1)   $\beta$ -glucosa (3→1)
Rebaudiónido E	$\beta$ -glucosa- $\beta$ -glucosa (2→1)	$\beta$ -glucosa- $\beta$ -glucosa (2→1)
Rebaudiónido F	$\beta$ -glucosa	$\beta$ -glucosa- $\beta$ -xilitol (2→1)   $\beta$ -glucosa (3→1)
Dulciónido A	$\beta$ -glucosa	$\beta$ -glucosa- $\alpha$ -ramnosa (2→1)

**Tabla 1.5** Compuestos químicos de *Stevia rebaudiana* que proporcionan el sabor dulce.<sup>15</sup>

▪ **Conservadores:** son utilizados para impedir el crecimiento de microorganismos en la formulación, así como evitar cambios químicos indeseados. Los conservadores más frecuentes son: parabenos, benzoato de sodio (concentración máxima: 0.02-0.5%), glicerina y sorbato de potasio.<sup>1,10</sup>

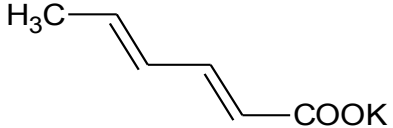


o Glicerina

<b>Nombre químico:</b> 1,2,3-propanotriol	<b>Fórmula química y masa molecular:</b> $C_3H_8O_3 = 92.09 \text{ g/mol}$	<b>Estructura química:</b> 
<b>Temperatura de ebullición:</b> 290°C con descomposición.	<b>Descripción:</b> Líquido claro viscoso sin color ni olor, con sabor dulce.	
<b>Temperatura de fusión:</b> 17.8°C	<b>Usos:</b> Conservador, cosolvente, emoliente, humectante.	
<b>Densidad (25°C):</b> 1.2620 g/cm <sup>3</sup>	<b>Solubilidad:</b> Soluble en agua, etanol y metanol.	<b>Concentración máxima en un producto oral líquido aprobada por FDA:</b> 77%

**Tabla 1.6** Propiedades químicas y físicas de la glicerina.<sup>12,17</sup>

o Sorbato de potasio

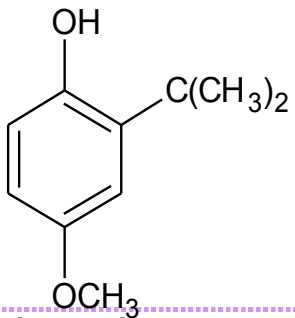
<b>Nombre químico:</b> Sal potásica del ácido 2,4-hexadienoico	<b>Fórmula química y masa molecular:</b> $C_6H_7O_2K = 150.22 \text{ g/mol}$	<b>Estructura química:</b> 
<b>Descripción:</b> Polvo cristalino blanco con olor característico.	<b>Usos:</b> Conservador microbiano.	
<b>Temperatura de fusión:</b> 270°C con descomposición.	<b>Densidad (25°C):</b> 1.363 g/cm <sup>3</sup>	
<b>Solubilidad:</b> Es soluble una parte en 35 partes de etanol al 95%, 1 parte en 1.8 partes de propilenglicol y 1 parte en 1.72 partes de agua.		<b>Concentración máxima en un producto oral líquido aprobada por FDA:</b> 6.667%

**Tabla 1.7** Propiedades químicas y físicas del sorbato de potasio.<sup>12,17</sup>

▪ **Saborizantes y colorantes**: son utilizados para dar un sabor agradable a la formulación, los sabores más utilizados en pediatría son los frutales, como cereza y uva, y el de chicle. Mientras tanto, los colorantes mejoran la apariencia, haciendo el medicamento más atractivo para el niño. Estos excipientes serán elegidos con base en la compatibilidad y estabilidad con el o los fármacos, tomando en cuenta de no modificar la seguridad, eficacia y biodisponibilidad de la forma farmacéutica. <sup>1,10</sup>

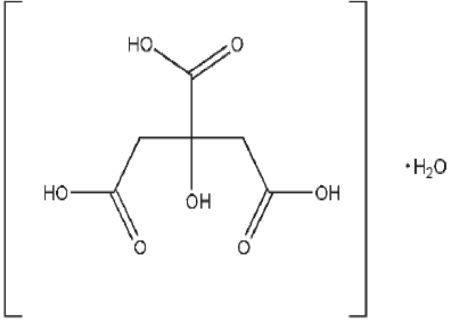
▪ **Antioxidantes**: se utilizan en formulaciones donde el o los fármacos son susceptibles a oxidarse. Como ejemplo de antioxidantes están el hidroxibutilanisol y el hidroxibutiltolueno (BHA y BHT, respectivamente, por sus siglas en inglés) que se utilizan en soluciones que contienen aceites, además del ácido cítrico. <sup>1,10</sup>

○ **Hidroxibutilanisol**

<b>Nombre químico:</b>	<b>Fórmula química y masa molecular:</b>	<b>Estructura química:</b>
2,6-ditert-butil-4-metilfenol.	$C_{11}H_{16}O_2 = 180.25 \text{ g/mol}$	
<b>Usos:</b> Antioxidante.	<b>Descripción:</b> Polvo cristalino casi blanco con olor débil aromático característico.	
<b>Densidad:</b> 1.117 g/cm <sup>3</sup>	<b>Temperatura de fusión:</b> 47°C	
<b>Solubilidad:</b> Prácticamente insoluble en agua, soluble en metanol y muy soluble en propilenglicol.	<b>Concentración máxima en un producto oral líquido aprobada por FDA:</b> 0.05%	

**Tabla 1.8** Propiedades químicas y físicas del hidroxibutilanisol. <sup>12,17</sup>

o Ácido cítrico monohidratado

<b>Nombre químico:</b> Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico	<b>Fórmula química y masa molecular:</b> $C_6H_8O_7 \cdot H_2O = 210.14$ g/mol	<b>Estructura química:</b> 
<b>Descripción:</b> Polvo cristalino blanco. Sin olor y con fuerte sabor ácido.	<b>Usos:</b> Antioxidante, agente acidificante, quelante y conservador.	
<b>Temperatura de fusión:</b> Alrededor de 100°C	<b>Densidad (25°C):</b> 1.542 g/cm <sup>3</sup>	
<b>Solubilidad:</b> Soluble 1 parte en 1.5 partes de etanol al 95% y 1 parte en menos de 1 parte de agua.		<b>Concentración máxima en un producto oral líquido aprobada por FDA:</b> <b>14.08%</b>

**Tabla 1.9** Propiedades químicas y físicas del ácido cítrico monohidratado. <sup>12,17</sup>

La poca solubilidad de los fármacos en el agua, que impide el desarrollo de nuevas formulaciones. Por esta razón, se han ideado métodos, enlistados en la Tabla 1.10, para aumentar la solubilidad. <sup>18</sup>

El método a elegir dependerá de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y de las características de la formulación deseada.

Síntesis de profármacos y análogos.
Uso de buffers.
Modificación física del fármaco.
Uso de cosolventes.
Desarrollo de emulsiones, micelas y liposomas.
Formación de complejos.
Tecnología de dispersión sólida.
Uso de hidrotropos.

**Tabla 1.10** Métodos utilizados para aumentar la solubilidad de fármacos. <sup>18</sup>

La formación de complejos es la asociación de dos o más moléculas para dar un nuevo sistema con estequiometría definida. Hay 2 tipos de complejos: por inclusión y por apilamiento. En la formación de complejos por apilamiento, las regiones planas de las moléculas aromáticas se superponen; mientras que los complejos por inclusión, una molécula entra en la cavidad de otra.<sup>18</sup>

### 1.3.2.2. Uso de ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos formados de 6 a 8 unidades de glucosa unidas por enlaces  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4). Hay 3 tipos de ciclodextrina principalmente:  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina y  $\gamma$ -ciclodextrina; en la Tabla 1.11 se indican las propiedades que tienen cada una de ellas. A partir de éstas se han sintetizado nuevas ciclodextrinas por diferentes procesos químicos como esterificaciones o eterificaciones, como hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP- $\beta$ -CD), dimetil- $\beta$ -ciclodextrina (DM- $\beta$ -CD) y sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina (SBE- $\beta$ -CD).<sup>19,20</sup>

<i>PROPIEDAD</i>	<i><math>\alpha</math> - ciclodextrina</i>	<i><math>\beta</math> - ciclodextrina</i>	<i><math>\gamma</math> - ciclodextrina</i>
<i># de unidades de glucosa</i>	6	7	8
<i>Masa molecular (g/mol)</i>	972	1135	1297
<i>Solubilidad en agua a 25°C (% m/V)</i>	14.5	1.85	23.2
<i>Diámetro externo (Å)</i>	14.6	15.4	17.5
<i>Diámetro interno (Å)</i>	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
<i>Altura (Å)</i>	7.9	7.9	7.9
<i>Volumen de la cavidad (Å<sup>3</sup>)</i>	174	262	427

**Tabla 1.11** Propiedades de las tres ciclodextrinas principales.<sup>20</sup>

Las ciclodextrinas son moléculas capaces de formar un complejo de inclusión. La formación de un complejo de inclusión se lleva a cabo cuando una "molécula huésped" (fármaco) se une a una "molécula hospedera" (ciclodextrina), ayudando en la solubilidad del fármaco, proporcionando a éste estabilidad impidiendo hidrólisis, oxidación y fotodescomposición; elevando, de esta forma, la vida media del fármaco en la formulación.<sup>19,20,21</sup>

Los principales factores para que se forme un complejo de inclusión son:<sup>20</sup>

1) El tamaño de la ciclodextrina tiene que ser de acuerdo a la "molécula huésped", para que así, ésta se ensamble adecuadamente. En la Tabla 1.12 se presentan las "moléculas huésped" apropiadas según el tamaño de la ciclodextrina.

2) Las interacciones termodinámicas entre los diferentes integrantes del sistema.

<i><math>\alpha</math>-ciclodextrina</i>	Moléculas de baja masa molecular o con cadenas alifáticas.
<i><math>\beta</math>-ciclodextrina</i>	Compuestos aromáticos y heterocíclicos.
<i><math>\gamma</math>-ciclodextrina</i>	Moléculas grandes como esteroides.

**Tabla 1.12** "Moléculas huésped" adecuadas al tamaño de las ciclodextrinas.<sup>20</sup>



$$B \quad K_{m:n} = \frac{[F_m/CD_n]}{[F_{libre}]^m [CD_{libre}]^n}$$

F=fármaco, CD=ciclodextrina, m=moléculas de fármaco,  
n=moléculas de ciclodextrina, m:n=estequiometría del equilibrio.

**Ecuación 1.1** A) Equilibrio que se lleva a cabo entre el fármaco y la ciclodextrina, y B) constante de estabilidad presente en esta reacción.<sup>18</sup>

Se tiene que tomar en cuenta que cuando el complejo de inclusión está en solución, éste se forma y disocia constantemente en intervalos de tiempo muy rápidos, que pueden ir hasta los microsegundos o en un menor periodo.<sup>22</sup>

La forma en que el fármaco se libera de la ciclodextrina es rápida y cuantitativa. Existen distintas maneras para que se lleve a cabo este proceso, la principal es por dilución, pero también están otras como:<sup>19,22</sup>

- La unión fármaco-proteína en el que la concentración de fármaco libre disminuye afectando el equilibrio;
- El desplazamiento competitivo por moléculas endógenas y/o exógenas;
- La absorción del fármaco en el tejido.

### Farmacocinética

Se ha estudiado como la  $\alpha$ -ciclodextrina y  $\beta$ -ciclodextrina son resistentes a la acidez del estómago y a las enzimas salivales y pancreáticas, mientras que la  $\gamma$ -ciclodextrina es asimilada por amilasas en el tracto gastrointestinal. Después de la absorción, las ciclodextrinas se distribuyen en riñón e hígado principalmente. Las ciclodextrinas absorbidas son excretadas en la orina sin metabolizarse.<sup>19</sup>

### Toxicidad

Estudios *in vivo* indican que la toxicidad de las ciclodextrinas es insignificante, considerándolas seguras; mientras que *in vitro* hay una ligera actividad hemolítica.<sup>19</sup>

Se ha hallado que, después de la administración oral de ciclodextrina, puede haber heces suaves o diarrea y efectos renales. El riñón se ha considerado el

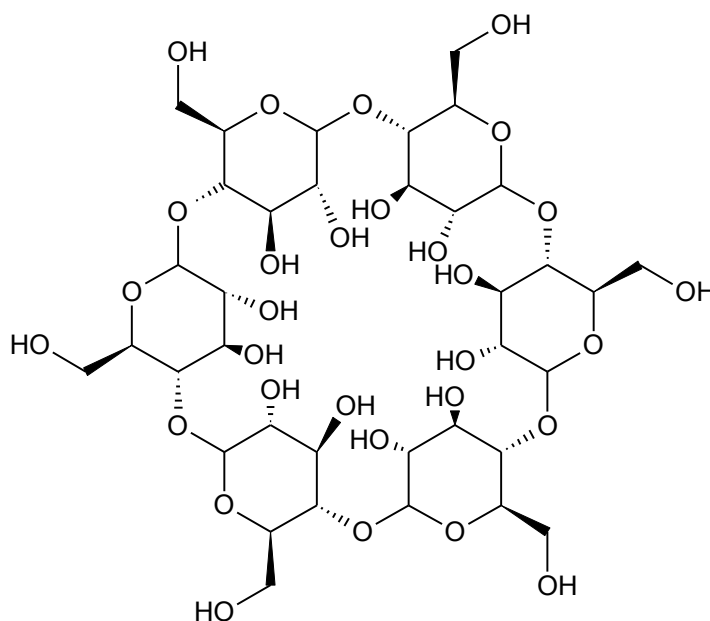
órgano más afectado, provocando vacuolización en el túbulo proximal pero sin manifestar daño celular o alteraciones en las funciones renales.<sup>19</sup>

Teratogénesis, mutagénesis y carcinogénesis: Se ha demostrado que ni  $\alpha$ -ciclodextrina ni  $\gamma$ -ciclodextrina provocan teratogénesis. Ninguna ciclodextrina es genotóxica ni mutagénica.<sup>19</sup>

o  $\alpha$ -ciclodextrina

<b>Nombre químico:</b> $\alpha$ -ciclodextrina	<b>Fórmula química y masa molecular:</b> $C_{16}H_{60}O_{30} = 972 \text{ g/mol}$
<b>Descripción:</b> Polvo cristalino blanco, prácticamente inodoro, con un ligero sabor dulce.	<b>Solubilidad:</b> Es soluble 1 parte en 7 partes de agua a 20°C y 1 parte en 3 partes a 50°C.
<b>Densidad:</b> 1.521 g/cm <sup>3</sup>	<b>Temperatura de fusión:</b> 250 – 260°C

**Tabla 1.13** Propiedades químicas y físicas de  $\alpha$  - ciclodextrina.<sup>17</sup>



**Figura 1.6** Estructura química de  $\alpha$ -ciclodextrina.

○ HP-β-ciclodextrina

**Nombre químico:**  
2-hidroxietil-β-ciclodextrina.

**Fórmula química y masa molecular:**

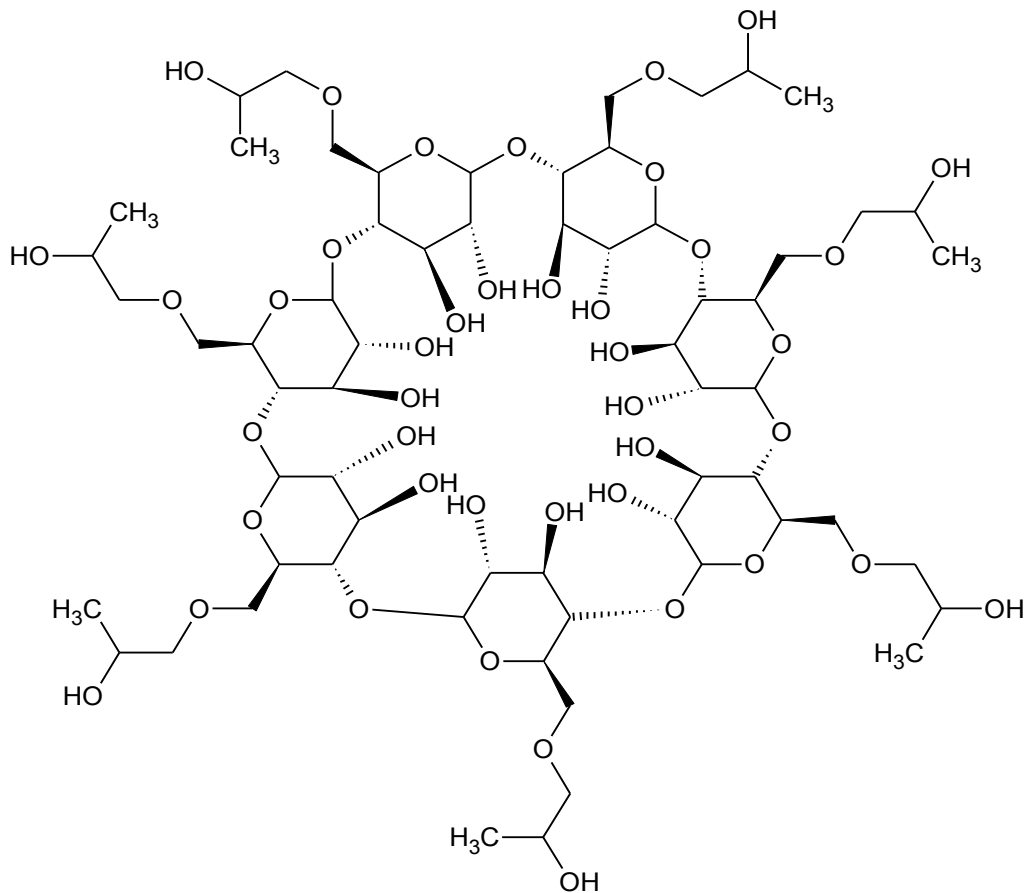
$$C_{54}H_{102}O_{39} = 1375.36 \text{ g/mol}$$

**Descripción:**  
Polvo cristalino blanco.

**Densidad:**  
1.378 g/cm<sup>3</sup>

**Solubilidad:**  
Es soluble 1 parte en 2 partes de agua a 25°C.

**Tabla 1.14** Propiedades químicas y físicas de HP-β-ciclodextrina. <sup>17</sup>



**Figura 1.7** Estructura química de HP-β-ciclodextrina.



# **METODOLOGÍA EXPERIMENTAL**



**2**

## 2. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.

Se llevó a cabo el desarrollo de dos formulaciones de solución oral pediátrica de captopril, con concentraciones de 0.2 mg/mL y 2 mg/mL.

La metodología para el desarrollo de una formulación de una solución oral pediátrica de captopril fue dividida en 5 etapas:

1. Identificación de la necesidad de desarrollo de formulaciones pediátricas.
2. Validación de la información.
3. Estudios de preformulación.
4. Desarrollo de la formulación.
5. Estudios de estabilidad.

### **2.1. Identificación de la necesidad de desarrollo de formulaciones pediátricas.**

Para establecer la necesidad de desarrollo de formulaciones pediátricas, se llevó a cabo un estudio de utilización de medicamentos en un Hospital Privado de Tercer Nivel de Atención.

Además, se realizó un análisis retrospectivo de los registros de las Dosis Unitarias preparadas por el servicio de Farmacia Hospitalaria, a partir de las presentaciones disponibles en el mercado diseñadas para adultos, debido a que estos fármacos se necesita administrarlos a pacientes pediátricos.

## **2.2. Validación de la información.**

Se determinó la frecuencia de los fármacos prescritos y las dosis a las que fueron administradas a los pacientes pediátricos.

Esta información se obtuvo de las bitácoras de registro de Dosis Unitaria preparadas por el servicio de Farmacia Hospitalaria. Se capturó y validó en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2007, para presentarla en tablas y gráficas que demostraron la necesidad de desarrollar una presentación oral pediátrica de captopril.

## **2.3. Estudios de preformulación.**

### **2.3.1. Descripción del Principio Activo.**

La descripción del Principio Activo se realizó con el fin de caracterizarlo, además de identificar sus propiedades organolépticas que servirán para la formulación.

Para esta prueba, se colocó una muestra de captopril sobre un vidrio de reloj para identificar las características físicas como: apariencia, color, olor y sabor. Después se comparó con lo descrito en la monografía citada para el captopril como materia prima en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 10ª edición.

### 2.3.2. *Identificación del Principio Activo.*

El propósito de la identificación del Principio Activo es demostrar si la muestra es captopril y no otro fármaco, además de encontrar posibles impurezas o productos de degradación.

La identificación del principio activo se llevó a cabo mediante una reacción Redox, analizándola con el espectrofotómetro **Genesys 105 UV-VIS**.

Se prepararon las siguientes soluciones:

- Solución  $2.3 \times 10^{-3}$  M de la muestra en agua.
- Solución  $6.16 \times 10^{-3}$  M de  $\text{FeCl}_3$  en agua.
- Solución  $3.04 \times 10^{-3}$  M de  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  en agua.

Se agregó una alícuota de 2 mL de las primeras 2 soluciones a un matraz volumétrico de 10 mL, después se añadió una alícuota de 1 mL de la tercera solución, para finalizar se llevó a volumen con agua.

Se agitó la mezcla e inmediatamente después se realizó un barrido de longitudes de onda de la solución final en el rango de 600 a 800 nm en el espectrofotómetro **Genesys 105 UV-VIS** (intervalo en el que se encuentra la longitud de onda máxima de la solución comparada con el blanco).

La longitud de onda máxima a la cual absorbió experimentalmente el fármaco, fue comparada con datos reportados en la literatura.<sup>23</sup>

### **2.3.3. *Temperatura de fusión.***

La prueba de temperatura de fusión se llevó a cabo como otro método de identificación del fármaco.

Para el desarrollo de la prueba de temperatura de fusión se empleó el equipo Fisher-Johns.

Se realizó en un portaobjetos redondo, ubicado en la platina de calentamiento, donde se colocó una pequeña cantidad del principio activo.

Se encendió el equipo, se prendió la lámpara y se enfocó la muestra con ayuda de la lupa. Se observó la muestra hasta que el primer cristal se fundiera, en este momento se registró la temperatura que señala el termómetro y se continuó el proceso hasta que el último cristal se fundiera y de igual forma, se registró la temperatura.

Se apagó el equipo y, se permitió que enfriara, posteriormente se retiró el portaobjetos y se limpió.

Los datos obtenidos se compararon con los reportados en la monografía para el captopril como materia prima de la FEUM 10ª edición.

### **2.3.4. *Tamaño de partícula.***

El tamaño de partícula se evaluó con el objetivo de confirmar que en la muestra hay homogeneidad en la distribución y tipo de partículas.

La determinación de tamaño de partícula se basó en el Método General de Análisis (MGA 0891) indicado en la FEUM 10ª edición.

Se ordenaron los tamices de mayor a menor tamaño de apertura, dejando la base en la parte inferior.

Se pesó una muestra de aproximadamente 4.0 g de captopril y se colocó en el tamiz de mayor tamaño de apertura. Se accionó la Tamizadora "Tyler Rotap" y se dejó funcionando por 30 minutos. Se volvieron a pesar cada una de las mallas.

En esta prueba se utilizó un juego de tamices, las mallas tenían los siguientes tamaños y pesos:

<i>Letra guía<sup>1</sup></i>	<i>NÚMERO DE MALLA</i>	<i>ABERTURA (mm)</i>	<i>MASA (g)</i>
E	80	0.177	340.4
E'	100	0.150	350.2
	150	0.105	381.3
G	200	0.075	341.8
	Base	---	537.5

**Tabla 2.1** Abertura y masa de las mallas utilizadas para la determinación de tamaño de partícula.

Teniendo los datos se calculó la diferencia de las masas de las mallas cuando tenían o no fármaco (ver Ecuación 2.1) para conocer la cantidad de fármaco retenido:

$$f_R = m_{\text{con fármaco}} - m_{\text{sin fármaco}}$$

**Ecuación 2.1** Ecuación para la estimación de cantidad de fármaco retenido.

Conociendo la cantidad de fármaco retenido, se determinó el porcentaje de fármaco retenido con la Ecuación 2.2, y después se elaboraron gráficas con los resultados obtenidos. Con base en estos resultados se estableció la distribución y tipo de partículas con las que se cuenta para el desarrollo de la formulación.

$$\%f_R = \frac{f_R}{C_{inicial}} \times 100$$

**Ecuación 2.2** Ecuación para la estimación del porcentaje de fármaco retenido.

CLASIFICACIÓN DEL POLVO	POLVOS VEGETALES Y ANIMALES		POLVOS QUÍMICOS	
	Partículas que pasan a través de:		Partículas que pasan a través de:	
	Malla %	Malla %	Malla %	Malla %
Muy grueso	A 100	D <20		
Grueso	B 100	D <40	B 100	C <60
Semigrueso	C 100	E <40	C 100	D <60
Fino	D 100	E' <40	E 100	
Muy fino	E 100		F 100	

**Tabla 2.2** Clasificación de los polvos por su tamaño de partícula según la FEUM 10ª edición.

### 2.3.5. Solubilidad del Principio Activo.

Para identificar cómo se comporta el Principio Activo con diferentes disolventes y de esta forma proponer posibles excipientes para el desarrollo de la formulación, se llevó a cabo la prueba de solubilidad del Principio Activo.

Para las pruebas de solubilidad se utilizaron muestras del principio activo de aproximadamente 10 mg, los disolventes empleados fueron: agua, glicerina, propilenglicol, Tween 20, Tween 60 y Tween 80.

En un tubo de ensayo se agregó el principio activo y 5 mL de un disolvente, posteriormente se agitaron por 30 minutos usando un vórtex para favorecer la disolución. Las pruebas se realizaron con los siguientes medios: agua, glicerina, agua-glicerina (50:50), propilenglicol, agua-propilenglicol (50:50), agua-Tween 20 (50:50), agua-Tween 60 (50:50) y agua-Tween 80 (50:50). En caso de que se observara que no se disolvía el fármaco, se agregaron otros 5 mL y se agitó nuevamente hasta formarse una solución.

Para establecer las características de solubilidad del fármaco, se empleó como referencia la tabla presentada en el apartado de definición de solubilidad citado en la FEUM 10<sup>a</sup> edición.

<i>TÉRMINOS</i>	<i>PARTES DE DISOLVENTES EN VOLUMEN REQUERIDAS PARA 1 PARTE DE SOLUTO</i>
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Poco soluble	De 31 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 101 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1001 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes

**Tabla 2.3** Términos de solubilidad de acuerdo a la FEUM 10<sup>a</sup> edición.



### 2.3.6. *Degradación del Principio Activo.*

La estabilidad del principio activo, se evaluó a través de diferentes pruebas, tomando en cuenta las características del medio y la presencia de luz.

A continuación se presentan las condiciones de prueba para la estabilidad del fármaco:

a) Ausencia y presencia de luz: en un frasco de vidrio transparente se colocaron 10 mg de principio activo y se mezclaron con 5 mL de metanol. Este procedimiento se repitió en un frasco de vidrio ámbar.

b) Medio ácido: en un frasco de vidrio transparente se colocaron 10 mg de principio activo y se mezclaron con 5 mL de HCl 4.5 N. Este procedimiento se repitió en un frasco de vidrio ámbar.

c) Medio básico: en un frasco de vidrio transparente se colocaron 10 mg de principio activo y se mezclaron con 5 mL de NaOH 4.5 N. Este procedimiento se repitió en un frasco de vidrio ámbar.

d) Oxidación: en un frasco de vidrio transparente se colocaron 10 mg de principio activo y se mezclaron con 5 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3%. Este procedimiento se repitió en un frasco de vidrio ámbar.

Las condiciones en las que se almacenaron los frascos fueron: bien cerrados a una temperatura ambiente por 24 horas.

Para identificar la presencia de algún compuesto de degradación, se realizó un barrido de longitudes de onda en el intervalo de 200 a 400 nm con el espectrofotómetro **Genesys 105 UV-VIS**.

Las curvas obtenidas experimentalmente de cada una de las condiciones, se compararon con la muestra que estuvo disuelta en metanol y en ausencia de luz, que se consideró como blanco.

## 2.4. Desarrollo de la formulación.

En la literatura, se encontró que el captopril tiende a oxidarse en medio acuoso, teniendo una vida media menor de 27 días.<sup>24,25</sup> Es por eso que se decidió formar un complejo de inclusión para proteger a la molécula de la oxidación y así, la solución durará por más tiempo. Por otro lado, se señala que la formación de un complejo de inclusión con captopril y ciclodextrinas, éste es estable cuando está en medio acuoso y mezclado con:  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina y HP- $\beta$ -ciclodextrina.<sup>26</sup>

### 2.4.1. Elección de ciclodextrina y determinación de la proporción molar.

Para elegir el tipo de ciclodextrina a emplear para la formación del complejo de inclusión y para establecer la proporción molar de fármaco-ciclodextrina, se procedió de la siguiente manera:

a) Se realizó una curva patrón de captopril con las siguientes concentraciones: 0.8, 1.6, 2.4, 4, 8, 12, 20, 40, 60  $\mu\text{g/mL}$ .

b) En un vaso de precipitado con 50 mL de agua desionizada, se agregó ciclodextrina hasta formar una solución homogénea.

Las ciclodextrinas utilizadas fueron  $\alpha$ -ciclodextrina y HP- $\beta$ -ciclodextrina; la cantidad de éstas varió en las siguientes proporciones molares, respecto al captopril (ciclodextrina:captopril): 0.5:1, 1:1, 2:1, 3:1, tomando en cuenta que la masa de captopril fue 80 mg.

c) Se agregó el captopril y comenzó a agitarse, para favorecer la formación del complejo con un agitador de aspas, propelas u homogeneizador con rotor estator.

d) Cada 15 minutos se tomó una muestra para hacer un barrido de longitudes de onda en el espectrofotómetro *Genesys 105 UV-VIS*, durante una hora. Se ajustó la concentración de fármaco en las soluciones con agua desionizada, de tal forma que la absorbancia de las muestras pudieran ser registradas en el intervalo de la curva patrón.

e) Se estimó la cantidad de captopril disuelto en las diferentes muestras con ayuda de una regresión lineal simple, obtenida a partir de la curva patrón. La solución que presentó menor concentración de captopril libre, dio la pauta para la elección de ciclodextrina y proporción molar.

#### 2.4.2. *Compatibilidad excipientes - fármaco.*

Tomando como referencia la literatura, señala interacción entre ciclodextrina y excipientes, se realizaron pruebas de compatibilidad del fármaco con los posibles excipientes de la formulación:<sup>22</sup>

- **Prueba 1**: se preparó el complejo de inclusión de la siguiente manera:

a) Se realizó una solución de  $\alpha$ -ciclodextrina en 50 mL de agua. Recordando que la proporción molar elegida fue de 1:1 (captopril: ciclodextrina).

b) Se agregó 25 mg captopril a la solución anterior.

c) Se agitó durante una hora con ayuda de propelas.

Una vez formado el complejo de inclusión en solución, se trasvasó a un frasco de vidrio color ámbar; y después se agregó el conservador con una proporción molar 1:1 (captopril: conservador) y se continuó la agitación magnética por 30 minutos.

La dilución se almacenó por 2 días a temperatura ambiente. Este procedimiento se repitió con cada uno de los excipientes a la misma proporción molar: antioxidante y edulcorante.

En el caso del conservador 1, se utilizó el valor de densidad para hacer la conversión de masa a volumen.

Para determinar algún cambio en la solución se utilizó el espectrofotómetro ***Genesys 105 UV-VIS***.

- **Prueba 2**: En el frasco de vidrio ámbar que contiene el complejo de inclusión en solución, se agregó una mezcla de excipientes con una proporción 1:1. La mezcla se dejó por 7 días a temperatura ambiente.

	<i>Complejo de inclusión</i>	<i>Conservador</i>	<i>Antioxidante</i>	<i>Edulcorante</i>
Frasco 1	√	√	√	X
Frasco 2	√	√	X	√
Frasco 3	√	X	√	√

√ = agregar, X = no agregar

**Tabla 2.4** Combinaciones para la prueba de compatibilidad entre excipientes y complejo de inclusión(captopril: $\alpha$ -ciclodextrina).

Para evaluar algún cambio en la solución se utilizó el espectrofotómetro *Genesys 105 UV-VIS*.

### 2.4.3. Propuesta de formulación.

Con los datos obtenidos en las pruebas de preformulación, se prepararon 100 mL de dos soluciones de captopril con concentraciones de 2 mg/mL y 0.2 mg/mL, con los siguientes excipientes tomando en cuenta las proporciones recomendadas por la literatura:<sup>12</sup>

<i>Ingrediente</i>	<i>Masa o volumen teórico</i>	<i>Masa o volumen experimental</i>
Captopril	0.2 g	0.2032 g
Ciclodextrina	0.896 g	0.8930 g
Conservador	10 mL	10 mL
Antioxidante	0.08 g	0.0848 g
Edulcorante	0.1 g	0.1007 g
Agua	Cbp 100 mL	Cbp 100 mL

**Tabla 2.5** Propuesta de formulación de una solución oral de captopril de 2 mg/mL.

<i>Ingrediente</i>	<i>Masa o volumen teórico</i>	<i>Masa o volumen experimental</i>
Captopril	0.02 g	0.0208 g
Ciclodextrina	0.089 g	0.0898 g
Conservador	10 mL	10 mL
Antioxidante	0.08 g	0.0796 g
Edulcorante	0.1 g	0.1013 g
Agua	Cbp 100 mL	Cbp 25 mL

**Tabla 2.6** Propuesta de la formulación de una solución oral de captopril de 0.2 mg/mL.

Como parte de la fabricación de las soluciones, éstas se filtraron con membranas Millex®-GS de tamaño de poro de 0.22  $\mu\text{m}$  en condiciones asépticas en campana de flujo laminar y después se acondicionaron en frascos gotero de vidrio color ámbar estériles. (Ver Tabla 2.7 y 2.8).

<i>Parámetro</i>	<i>Especificación</i>
<i>Apariencia</i>	Solución homogénea, incolora, libre de partículas extrañas.
<i>pH</i>	Menor de 4.
<i>Densidad relativa</i>	1.025 - 1.035 g/mL
<i>Índice de refracción</i>	1.340 - 1.350

**Tabla 2.7** Especificaciones de una solución oral de captopril de 2 mg/mL.

<i>Parámetro</i>	<i>Especificación</i>
<i>Apariencia</i>	Solución homogénea, incolora, libre de partículas extrañas.
<i>pH</i>	Menor de 4.
<i>Densidad relativa</i>	1.020 - 1.035 g/mL
<i>Índice de refracción</i>	1.340 - 1.350

**Tabla 2.8** Especificaciones de una solución oral de captopril de 0.2 mg/mL.

## 2.5. Prueba de estabilidad.

Las formulaciones que cumplieron con las especificaciones y fueron seleccionadas como adecuadas, se expusieron de forma alternada, a temperaturas de 5°C y 40°C por 40 días.

Se evaluó la calidad del producto al inicio, a la mitad y al final del estudio. Se determinó: pH, índice de refracción, densidad relativa y un barrido de longitudes de onda en el espectrofotómetro *Genesys 105 UV-VIS*, con la finalidad de identificar algún cambio.

# RESULTADOS Y ANÁLISIS



**3**



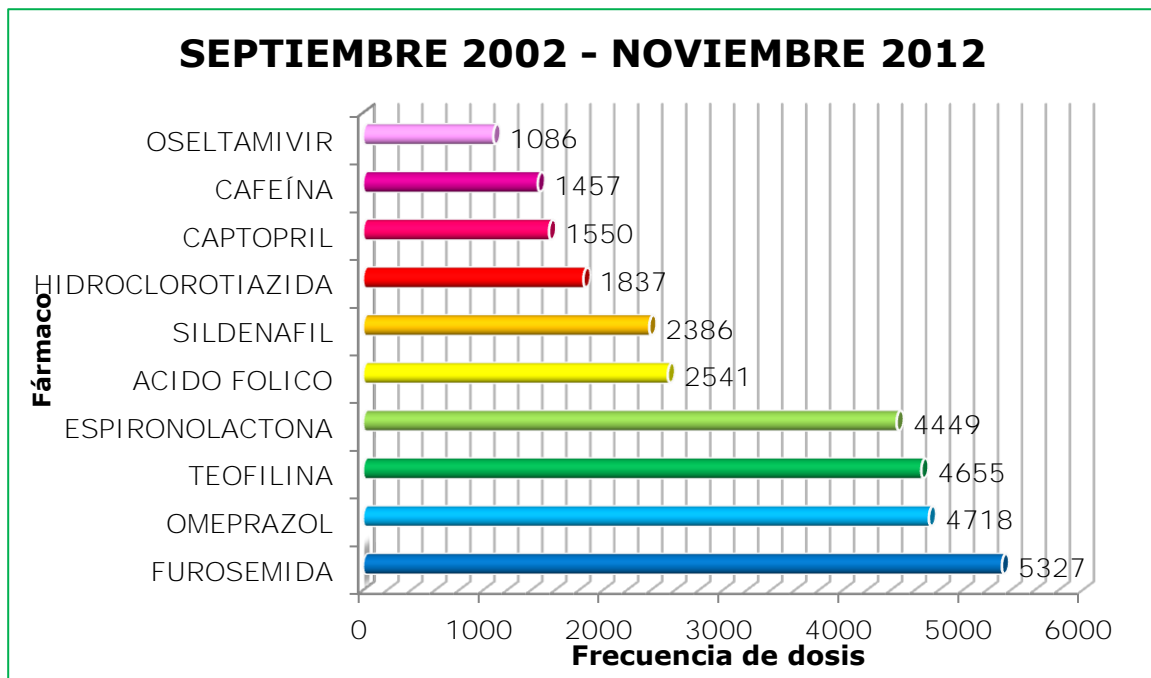
# 3. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

## 3.1. Identificación de la necesidad de desarrollo de formulaciones pediátricas.

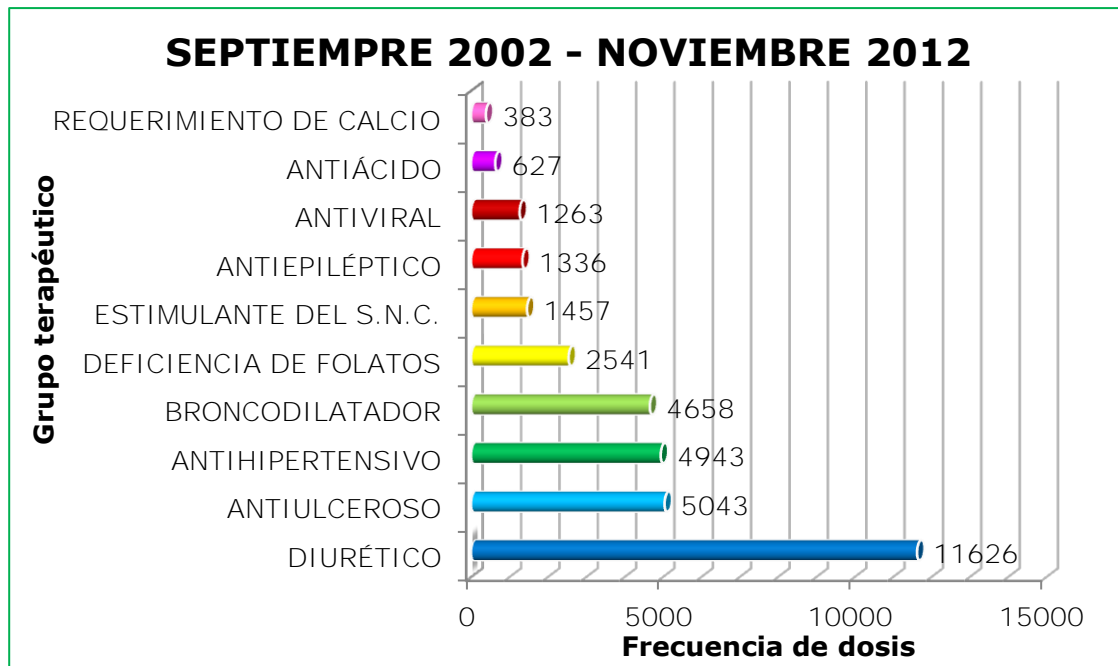
Se transfirieron los registros de las bitácoras con la preparación de Dosis Unitarias del servicio de Farmacia a una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2007 y se validó la información. La información corresponde a un periodo que va de septiembre de 2002 hasta noviembre de 2012. Con esta información se determinó la frecuencia del consumo de los medicamentos prescritos y las dosis a las que fueron administradas. Se puede observar que a lo largo de este periodo de estudio, los diez fármacos con mayor cantidad de dosificaciones preparadas fueron: furosemida (5327 dosis), omeprazol (4718 dosis), teofilina (4655 dosis), espironolactona (4449 dosis), ácido fólico (2541 dosis), sildenafil (2386 dosis), hidroclorotiazida (1837 dosis), captopril (1550 dosis), cafeína (1457 dosis) y oseltamivir (1086 dosis). Ver Gráfica 3.1.

Por otro lado, los diez principales grupos terapéuticos con más número de dosis fueron: diuréticos (11626 dosis), antiulcerosos (5043 dosis), antihipertensivos (4943 dosis), broncodilatadores (4658 dosis), deficiencia de folatos (2541 dosis), estimulante del Sistema Nervioso Central (1457 dosis), antiepilépticos (1336 dosis), antivirales (1263 dosis), antiácidos (627 dosis) y requerimiento de calcio (383 dosis). Ver Gráfica 3.2

Con esta información se hace evidente la necesidad del desarrollo de una formulación pediátrica con captopril.



**Gráfica 3.1** Relación de los 10 primeros fármacos con mayor número de dosis administradas durante septiembre de 2002 a noviembre de 2012.

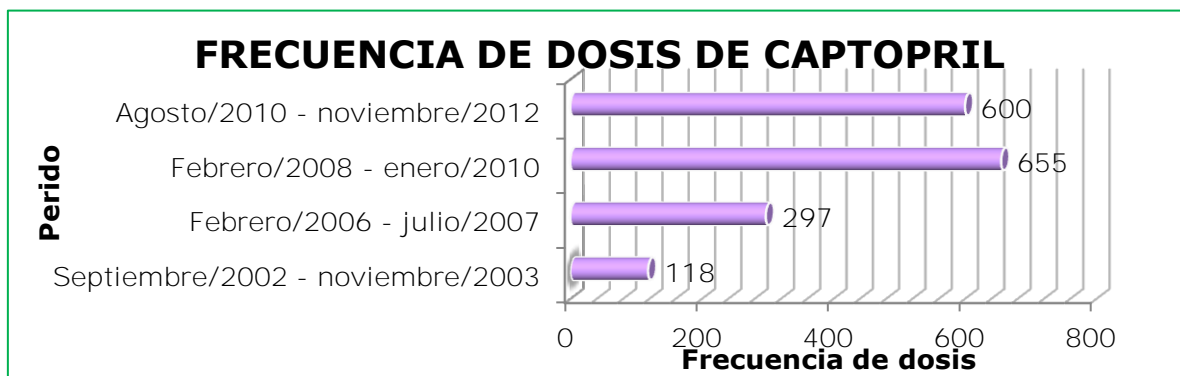


**Gráfica 3.2** Relación de los 10 primeros grupos terapéuticos con mayor número de dosis administradas durante septiembre de 2002 a noviembre de 2012.

Una vez capturada la información en la hoja de datos se determinaron cuáles eran los fármacos que se prepararon en mayor número de dosis en un Hospital Privado de Tercer Nivel de Atención en el área de hospitalización de pediatría (ver Tabla 3.1). De acuerdo a la Tabla 3.1 y Gráfica 3.3 se puede observar cómo el captopril fue aumentando hasta encontrarse entre los 10 primeros fármacos más consumidos. Cabe señalar que el captopril es empleado como tratamiento de primera elección para la hipertensión y/o enfermedades coronarias congénitas en niños, y de esta forma, es un buen aspirante para el desarrollo de una formulación oral pediátrica, debido a que en el mercado nacional no se cuenta con ninguna forma farmacéutica diseñada especialmente para esta población.

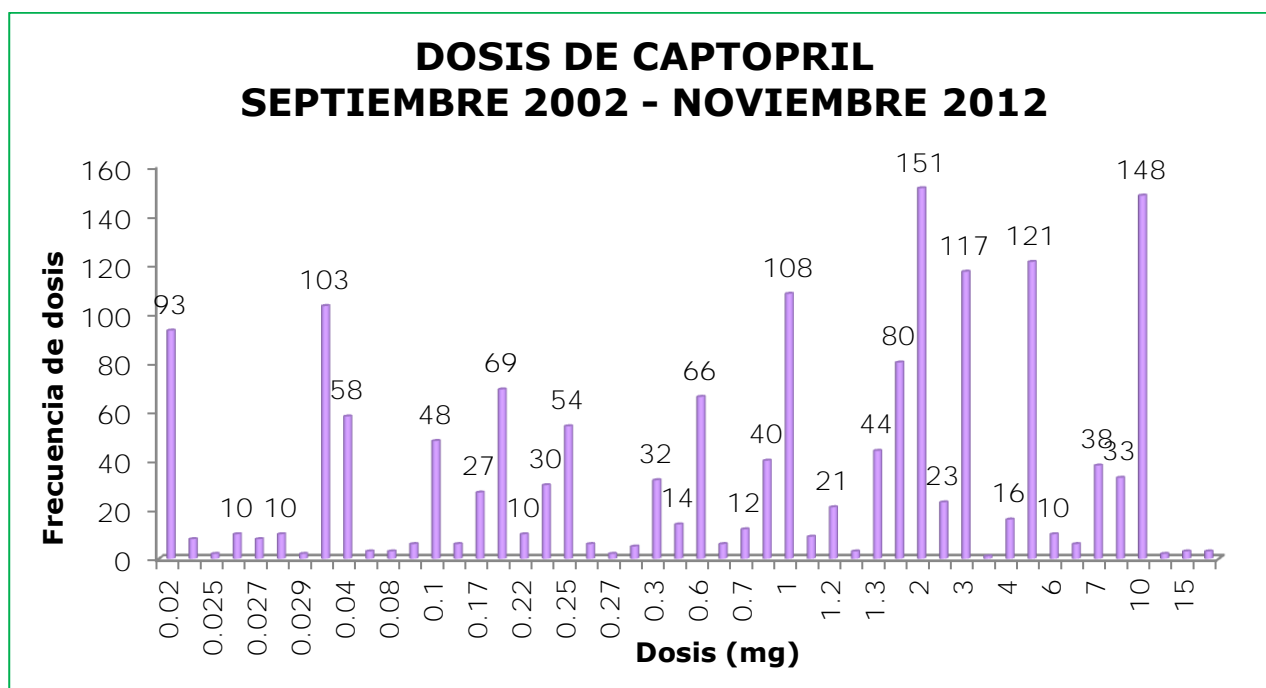
<i>FÁRMACO</i>	<i>NÚMERO DE DOSIS</i>
Furosemida	5327
Omeprazol	4718
Teofilina	4655
Espironolactona	4449
Ácido Fólico	2541
Sildenafil	2386
Hidroclorotiazida	1837
<b>CAPTOPRIL</b>	<b>1550</b>
Cafeína	1457
Oseltamivir	1086

**Tabla 3.1** Relación de los 10 primeros fármacos con mayor número de dosis prescritas durante septiembre de 2002 a noviembre de 2012.



**Gráfica 3.3** Frecuencia de dosis administradas de captopril durante los cuatro periodos de estudio.

Una vez determinada la necesidad del desarrollo de la formulación, se hizo un análisis entre las dosis empleadas y la frecuencia con la que éstas se suministraron. En la Gráfica 3.4 se observa que hay una gran incidencia en la preparación de dosis en el intervalo de 1 a 10 mg. De acuerdo a lo anterior, se propone una solución con concentración de 2 mg/mL para que abarque el rango antes mencionado. Pero cabe destacar que también hay dosis muy pequeñas, que será difícil dosificar con la concentración anterior, por lo que se decide desarrollar otra solución con una concentración de 0.2 mg/mL. Las variaciones en la dosis del fármaco en solución permitirán la dosificación del medicamento en concentraciones menores a 0.2 mg y mayores a 2 mg para los pacientes pediátricos.



**Gráfica 3.4** Frecuencia de dosificaciones de captopril realizadas durante septiembre de 2002 a noviembre de 2012.

## 3.2 Estudios de preformulación.

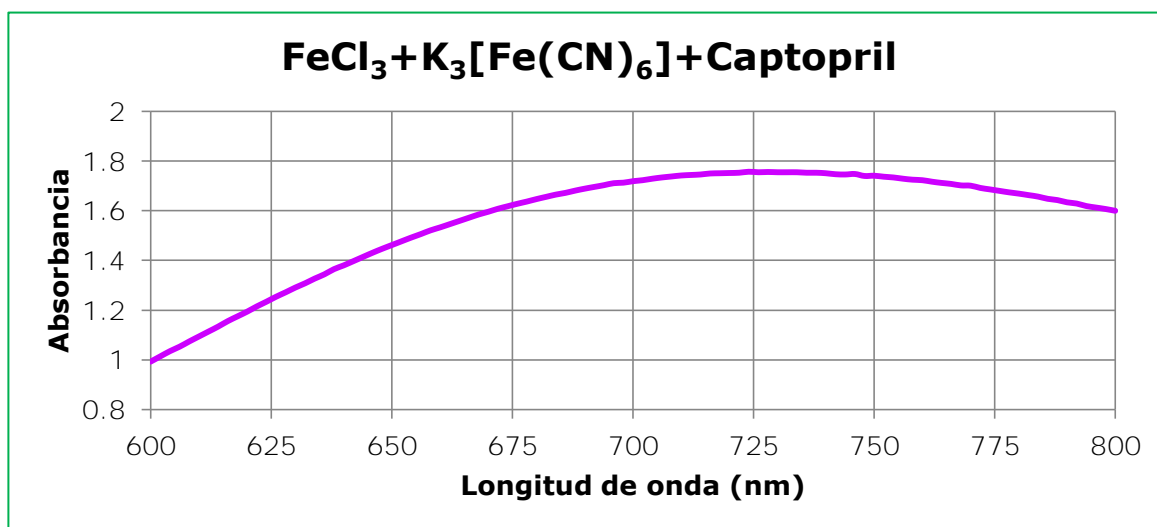
### 3.2.1. Descripción del Principio Activo.

Se observó un polvo cristalino blanco, con un olor característico y de sabor amargo. Estas características organolépticas corresponden a las establecidas en la monografía de este principio activo como materia prima en la FEUM 10<sup>a</sup> edición.

### 3.2.2. Identificación del Principio Activo.

En el barrido de longitudes de onda, se observó un pico de absorbancia máxima en 724 nm, que corresponde a la reducción de Fe(III) a Fe(II) y la oxidación de captopril a captopril disulfuro; además de notar un cambio de color de la solución. La longitud de onda máxima obtenida experimentalmente corresponde a la que indica la literatura.<sup>23</sup>

Cabe señalar que no se observa la presencia de otros picos en el espectro, lo que nos indicaría la presencia de productos de degradación.



**Gráfica 3.5** Prueba de identificación del captopril por reducción de Fe (III).

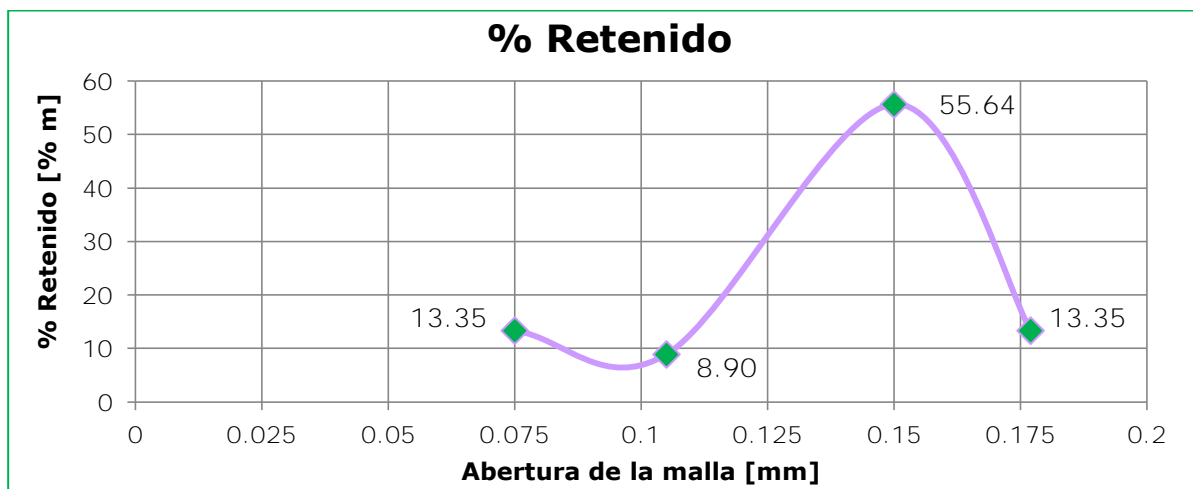
### 3.2.3. *Temperatura de fusión.*

La muestra se fundió a los 104°C. Este valor corresponde al intervalo de fusión descrito en la monografía del captopril de la FEUM 10ª edición, además esto nos indica que el fármaco no se encuentra contaminado con impurezas.

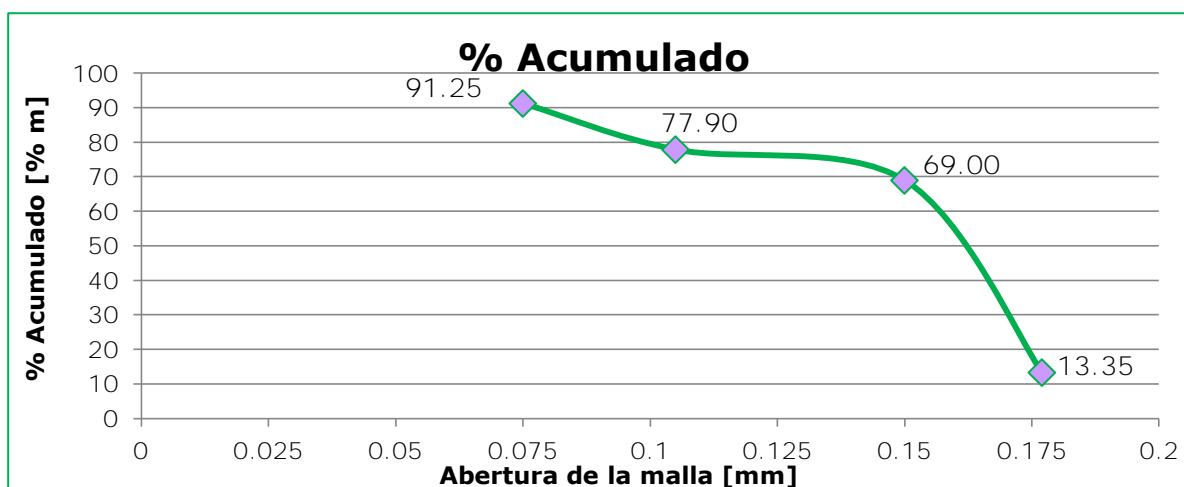
Con los resultados anteriores, se pudo identificar al fármaco y se encuentra dentro de especificaciones farmacopéicas.

### 3.2.4. *Tamaño de partícula.*

En la Gráfica 3.6 destaca que en la malla 100 (con abertura 0.150 mm) se retiene 55.64% de la muestra, mientras que en los resultados observados en la Gráfica 3.7, muestran que aproximadamente el 80% de la muestra se ha acumulado en la malla 150 (abertura 0.105 mm), constituida principalmente por polvos finos. Esta característica favorecerá el desarrollo de la formulación deseada, debido a que el tamaño de partícula es pequeño, es decir, hay mayor superficie de contacto y esto facilitará la disolución.



**Gráfica 3.6** Estimación de % retenido para la determinación de tamaño de partícula.



**Gráfica 3.7** Estimación de % acumulado para la determinación de tamaño de partícula.

### 3.2.5. Solubilidad del Principio Activo.

<i>Disolvente</i>	<i>Proporción (fármaco:disolvente)</i>	<i>Disolución</i>
Agua	1:5	+++++
Glicerina	1:7	+++++
Agua-glicerina	1:15	++++
Propilenglicol	1:15	++++
Agua-propilenglicol	1:15	++++
Agua-Tween 20	1:15	++++
Agua-Tween 60	1:10	No se homogenizó el medio.
Agua-Tween 80	1:10	No se homogenizó el medio.

Muy poco soluble +      Poco soluble ++      Ligeramente soluble +++      Soluble ++++      Fácilmente soluble +++++      Muy soluble ++++++      Casi insoluble --

**Tabla 3.2** Resultados obtenidos de la prueba de solubilidad del Principio Activo.

Se hicieron las pruebas de solubilidad para establecer el tipo y proporción de los disolventes que constituyen el vehículo y los demás excipientes que se emplearon en la formulación. Se consideró como primera opción el agua debido a que este fármaco es fácilmente soluble en este disolvente, además

que al encontrarse disuelto aumenta su biodisponibilidad y la facilidad de tener una administración exacta.

De acuerdo a la Tabla 3.2, se observó que con agua, este fármaco es fácilmente soluble al igual que con glicerina, mientras que con propilenglicol y mezclas de propilenglicol-agua, glicerina-agua y Tween 20-agua fueron solubles. Sólo hubo problemas con los tensoactivos Tween 60 y Tween 80, debido a que el medio no se homogeneizó.

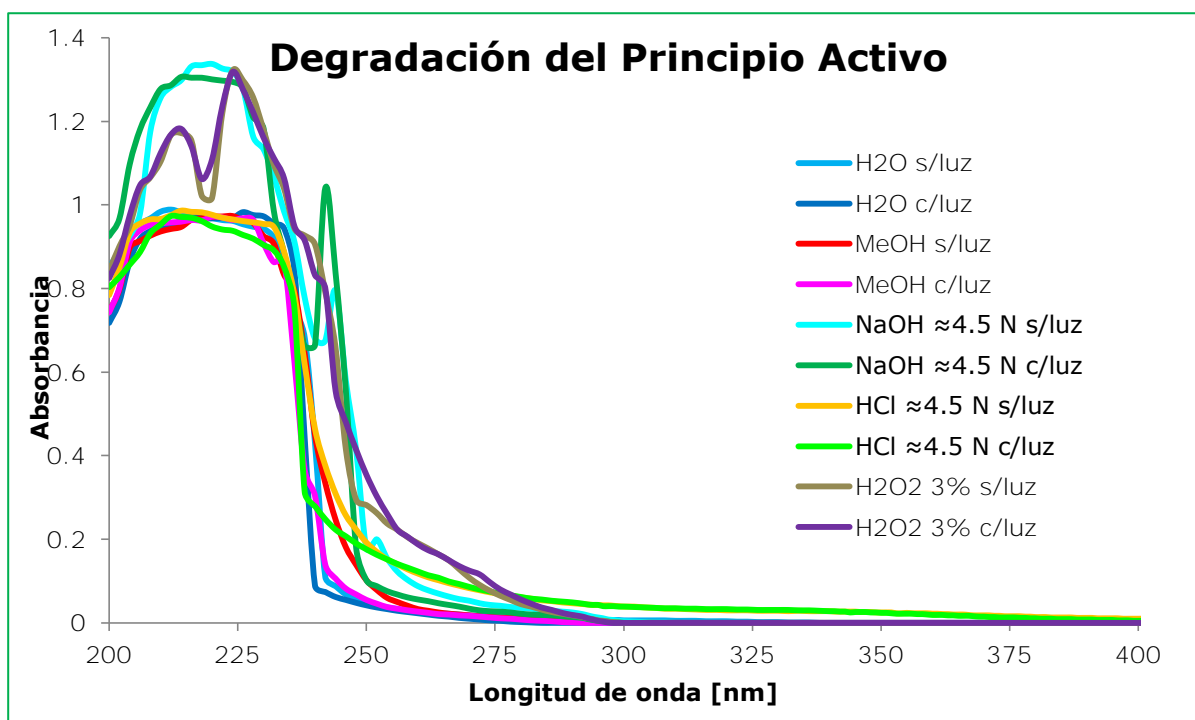
Cabe señalar que se evitó el uso del propilenglicol debido a su toxicidad en niños, por lo tanto, en la propuesta de formulación se utilizó otro conservador.

### **3.2.6. Degradación del Principio Activo.**

Con los resultados obtenidos (ver Gráfica 3.8) se determinó que el captopril es estable en los siguientes medios: agua, metanol y ácido. En el espectro de UV, la presencia de luz no afecta en la estabilidad.

En medios básicos (NaOH 4.5 N) y oxidantes ( $H_2O_2$  3%), se observan varios picos, esto puede deberse a que el captopril sufrió cambios en su estructura, debido a una oxidación del fármaco formando captopril disulfuro, además de la presencia de otros compuestos de degradación. Basados en los resultados obtenidos en el medio oxidante, se consideró agregar un antioxidante a la formulación, además de la formación de un complejo de inclusión con ciclodextrinas, con la finalidad de que se prevenga la degradación del fármaco.





**Gráfica 3.8** Barrido de longitudes de onda de la prueba de degradación del Principio Activo.

El efecto que tiene la presencia o ausencia de luz no es significativo o evidente, ya que en la mayoría de las muestras ambas condiciones presentaron absorbancias semejantes, únicamente en un caso se notó un ligero cambio, éste fue cuando la muestra se almacenó en un medio básico, donde posiblemente haya un efecto degradante correspondiendo a los resultados anteriormente descritos.

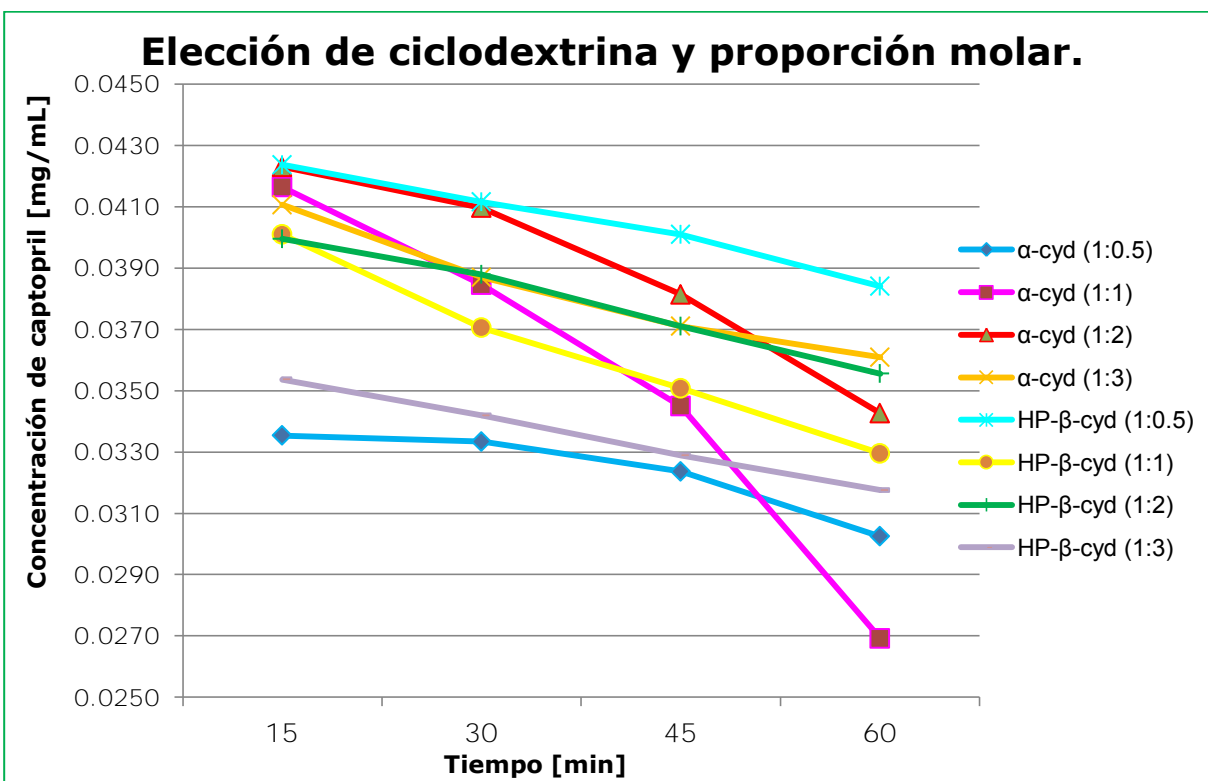
Por lo tanto, para evitar posibles degradaciones, se propuso que la formulación esté acondicionada en un frasco de vidrio color ámbar.

Por otro lado, en medio ácido, al igual que disuelto en metanol, el principio activo fue estable, ya que se observaron absorbancias similares a la muestra que estaba en agua, por lo que podemos suponer que no hay cambios en la estructura ni formación de productos de degradación. Puesto

que en medio ácido el captopril es estable, esta característica y condiciones se tomaron en cuenta para el desarrollo de la nueva formulación.<sup>27</sup>

### 3.3 Desarrollo de la formulación

#### 3.3.1. Elección de ciclodextrina y determinación de la proporción molar.



*α-cyd*= complejo de inclusión captopril-*α*-ciclodextrina, *HP-β-cyd*=complejo de inclusión captopril-*HP-β*-ciclodextrina, 1:n= proporción molar captopril:ciclodextrina.

**Gráfica 3.9** Resultados obtenidos de la prueba de elección de ciclodextrina y proporción molar.

En la Gráfica 3.9 se observa cómo la concentración de captopril libre fue disminuyendo conforme fue pasando el tiempo, esto quiere decir que mayor cantidad captopril se fue incluyendo en las ciclodextrinas.

<i>Proporción molar Captopril: ciclodextrina</i>	<i>Captopril libre</i>		
	<i>Concentración inicial (mg/mL)</i>	<i>Concentración final (mg/mL)</i>	<i>%</i>
<i>α-ciclodextrina</i>			
1:0.5	1.614	0.0303	1.877
1:1	1.606	0.0269	1.675
1:2	1.584	0.0343	2.165
1:3	1.61	0.0361	2.242
<i>HP-β- ciclodextrina</i>			
1:0.5	1.612	0.0384	2.382
1:1	1.576	0.0330	2.094
1:2	1.594	0.0356	2.233
1:3	1.602	0.0318	1.985

**Tabla 3.3** Resultados obtenidos de la prueba de elección de ciclodextrina y proporción molar.

En la Tabla 3.3 se muestran las concentraciones iniciales y finales de captopril libre en cada una de las soluciones con las que se formó el complejo de inclusión con las dos ciclodextrinas empleadas ( $\alpha$ -ciclodextrina y HP- $\beta$ -ciclodextrina) en las diferentes proporciones molares. Como se observa, en todas las soluciones sí hubo una formación de complejo de inclusión porque las concentraciones finales de captopril libre son menores a las iniciales. Usando  $\alpha$ -ciclodextrina, la proporción molar en la que el fármaco se incluye más fue 1:1, mientras que 1:3 (captopril:ciclodextrina) fue la proporción en la que hubo mayor cantidad de captopril libre al final de la prueba. Por otro lado, con HP- $\beta$ -ciclodextrina, el captopril fue más estable a la proporción 1:3 y menos en la razón 1:0.5.

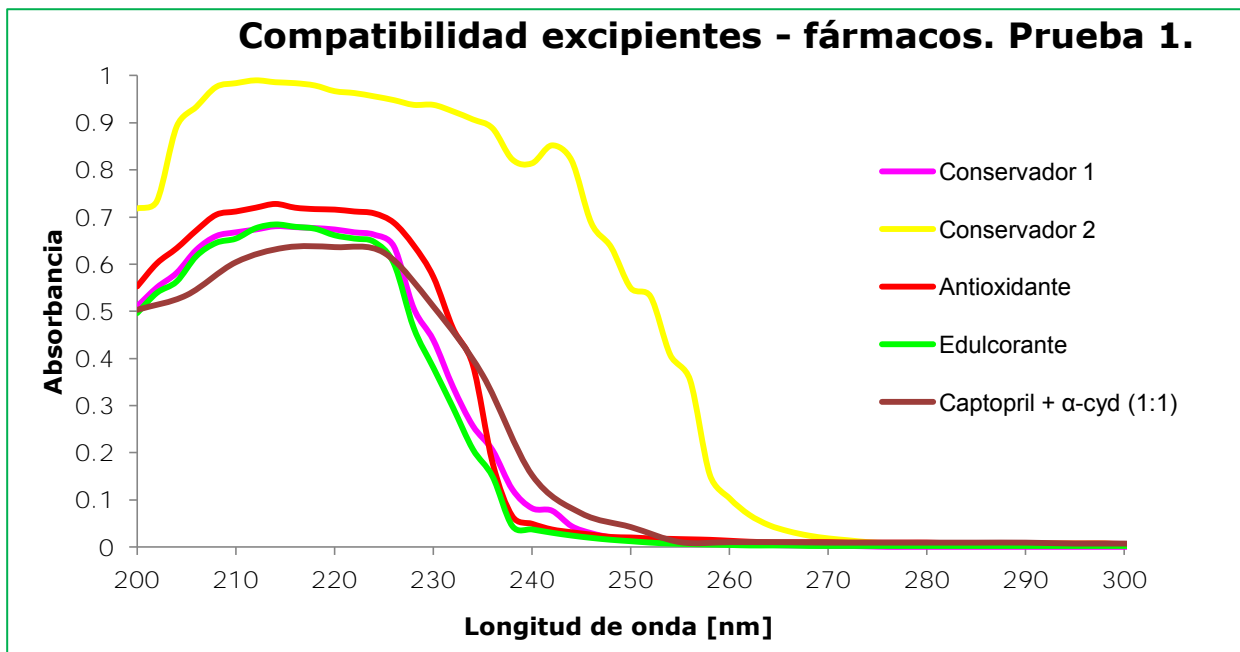
Con los resultados obtenidos, se eligió la  $\alpha$ -ciclodextrina a una proporción 1:1, ya que fue la solución que tuvo menor concentración de captopril libre al final, es decir, hay mayor cantidad de captopril en el complejo de inclusión y por lo tanto, hay mayor cantidad de fármaco protegido a degradarse por oxidación.

Para la elección de ciclodextrina, también se tomó en cuenta que, con la  $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ -cyd) el grupo tiol está integrado en la cavidad de ésta, por lo que disminuirá el proceso oxidativo que tiene el captopril al estar en solución acuosa; mientras que para el caso de la HP- $\beta$ -ciclodextrina (HP- $\beta$ -cyd) toda la molécula del fármaco se encuentra incluida, pero es posible que el grupo tiol esté expuesto lo que favorece su oxidación, además que la constante estabilidad determinada para este complejo es pequeña.<sup>26</sup>

### 3.3.2. *Compatibilidad excipientes - fármaco.*

#### ▪ Prueba 1:

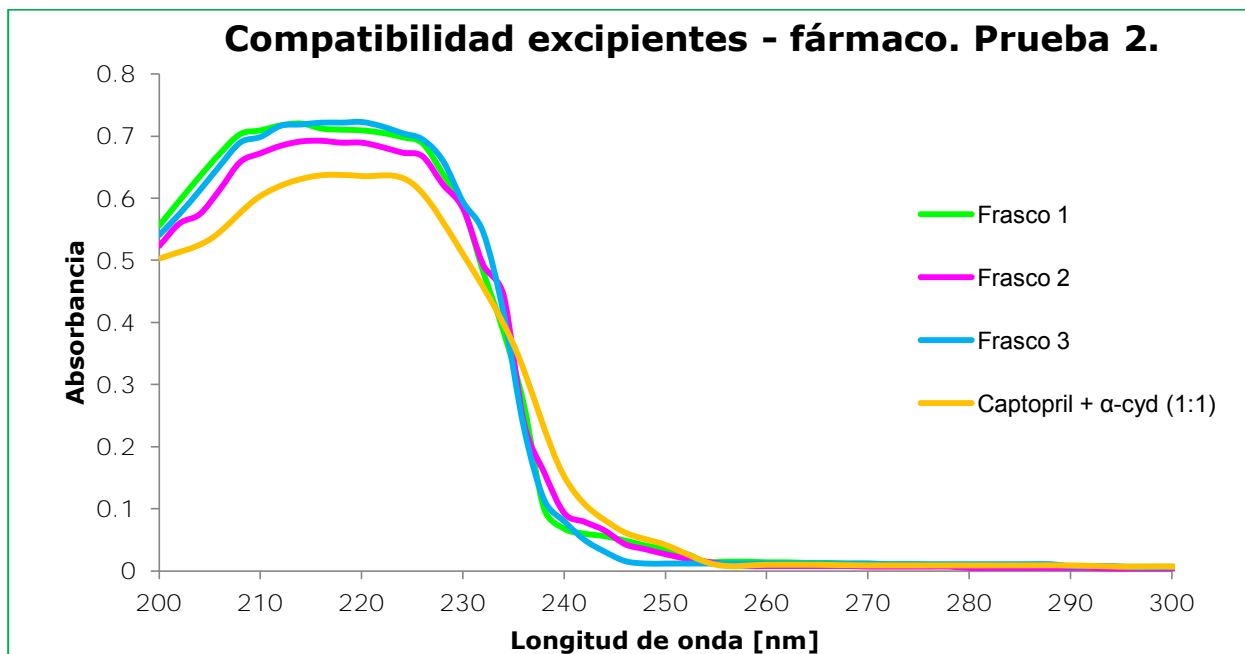
De acuerdo a la Gráfica 3.10, los espectros de absorción obtenidos de las soluciones preparadas con el complejo de inclusión y con cada uno de los posibles excipientes de la formulación (conservador 1, antioxidante y edulcorante), son muy semejantes indicando que no hay interacciones con la ciclodextrina que indiquen el desplazamiento del fármaco. Sin embargo, para la combinación con el conservador 2, se observan el desplazamiento de la curva, indicando que probablemente hay una interacción con el complejo de inclusión captopril- $\alpha$ -ciclodextrina y por lo tanto, se descartó su uso en la formulación.



*Captopril +  $\alpha$ -cyd (1:1)*=complejo de inclusión  $\alpha$ -ciclodextrina-captopril, a una proporción molar 1:1.

**Gráfica 3.10** Barrido de longitudes de onda de la Prueba 1 de compatibilidad entre excipientes y complejo de inclusión ( $\alpha$ -ciclodextrina:captopril).

▪ Prueba 2:



*Captopril +  $\alpha$ -cyd (1:1)*=complejo de inclusión  $\alpha$ -ciclodextrina-captopril, a una proporción molar 1:1.

**Gráfica 3.11** Barrido de longitudes de onda obtenido de la Prueba 2 de compatibilidad entre excipientes y complejo de inclusión ( $\alpha$ -ciclodextrina:captopril).

Como podemos observar en las curvas obtenidas de la Gráfica 3.11, las mezclas de excipientes no presentaron interacción entre éstos, debido a que son semejantes. Cualquier cambio en el espectro de absorción nos hubiera señalado una posible interacción entre los excipientes y el complejo de inclusión captopril- $\alpha$ -ciclodextrina.

De acuerdo a los resultados obtenidos durante estas pruebas, se planteó la necesidad de incorporar a la formulación un antioxidante, usar un conservador y por las propiedades organolépticas del fármaco que posee un sabor amargo debe adicionarse un edulcorante para favorecer la aceptación por parte del paciente pediátrico.

Después de realizar varias formulaciones, se eligieron las que no tuvieron cambios físicos y/o químicos significativos.

### 3.4. Prueba de estabilidad.

Se hicieron las determinaciones en ambas formulaciones, obteniendo valores semejantes al inicio, mitad y fin de la prueba.

<i>Parámetro</i>	<i>Resultado</i>		
	<i>Día 1</i>	<i>Día 20</i>	<i>Día 40</i>
<i>Apariencia</i>	Solución homogénea, incolora, libre de partículas extrañas.	Solución homogénea, incolora, libre de partículas extrañas.	Solución homogénea, incolora, libre de partículas extrañas.
<i>pH</i>	3	3	3
<i>Densidad relativa</i>	1.0280 g/mL	N/D	1.0309 g/mL
<i>Índice de refracción</i>	N/D	1.347095	1.347100

**Tabla 3.4** Resultados obtenidos de la formulación de una solución oral de captopril de 2 mg/mL.

<i>Parámetro</i>	<i>Resultado</i>		
	<i>Día 1</i>	<i>Día 20</i>	<i>Día 40</i>
<i>Apariencia</i>	Solución homogénea, incolora, libre de partículas extrañas.	Solución homogénea, incolora, libre de partículas extrañas.	Solución homogénea, incolora, libre de partículas extrañas.
<i>pH</i>	3	3	3
<i>Densidad relativa</i>	1.0232 g/mL	N/D	1.0247 g/mL
<i>Índice de refracción</i>	N/D	1.345085	1.345085

**Tabla 3.5** Resultados obtenidos de la formulación de una solución oral de captopril de 0.2 mg/mL.

Como se observa en la Tabla 3.4 y 3.5, no hay cambios significativos en la densidad relativa ni en el índice de refracción de las dos formulaciones, esto puede deberse a que todos los excipientes de la formulación son compatibles y no forman interacciones entre éstos o algún cambio con el fármaco.

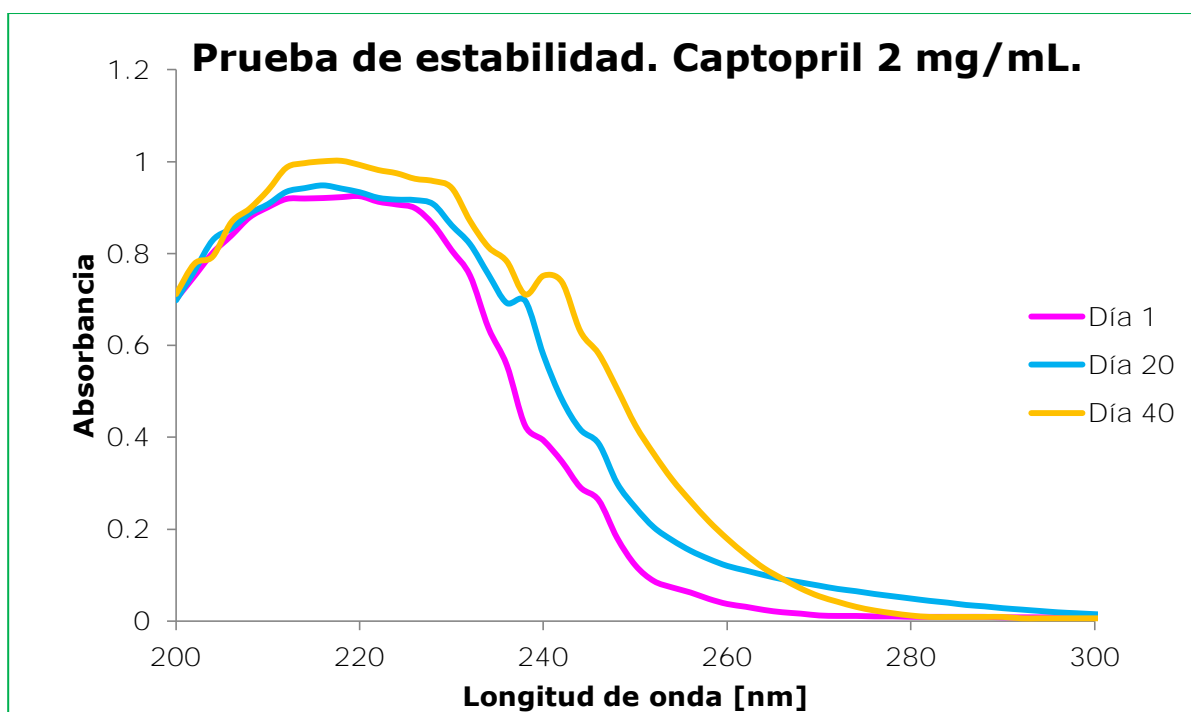
Además, el pH se mantuvo constante durante todo el periodo de estudio, lo que permitió que la solución se mantuviera estable y, por lo tanto, el captopril no es degradado.

No se observa cambio alguno en las propiedades organolépticas de: apariencia, color y olor. Como se señaló anteriormente, la filtración de la solución se realizó en condiciones asépticas y el acondicionamiento de la solución en frascos de vidrio color ámbar con gotero, impidió la contaminación microbiológica.

Se realizaron barridos de longitudes de onda (ver Gráfica 3.13 y 3.14) al inicio, a los 20 y 40 días, y las absorbancias obtenidas durante el periodo de

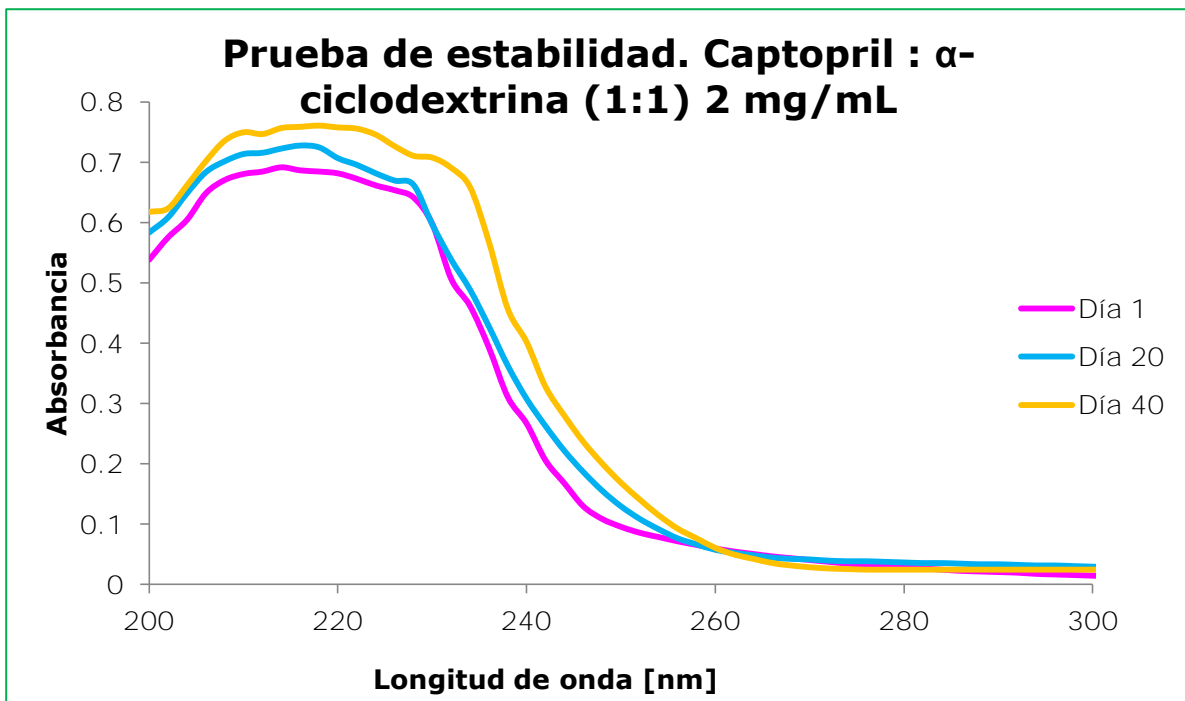
estudio son muy semejantes, lo que indica que no hubo cambios en la formulación.

Cualquier cambio en el perfil de absorción del fármaco, así como los desplazamientos o aparición de otros picos indicarían incompatibilidades entre los componentes de la formulación y degradación del principio activo (ver Gráfica 3.12).

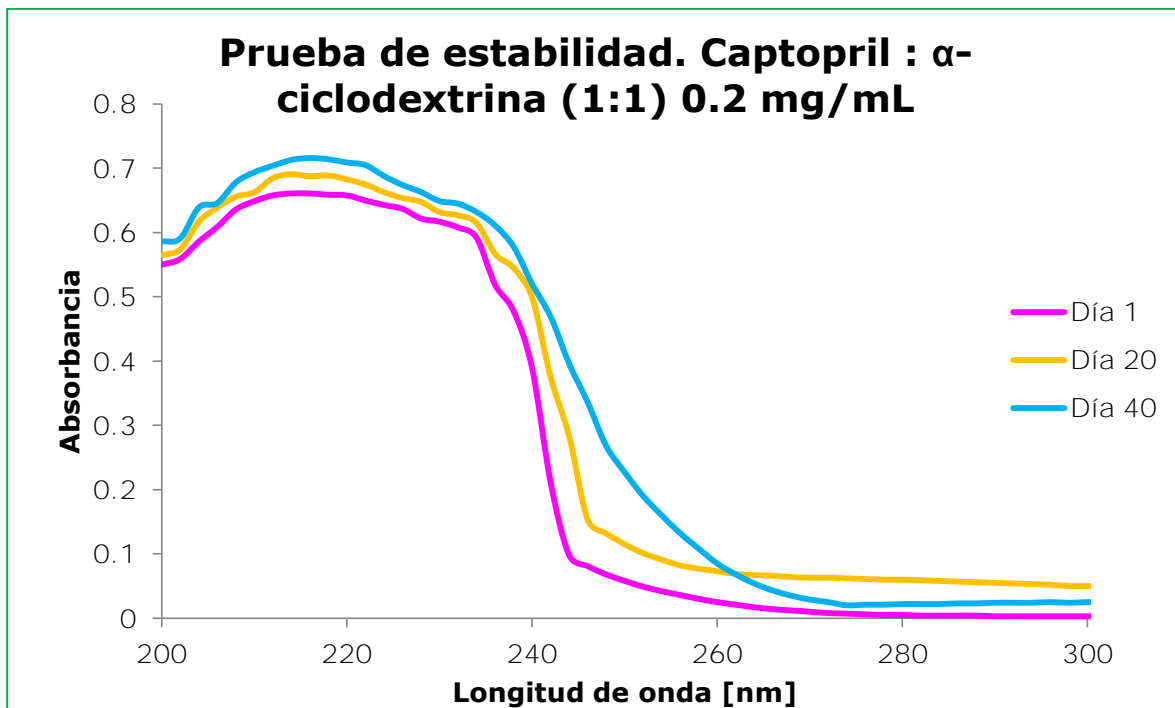


**Gráfica 3.12** Barrido de longitudes de onda de la prueba de estabilidad de una solución oral de captopril de 2 mg/mL.



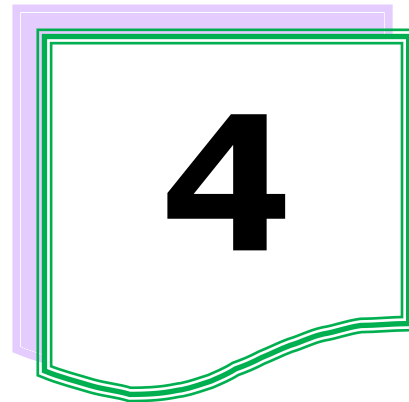


**Gráfica 3.13** Barrido de longitudes de onda de la prueba de estabilidad de una solución oral de captopril:  $\alpha$ -ciclodextrina (1:1) de 2 mg/mL.



**Gráfica 3.14** Barrido de longitudes de onda de la prueba de estabilidad de una solución oral de captopril:  $\alpha$ -ciclodextrina (1:1) de 0.2 mg/mL.

# CONCLUSIONES



## 4. CONCLUSIONES.

Con el estudio de utilización de medicamentos dosificados en un Hospital Privado de Tercer Nivel de Atención, se pudo demostrar la necesidad de desarrollar formulaciones adecuadas para la población pediátrica, y de esta forma evitar el fraccionamiento de medicamentos que puede derivar en una inexactitud de la dosificación.

Se comprobó que el captopril se encuentra entre los 10 principales fármacos empleados en este Hospital, preparados a partir de una presentación para adultos, observando que el intervalo en el que se dosifica es amplio, pero se puede dividir en dos concentraciones principalmente (0.2 y 2 mg debido a la necesidad detectada), con la finalidad de cubrir la amplia gama de dosis de este fármaco.

Se investigó en la literatura las características del captopril, entre las que se conoció que este fármaco es poco estable en una solución acuosa y con los estudios de preformulación realizados se determinó que el fármaco se degrada en medios básicos y oxidativos.

Al realizar el desarrollo de la formulación, se buscó aumentar la estabilidad agregando un agente antioxidante, proporcionar un medio ácido y proteger a la molécula de la oxidación a través de la formación de un complejo de inclusión con ciclodextrinas.

Tomando como referencia lo reportado en la literatura, se estableció que las mejores ciclodextrinas para formar un complejo de inclusión con el captopril eran  $\alpha$ -ciclodextrina y HP- $\beta$ -ciclodextrina. Se realizaron los experimentos

necesarios para evaluar el comportamiento del fármaco con estas ciclodextrinas, y se obtuvo que la ciclodextrina que presentó mejores resultados fue  $\alpha$ -ciclodextrina en una proporción molar 1:1.

También se llevaron a cabo las pruebas para identificar interacción de los excipientes con el complejo de inclusión formado, observando que ninguno de ellos causó algún cambio en la formulación de la solución oral de captopril.

Por lo tanto, se logró desarrollar un medicamento en presentación de solución oral de captopril para pacientes pediátricos, pero falta realizar más estudios que permitan determinar la seguridad y efectividad en el tratamiento con la nueva formulación.

# REFERENCIAS

# REFERENCIAS.

1. Tuleu C. Paediatric formulations in practice. En: Costello I, Long PF, Wong IK, Tuleu C, Yeung V, Editores. Paediatric Drug Handling. Gran Bretaña: Pharmaceutical Pres; 2007. p. 43-74.
2. Zajicek An, Fossler MJ, Barrett JS, Worthington JH, Ternik R, Charkoftaki G, et al. A report from the pediatric formulations task force: perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms. APPS J [Internet]. 2013 [citado abril 2015];15(4):1072-1081. Disponible en: [http://bpca.nichd.nih.gov/resources/publications/Documents/Report\\_Ped\\_Formulations\\_Task\\_Force.pdf](http://bpca.nichd.nih.gov/resources/publications/Documents/Report_Ped_Formulations_Task_Force.pdf)
3. Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice. 4a ed. Estados Unidos de América: Walters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
4. Monedero MCP, Ramos AC, Herrera JC. Formas Farmacéuticas Pediátricas. Productos Sanitarios de Uso en Pediatría. En: Herrera JC, Montero JCT, editores. Atención Farmacéutica en Pediatría. España: S. A. Elsevier España; 2007. p. 85-99.
5. Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2010. México: Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud; Dirección General de Epidemiología. 2012 [consultado abril 2015]. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx>

6. Sistema Vascular. En: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. RANG y DALE Farmacología. Barcelona: Elsevier España; 2008. p. 298-320.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10a edición. México: Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2013.
8. Kadin H. Captopril. En: Florey K, editor. Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 11. Nueva Jersey: Academic Press, Inc; 1982. p. 79-131.
9. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. 20a. Estados Unidos: Lexicomp; 2013. Captopril; p. 332-336.
10. McNally GP, Railkar AM. Formulation, Chemistry and Manufacturing Controls. En: Mulberg AE, Murphy D, Dunne J, Mathis LL, editores. Pediatric Drug Development: Concepts and Applications. Nueva Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2013. p. 565-575.
11. Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) [Internet]. Suiza: Organización Mundial de la Salud; c2010 [actualizado 2015; citado abril 2015]. Disponible en: <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx#>
12. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Estados Unidos: U. S. Department of Health & Human Services; c2011 [actualizado abril 2015; citado abril 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/>
13. Villagrán JA, Huayamave BC, Lara GJ, Maluk SO. Stevia: Producción y Procesamiento de un Endulzante Alternativo [Artículo de Tesis]. Ecuador: Escuela Superior Politécnica del Litoral. Facultad de Economía y Negocios;

2009. Disponible en:  
<http://www.dspace.espol.edu.ec/handle/123456789/5208>
14. Durán AS, Rodríguez NMP, Cordón AK, Record CJ. *Stevia rebaudiana*), edulcorante natural y no calórico. Rev Chil Nutr [Internet]. 2012 [citado abril 2015];39(4):203-206. Disponible en:  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182012000400015](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182012000400015)
15. Lemus MR, Vega GA, Zura BL, Ah HK. *Stevia rebaudiana* Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. Food Quem [Internet]. 2012 [citado abril 2015];132(3):1121-1132. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814611017559>
16. Gasmalla MAA, Yang R, Hua X. *Stevia rebaudiana Bertoni*: An alternative Sugar Replacer and Its Application in Food Industry. Food Eng Rev [Internet]. 2014 [citado abril 2015];6(4):150-162. Disponible en:  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12393-014-9080-0>
17. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6a ed. Estados Unidos de América: Pharmaceutical Press, American Pharmacists Association; 2009.
18. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3a ed. Nueva York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007.
19. Stella VJ, He Q. Cyclodextrins. Toxicol Pathol [Internet]. 2008 [citado abril 2015];36(1):30-42. Disponible en:  
[tpx.sagepub.com/content/36/1/30.full](http://tpx.sagepub.com/content/36/1/30.full)



20. Valle EMM del. Cyclodextrins and their uses: a review. Proc Bio [Internet]. 2004 [citado abril 2015];39(9):1033-1046. Disponible en: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032959203002589](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032959203002589)
21. Rasheed A, Kumar CKA, Sravanthi VVNSS. Cyclodextrins as Drug Carrier Molecule: A Review. Sci Pharm [Internet]. 2008 [citado abril 2015];76:567-598. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3797/scipharm.0808-05>
22. Stella VJ, Rao VM, Zannou EA, Zia V. Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes. Adv Drug Deliv Rev [Internet]. 1999 [citado abril 2015];36(1):3-16. Disponible en: [www.sciencedirect.com/scienci/article/pii/S0169409X98000520](http://www.sciencedirect.com/scienci/article/pii/S0169409X98000520)
23. Rahman N, Anwar N, Kashif M, Hoda N. A sensitive kinetic spectrophotometric method for the determination of captopril in bulk and dosage forms. Acta Pharm [Internet]. 2006 [citado abril 2015];56(3):347-357. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19831283>
24. Handbook of Extemporaneous Preparation: A Guide to Pharmaceutical Compounding. Reino Unido: Pharmaceutical Press, Journal of Pharmacy Technology; 2010.
25. Pramar Y, Das Gupta V, Bethea C. Stability of captopril in some aqueous systems. J Clin Pharm Ther [Internet]. 1992 [citado abril 2015];17(3):185-189. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1639881>
26. Ikeda Y, Motoune S, Matsuoka T, Arima H, Hirayama F, Uekama K. Inclusion Complex Formation of Captopril with  $\alpha$ - and  $\beta$ -Cyclodextrins in Aqueous Solution: NMR Spectroscopic and Molecular Dynamic Studies. J

Pharm Sci [Internet]. 2002 [citado abril 2015];91(11):2390-2398.  
Disponible en: [onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.10232/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.10232/full)

27. Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists. 2a ed. Estados Unidos de América: John Wiley & Sons, Inc; 1986. Captopril; p. 284-289.