



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

---



**PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN  
DE ESPIRONOLACTONA PARA USO PEDIÁTRICO**

**T E S I S**

Para obtener el título de:

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A**

**PATRICIA VARGAS FUENTES**

**DIRECTOR**

Dr. Vicente J. Hernández Abad

**ASESOR**

M. en C. Elizabeth Sánchez González

México D.F., 2013

## ***AGRADECIMIENTO***

*El desarrollo de esta tesis fue financiado en su totalidad con recursos del proyecto PAPIIT IT119211 “Matrices de componentes híbridos preparadas por el método sol-gel, para desarrollar dispositivos de liberación controlada de principios activos”, por lo que se agradece el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México.*

## ***DEDICATORIA***

*A Dios, por darme la oportunidad de vivir, por estar conmigo en cada paso que doy y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.*

*A mis padres, por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles, y por ayudarme con los recursos necesarios para estudiar, porque en gran parte gracias a ustedes, hoy puedo ver alcanzada una de mis metas.*

*A mis hermanos por su presencia y apoyo.*

*A todos mis amigos por su comprensión, paciencia, tolerancia y ánimo recibidos durante la carrera.*

*A todos mis profesores y sinodales que contribuyeron a este gran logro.*

*A las personas importantes que me apoyaron, me entendieron y estuvieron en los momentos malos y buenos de esta trayectoria. Son años los que pasan y con ellos recuerdos y experiencias que se quedaran por siempre.*

*Gracias!!!!*

*“Para empezar un gran proyecto, hace falta valentía. Para terminar un gran proyecto hace falta perseverancia”*

## *TABLA DE CONTENIDO*

|          |                                                                       |    |
|----------|-----------------------------------------------------------------------|----|
| I.       | INTRODUCCIÓN .....                                                    | 8  |
| II.      | MARCO TEÓRICO .....                                                   | 9  |
| 2.1      | Hipertensión arterial .....                                           | 9  |
| 2.1.1.   | Clasificación de la hipertensión.....                                 | 9  |
| 2.1.1.1. | HTA primaria o esencial.....                                          | 9  |
| 2.1.1.2. | HTA secundaria.....                                                   | 9  |
| 2.1.2.   | Causas de la hipertensión arterial en niños .....                     | 10 |
| 2.1.3.   | Tratamiento en niños .....                                            | 11 |
| 2.1.3.1. | No farmacológico .....                                                | 11 |
| 2.1.3.2. | Farmacológico .....                                                   | 12 |
| 2.2      | Especialidades farmacéuticas destinadas a pacientes pediátricos ..... | 12 |
| 2.3      | Espironolactona.....                                                  | 14 |
| 2.3.1.   | Propiedades físicas .....                                             | 14 |
| 2.3.2.   | Obtención .....                                                       | 16 |
| 2.3.3.   | Estabilidad .....                                                     | 16 |
| 2.3.4.   | Indicaciones terapéuticas.....                                        | 17 |
| 2.3.5.   | Farmacocinética farmacodinamia .....                                  | 17 |
| 2.3.6.   | Mecanismo de acción.....                                              | 17 |
| 2.3.7.   | Efectos adversos.....                                                 | 17 |
| 2.3.8.   | Contraindicaciones.....                                               | 18 |
| 2.3.9.   | Dosis y vía de administración .....                                   | 18 |
| 2.3.10.  | Formas farmacéuticas comerciales .....                                | 20 |
| 2.4      | Preformulación.....                                                   | 21 |
| 2.4.1.   | Caracterización del principio activo .....                            | 21 |
| 2.4.2.   | Estabilidad del principio activo en sólido y en solución .....        | 22 |
| 2.4.3.   | Compatibilidad principio activo – excipiente .....                    | 22 |
| 2.5      | Calorimetría diferencial de barrido (CDB).....                        | 23 |
| 2.6      | Suspensiones.....                                                     | 24 |
| III.     | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....                                      | 27 |

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| IV. OBJETIVO GENERAL .....                                        | 28 |
| V. HIPÓTESIS .....                                                | 29 |
| VI. MATERIALES .....                                              | 30 |
| 6.1. Equipos.....                                                 | 30 |
| 6.2. Material.....                                                | 30 |
| 6.3. Reactivos .....                                              | 31 |
| 6.4. Materias primas .....                                        | 31 |
| VII. DIAGRAMA DE FLUJO .....                                      | 33 |
| VIII. METODOLOGÍA.....                                            | 34 |
| 8.1 Caracterización del principio activo .....                    | 34 |
| 8.1.1 Descripción .....                                           | 34 |
| 8.1.2 Punto de fusión .....                                       | 34 |
| 8.1.3 Solubilidad .....                                           | 34 |
| 8.1.4 Ensayo de Identidad UV .....                                | 34 |
| 8.1.5 Determinación de IR.....                                    | 35 |
| 8.1.6 Determinación de pH .....                                   | 35 |
| 8.1.7 Microscopía electrónica de barrido (SEM) .....              | 35 |
| 8.1.8 Valoración.....                                             | 35 |
| 8.1.9 Reología.....                                               | 36 |
| 8.2 Obtención de la micropartícula de espirolactona.....          | 39 |
| 8.3 Compatibilidad fármaco –excipiente .....                      | 41 |
| 8.4 Formulación .....                                             | 42 |
| 8.4.1 Formulaciones tentativas .....                              | 42 |
| 8.4.2 Procedimiento de fabricación .....                          | 43 |
| 8.4.3 Control de calidad del granulado .....                      | 43 |
| 8.4.4 Control de calidad de la suspensión.....                    | 45 |
| IX. RESULTADOS Y ANÁLISIS .....                                   | 48 |
| 9.1 Caracterización del principio activo .....                    | 48 |
| 9.2 Obtención de la micropartícula de espirolactona con HPMC..... | 53 |
| 9.3 Compatibilidad fármaco-excipient.....                         | 62 |
| 9.4 Formulaciones.....                                            | 63 |
| 9.4.1 Control de calidad del granulado .....                      | 66 |

|       |                                          |    |
|-------|------------------------------------------|----|
| 9.4.2 | Control de calidad de la suspensión..... | 68 |
| X.    | CONCLUSIONES .....                       | 70 |
| XI.   | ANEXOS.....                              | 71 |
| XII.  | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....         | 82 |

## *INDICE DE SIGLAS*

|         |                                               |
|---------|-----------------------------------------------|
| ENSANUT | Encuesta Nacional de Salud y Nutrición        |
| HTA     | Hipertensión Arterial                         |
| EMA     | Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos |
| CDB     | Calorimetría Diferencial de Barrido           |
| HR      | Humedad Relativa                              |
| LIF     | Laboratorio de Investigación Farmacéutica     |
| HPMC    | Hidroxipropilmetilcelulosa                    |
| CMC     | Carboximetilcelulosa                          |
| PVP     | Polivinilpirrolidona                          |
| SEM     | Microscopía Electrónica de Barrido            |
| HPLC    | Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución  |

## I. INTRODUCCIÓN

En México la cultura alimentaria tiene un amplio mosaico de expresiones tanto regionales como locales, lo que aunado al estrés cotidiano hace que la alimentación sea cada vez menos equilibrada y más enfocada hacia la comida procesada y rápida. El ejercicio físico no forma parte de la vida cotidiana de las personas y se observa una tendencia al comportamiento sedentario promovido por la mecanización creciente de los medios de transporte, de comunicación y el mal uso que se le da al tiempo libre, factores que se asocian a un gasto menor de energía<sup>1</sup> y conllevan a problemas de obesidad - sobrepeso suponiendo mayor riesgo para enfermedades crónicas entre las cuales destacan la diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares y cáncer<sup>2</sup>.

La obesidad ha tenido un papel predominante en el desarrollo de la hipertensión arterial y constituye el problema nutricional más frecuente en los países desarrollados. En 1998 la OMS reconoció que la obesidad se había convertido en una de las mayores epidemias a nivel mundial, tanto en población infantil como en adultos y su frecuencia se incrementa de acuerdo a la edad.

Los resultados de la ENSANUT en el 2012, mencionan que la prevalencia nacional de sobre peso y obesidad en menores de cinco años ha registrado un ligero ascenso a lo largo del tiempo (1988 a 2012) de 7.8% a 9.7%; en niños de 5 a 11 años la prevalencia fue 34.4% que representan alrededor de 5.6 millones de niños con sobrepeso y obesidad con respecto al 34.8% en el 2006, mientras que en adolescentes (entre 12 y 19 años) pasó 33.4% en 2006 a 35.8% (alrededor de 6.3 millones de adolescentes). Atenuar estas tendencias es importante porque el exceso de peso corporal (sobrepeso más obesidad) repercute de manera importante en la salud y el desempeño a lo largo del curso de la vida<sup>3</sup>. La probabilidad de que la obesidad infantil persista en la adultez se estima que se incrementa desde aproximadamente el 20% a los cuatro años de edad, al 80% en la adolescencia<sup>2</sup>.

La prevalencia de hipertensión arterial en niños en edad escolar en México se ha estimado aproximadamente entre 1 y 10 %, con un incremento en los adolescentes hasta 5.5% para el género masculino y 6.4% para el género femenino<sup>4</sup>. Se debe concientizar al médico general y al pediatra sobre la necesidad de tomar rutinariamente la presión arterial en niños<sup>3</sup>.

Por otra parte, se han comenzado a observar a edades más tempranas padecimientos crónicos (diabetes e hipertensión), lo que implica la necesidad de monitorear estas condiciones<sup>3</sup> desde la niñez ya que pueden limitar la condición de vida, como es el caso de la hipertensión arterial que requiere el uso de antihipertensivos como la espirolactona, un fármaco ampliamente utilizado en la población infantil y que sólo se encuentra en el mercado en presentación de tabletas, originando un problema que restringe la dosificación en infantes, dado esto se planteó en este proyecto mejorar la resuspensión de la espirolactona en agua y se diseñó una formulación con la micro partícula obtenida para una suspensión reconstituible que cumplió con los parámetros de calidad para dicha forma farmacéutica.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en México, alrededor de 26.6% de la población de 20 a 69 años la padece y cerca del 60% de los individuos afectados desconoce su enfermedad. Esto significa que en nuestro país existen más de trece millones de personas con este padecimiento, de las cuales un poco más de ocho millones no han sido diagnosticados. La hipertensión arterial se define como la fuerza hidrostática de la sangre sobre las paredes arteriales, que resulta de la función de bombeo del corazón, volumen sanguíneo, resistencia de las arterias al flujo, y diámetro del lecho arterial<sup>5</sup>, se encuentra en 1.8% de los adolescentes y alcanza un 4% entre las mujeres de 16 a 19 años y 2.2% en el mismo intervalo para hombres<sup>3</sup>, este padecimiento resulta ser un importante factor de riesgo de las enfermedades tanto cardiovasculares como renales.

Antes de que hubiera estadísticas de la presión normal en la niñez se utilizaban las cifras tensionales normales de adultos<sup>5</sup>. Refiriéndose a la población infantil la hipertensión arterial (HTA) se define con base en la distribución de los valores de la presión arterial en muestras representativas de poblaciones pediátricas. El Informe de la Agrupación para el Control de Presión Arterial en Niños surgió la necesidad en 1977 de tomar la presión arterial a todos los niños menores de 3 años como una práctica más del control de salud<sup>6</sup>.

#### 2.1.1. Clasificación de la hipertensión

Desde el punto de vista etiológico, la HTA se divide en:

##### 2.1.1.1. HTA primaria o esencial

Es la más frecuente en el adulto (90%) y adolescente (80%). Existen fuertes evidencias que la HTA esencial del adulto tiene sus orígenes en la infancia, con una base genética y determinados factores ambientales. La HTA primaria a menudo está relacionada con otros factores de riesgo cardiovascular que se interrelacionan y que se agrupan en el síndrome metabólico: hipertrigliceridemia, descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), resistencia a la insulina, hiperinsulinismo, obesidad troncal e hipertensión arterial<sup>7</sup>.

##### 2.1.1.2. HTA secundaria

Es la más frecuente en pediatría especialmente cuanto menor sea la edad del niño y mayor sea el valor de la medición<sup>7</sup>. La hipertensión arterial secundaria es la elevación sostenida de la presión arterial, por alguna entidad nosológica: > 140 mm de Hg (sistólica) o > 90 mm de Hg (diastólica)<sup>4</sup>.

Las causas de HTA pueden ser: renal y/o renovascular (75-80%), cardiovascular (5%) o endocrina (5%), y su incidencia depende de la edad<sup>7</sup>. En la tabla 1 se muestra la clasificación de la hipertensión arterial así como el percentil de acuerdo a la presión arterial sistólica o diastólica.

**Tabla 1.** Clasificación de la hipertensión arterial

|                       | Percentil de PAS o PAD <sup>(1)</sup>                     |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------|
| PA Normal             | < P 90                                                    |
| Prehipertensión       | P90 a < P95 ó si TA excede 120/80 mmHg incluso si es <P90 |
| Hipertensión grado I  | P95-P99 más 5 mmHg                                        |
| Hipertensión grado II | >P99 más 5 mmHg                                           |

PA: Presión arterial PAS: Presión arterial sistólica PAD: Presión arterial diastólica

(1) Para edad, sexo y talla en al menos 3 ocasiones separadas; si las categorías de PAS O PAD difieren categorizar por el valor más alto<sup>8</sup>.

### 2.1.2. Causas de la hipertensión arterial en niños

Del total de casos de hipertensión arterial en niños el 75- 80% son causados por enfermedad renal y renovascular. Dentro de las enfermedades renales, las principales son las glomerulopatías, hipoplasia renal segmentaria, riñón poliquístico, tumores renales, uropatía obstructiva, insuficiencia renal aguda y crónica. Las demás causas de hipertensión arterial en la edad pediátrica, el 20% a 25% restante son principalmente obesidad, herencia, resistencia a la insulina, diabetes tipo I cuando hay compromiso renal. La mayoría de estas enfermedades también son susceptibles de ser diagnosticadas con anticipación si se detectan cifras de presión arterial elevadas durante la consulta externa<sup>4</sup>. En la siguiente tabla se presentan algunas causas dependiendo de la edad del niño<sup>8</sup>.

**Tabla 2.** Causas de hipertensión en los diferentes grupos de edad

*Tabla 2. Causas de hipertensión en los diferentes grupos de edad.*

| Grupo edad               | Causa                                                                                                    |                                                         |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                          | Diagnósticos más frecuentes                                                                              | Diagnósticos menos frecuentes                           |
| Neonato y lactante joven | Trombosis arterial renal<br>Coartación de aorta<br>Enfermedad renal congénita<br>Estenosis arteria renal | Dísplosia broncopulmonar<br>Hemorragia intraventricular |
| 1-10 años                | Nefropatías                                                                                              | Estenosis arterial renal                                |

|           |                                                        |                                                                          |
|-----------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| > 11 años | Coartación de aorta<br><br>Nefropatías<br>HTA esencial | Hipercalcemia<br>Tumores neurogénicos<br>Hipertiroidismo<br>HTA esencial |
|-----------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|

### 2.1.3. Tratamiento en niños

#### 2.1.3.1. No farmacológico

Los hábitos saludables que se deben aconsejar para la prevención y tratamiento de la HTA en niños, son:

- a) **Reducción de peso en caso de obesidad:** la obesidad es uno de los factores más determinantes de la elevación de los valores de presión arterial (PA). La pérdida de peso no sólo disminuye los valores de PA, sino que también disminuye la sensibilidad de la PA a la sal (disminuye la hiperactividad adrenérgica) y otros factores de riesgo cardiovascular <sup>7</sup>.
- b) **Ejercicio físico y evitar el sedentarismo:** es aconsejable realizar una actividad física de forma regular y que a su vez, sea placentera para el niño. Son recomendables los ejercicios dinámicos o isotónicos (por ejemplo, correr), evitando los ejercicios estáticos o isométricos (por ejemplo, levantar pesas) que producen elevación brusca de la PA. El ejercicio físico es beneficioso por producir un aumento del gasto calórico (evita la obesidad) y por aumentar la vascularización periférica de los territorios musculares <sup>7</sup>.
- c) **Restricción de la sal:** aunque una restricción moderada de sodio no se acompaña de un descenso efectivo de los niveles de PA, sí que parece aconsejable el mantener una ligera restricción salina para un mejor control tensional. La cantidad diaria de sodio recomendada es 1,2 g/día en niños de 4-8 años, y de 1,5 g/día en niños mayores <sup>7</sup>. La restricción moderada de sal es más fácil de aceptar cuando se usa cada vez menos sal en la preparación de los alimentos o utilizando sustitutos de sal <sup>5</sup>.

### 2.1.3.2. Farmacológico

El objetivo del tratamiento de la HTA en niños es “normalizar” la PA por debajo del percentil P95 y evitar el daño en los órganos blanco, con los mínimos efectos secundarios y el mínimo costo<sup>7</sup>. Conviene iniciar con un medicamento y si no hay respuesta favorable se adiciona o sustituye con otro u otros antihipertensivos con distinto mecanismo de acción<sup>5</sup>. El tratamiento en pediatría de la HTA debe ser individualizado, dependiendo de los valores de la PA y de la historia clínica del paciente<sup>7</sup>.

- a) **Diuréticos** de diversos mecanismos de acción y composición química: tiacidas y afines (hidroclorotiacida, clortalidona), diuréticos de asa (furosemida, ácido etacrínico, torasemida), ahorradores de potasio (espirinolactona, amiloride). Todos actúan más que reduciendo el volumen intravascular, disminuyendo la concentración de sodio en el músculo liso vascular<sup>9</sup>.
- b) **Betabloqueantes** (atenolol, metoprolol, bisoprolol), cuyo mecanismo de actividad antihipertensiva no es del todo conocido pero reducen la PA al mismo tiempo que el gasto cardíaco y aumentan ligeramente las resistencias periféricas inicialmente<sup>9</sup>.
- c) **Vasodilatadores** clásicos entre los que se encuentran algunos de los más viejos utilizados en HTA (hidralacina, minoxidil, diazóxido) y que actúan sobre la fibra lisa muscular de los vasos de resistencia al incrementar las concentraciones de GMP cíclico<sup>9</sup>.
- d) **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina** (captopril, enalapril, etc.) que actúan reduciendo la generación de angiotensina II tanto circulante como en pared vascular e incrementando la concentración de bradiquininas<sup>9</sup>.
- e) **Antagonistas del calcio** (nifedipino, amlodipino, verapamil, diltiazem), que disminuyen la contractibilidad de la fibra muscular lisa al disminuir las concentraciones intracelulares del calcio<sup>9</sup>.

## 2.2 Especialidades farmacéuticas destinadas a pacientes pediátricos

Los fármacos antes de ser comercializados son regulados para aportar información completa que demuestra su seguridad, eficacia y calidad. Sin embargo, si bien la fabricación a nivel industrial proporciona una garantía de seguridad, efectividad y calidad de los fármacos, cuando se trata de medicamentos para administrar por vía oral a la población pediátrica, las compañías farmacéuticas no consideran que su producción a nivel industrial sea rentable, especialmente cuando se trata de preparaciones destinadas a una administración oral. Diferentes factores condicionan sin duda la falta de rentabilidad de este mercado<sup>10</sup>:

- a) Por un lado la dificultad de realizar ensayos clínicos:
  - Por tratarse de una población muy vulnerable las consideraciones éticas complican la investigación a nivel de reclutamiento de pacientes y de consentimientos, lo que incide también en los costos de desarrollo de especialidades farmacéuticas.
  - El diseño e implementación de sistemas de decisión es de una gran complejidad.

- La clasificación de datos en concordancia con el grupo de edad es un tema complejo debido a las características de tal población.

- Además, sin olvidar los continuos cambios que experimenta esta población con respecto al crecimiento, al desarrollo psicosocial y a la respuesta farmacodinámica, así como la rapidez con que ello ocurre.

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

Por su facilidad en la aplicación y versatilidad en la dosificación, la preparación farmacéutica más idónea para administrar por vía oral medicamentos a pacientes pediátricos de muy corta edad será una forma líquida, cuyo único solvente sea el agua y el único soluto el principio activo correspondiente.

Sin embargo muchos fármacos son inestables a largo plazo en vehículos acuosos, ello conlleva adjudicación de caducidades muy cortas, lo cual dificulta el desarrollo galénico de la correspondiente especialidad farmacéutica a la hora de su comercialización.

La seguridad y efectividad en el tratamiento farmacológico de niños requiere un conocimiento de la amplia variabilidad y los constantes cambios en la farmacocinética y en la respuesta farmacológica que tiene lugar durante el tiempo que transcurre entre el nacimiento y la edad adulta<sup>10</sup>.

El rango de edad de los pacientes pediátricos incluye desde bebés prematuros, nacidos e incluso con 24 semanas de gestación, hasta adolescentes de 18 años. En este complejo grupo de pacientes la dosificación se determina no sólo en función del peso (desde menos de 1Kg hasta 30-40 o más Kg) y/o superficie corporal, sino que además sobre esta clasificación se añade en cada uno de los casos el grupo de edad al que pertenece el paciente<sup>10</sup>.

La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) ha publicado una clasificación a nivel internacional de los grupos de edad en niños, lo que permite evaluar racionalmente los resultados de los diferentes tratamientos.

**Tabla 3.** Clasificación de los grupos de edad en niños

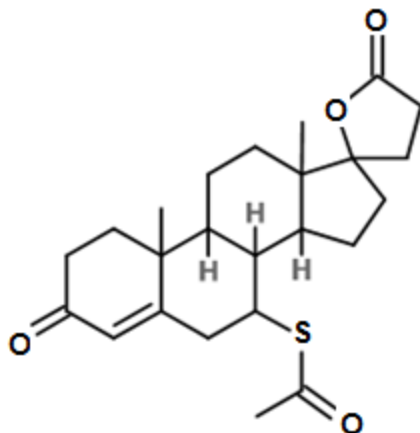
| Grupo                     | Rango de edad                        |
|---------------------------|--------------------------------------|
| Recién nacidos prematuros | al menos con 37 semanas de gestación |
| Recién nacidos a termino  | entre 0 y 27 días                    |
| Bebes                     | entre 28 días a 23 meses             |
| Niños                     | entre 2 y 11 años                    |
| Adolescentes              | de 12 a 16 ó 18 años                 |

La escasez de fármacos comercializados destinados a la población pediátrica, sobre todo en lo que a la vía oral se refiere, implica que para la administración de un medicamento a niños debemos utilizar y manipular las especialidades orales para adultos que ya existentes en el mercado. La dosificación a partir de productos comercializados para adultos genera problemas tanto para los profesionales de la salud como para padres y para los propios niños<sup>10</sup>:

- a) Puede conducir a errores fatales en las medidas y concentraciones de los fármacos.
- b) Cualquier modificación o reformulación de una presentación original lleva a cuestionar la estabilidad de la preparación así como la efectividad y seguridad del fármaco administrado<sup>10</sup>.

## 2.3 Espironolactona

En la figura 1. Se muestra la estructura de la espironolactona<sup>11,12,13</sup>.



**Figura 1.**Estructura de la espironolactona.

γ- Lactona del ácido (7α,17α)- 7- (acetiltio)- 17- hidroxio-3-oxo-4-pregneno-21-carboxílico.  
Ácido (7α,17α)- pregn-4-enol-21- carboxílico,7-(acetiltio)-17-hidroxio-3-oxo γ- lactona.

P.M. 416.57 g /mol

Fórmula condensada: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>S

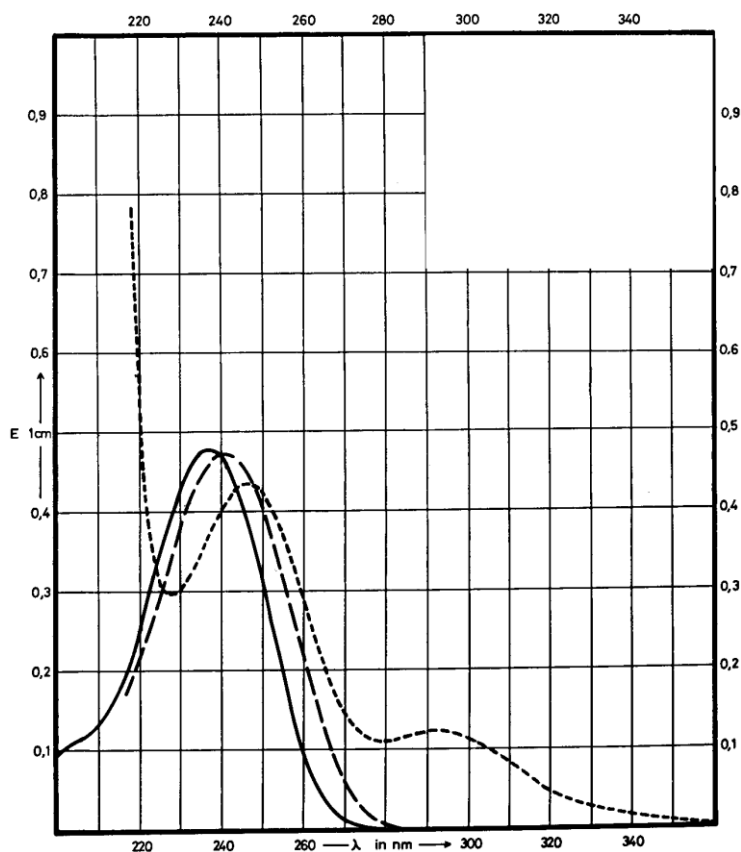
Nombres comunes: Aldactone; Aldopur; Altone; Deverol; Hexalacton; Laractona; Osiren;  
espiractina; espiretic; espirix; espiro(x); espiroctan; espiroben; espirohex; espirospare.

### 2.3.1. Propiedades físicas

Es un polvo cristalino de color crema claro que desprende un ligero olor a mercaptano<sup>12</sup>. Presenta polimorfismo, debe protegerse de la luz<sup>13</sup>, su punto de fusión se encuentra entre 134 a 135°C<sup>14</sup>, UV<sub>max</sub> en medio ácido (acuoso) 242 nm (A= 464a); y en medio básico (acuoso) 247 nm (A= 405a)<sup>14</sup> en la Figura 2 y la Tabla 4 se muestra el espectro de absorción propios de la espironolactona. Es fácilmente soluble en cloroformo y benceno, poco soluble en acetato de etilo, ligeramente soluble en metanol y casi insoluble en agua. Su coeficiente de reparto (octanol /agua) es de 2.8<sup>14</sup>.

**Tabla 4.** Absorción de la espironolactona en diferentes medios

| Solvente<br>Símbolo      | Metanol<br>— | 0.1 M HCl<br>--- | 0.1 M NaOH<br>..... |
|--------------------------|--------------|------------------|---------------------|
| Máximo de<br>absorbancia | 238 nm       | 242 nm           | 292 nm<br>247 nm    |
| $E_{1\%}^{1\text{cm}}$   | 471          | 464              | 118<br>428          |
| $\epsilon$               | 19620        | 19330            | 4920<br>17830       |



**Figura 2.** Espectro ultravioleta de la espironolactona<sup>15</sup>

El espectro Infrarrojo se observa en la Figura 3 en donde las principales señales de la espirolactona se encuentran en el rango de 1600 – 1800  $\text{cm}^{-1}$ .

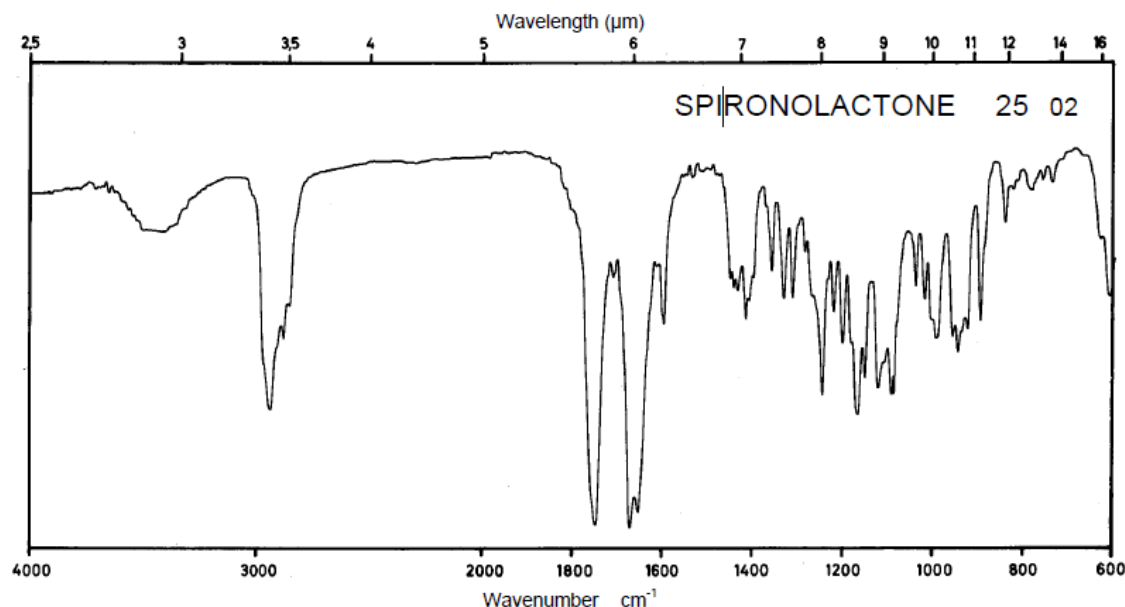


Figura 3. Espectroinfrarrojo de la espirolactona<sup>15</sup>

### 2.3.2. Obtención

La obtención de este compuesto se lleva a cabo por el tratamiento de la dehidroepiandrosterona con acetileno para formar el derivado 17 $\alpha$  etinil- 17 $\beta$ - hidroxil, el cual es carbonatado para formar el ácido 17 $\alpha$ -propiónico. La reducción del ácido insaturado en una solución alcalina forma el ácido saturado, el que experimenta una ciclización a la lactona después de su acidificación. La bromación con formación del compuesto 5,6-dibromo, seguida de la oxidación del grupo 3- hidroxilo a la cetona y luego de la debromación para formar el derivado 7 $\alpha$ -hidroxilo, da lugar a la formación de espirolactona después de la esterificación con ácido tiolacético<sup>16</sup>.

### 2.3.3. Estabilidad

A partir de suspensiones de espirolactona 2.5, 5 y 10 mg/mL preparadas de forma extemporánea utilizando como agente suspensor un jarabe con sabor cereza, tras conservación durante dos semanas a 5 o 30°C o a temperatura ambiente bajo una luz fluorescente intensa, no se identificó una pérdida apreciable del preparado. Para las muestras conservadas durante 4 semanas, la degradación fue inferior al 5%, pero fue más evidente en las suspensiones con una concentración inicial mayor. No hubo cambios de color ni olor. Después de 4 semanas a 30°C se encontraron recuentos de bacterias y hongos dentro de límites aceptables<sup>12</sup>.

#### **2.3.4. Indicaciones terapéuticas**

La espironolactona es un antagonista competitivo de la aldosterona, actuando en el túbulo renal distal, aumentando la excreción de sodio, agua y reduciendo la eliminación de potasio. Se usa ampliamente en medicina, aunque hasta hace poco era considerado sólo como diurético ahorrador de potasio y fármaco antihipertensivo. También puede mejorar la morbilidad y la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca. Además es utilizado en recién nacidos, lactantes y niños con insuficiencia cardíaca congestiva<sup>17</sup>.

#### **2.3.5. Farmacocinética farmacodinamia**

La espironolactona se metaboliza ampliamente en el hígado con una biodisponibilidad superior al 90%. Los alimentos aumentan la biodisponibilidad al aumentar su absorción y posiblemente reducir su metabolismo de primer paso por el hígado. Sus principales metabolitos son la canrenona y la 7 $\alpha$ -(tiometil) espironolactona. Tanto la espironolactona como la canrenona se unen en más del 90% a las proteínas plasmáticas. El efecto diurético de la espironolactona empieza gradualmente, alcanzando su nivel máximo al tercer día después de la administración del tratamiento. Su acción diurética continúa durante dos o tres días después de suspender la administración del tratamiento. Después de 15 días de administración diaria de 100 mg de espironolactona después del desayuno, en voluntarios sanos se observó que el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ( $t_{max}$ ) es de 2.6 horas, la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de 80 ng/mL y la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de aproximadamente 1.4 horas. Para los metabolitos 7 $\alpha$ -(tiometil) espironolactona y canrenona la  $t_{max}$  fue de 3.2 horas y 4.3 horas, la  $C_{max}$  de 391 ng/mL y 181 ng/mL y la  $t_{1/2}$  de 13.8 horas y 16.5 horas respectivamente<sup>18</sup>.

#### **2.3.6. Mecanismo de acción**

La espironolactona y la eplerenona son antagonistas del receptor de aldosterona. La aldosterona es secretada principalmente por la glándula suprarrenal como respuesta al agotamiento del volumen intravascular o pérdida excesiva de sodio. Inhibiendo la actividad de la aldosterona, la espironolactona reduce la reabsorción de sodio produciendo diuresis. Se considera un diurético relativamente débil<sup>19</sup>.

#### **2.3.7. Efectos adversos**

Los efectos adversos más frecuentes asociados con los inhibidores de la aldosterona son el desequilibrio de electrolitos, incluida la hiponatremia, hiperkalemia. Otros efectos adversos menores incluyen: dolor de cabeza, letargo, somnolencia, ataxia, erupciones en la piel, diarrea, vómitos, calambres abdominales, y gastritis. Los inhibidores de la aldosterona también producen tumores en ratas durante los estudios de toxicidad crónica, pero en ningún caso se han reportado en los seres humanos<sup>18</sup>. La ginecomastia es un efecto adverso frecuente y en algunos casos persistente. Otros trastornos endocrinos son hirsutismo, irregularidades menstruales e impotencia<sup>12</sup>.

### 2.3.8. Contraindicaciones

Los diuréticos ahorradores de potasio pueden causar hiperkalemia grave, incluso mortal en pacientes susceptibles. La administración de potasio se debe suspender en los pacientes que usan diuréticos ahorradores de potasio <sup>20</sup>. La canrenona, el metabolito más importante de la espironolactona se excreta en la leche materna, de forma que la espironolactona no se debe utilizar durante la lactancia. La espironolactona puede ocasionar efectos antiandrogénicos y endocrinos y deberá usarse con precaución en mujeres con irregularidades menstruales <sup>21</sup>.

### 2.3.9. Dosis y vía de administración

Para el tratamiento de hipertensión <sup>21</sup>.

Adultos: Inicialmente de 50 a 100 mg por vía oral en dosis únicas o divididas. Las dosis máximas pueden llegar hasta 200 mg/ día en 2 o 4 administraciones.

Niños: 1.5 a 3.3 mg/Kg/día administrados de 2 a 4 veces.

*Tratamiento de la hipokalemia inducida por diuréticos.*

Adultos: 25-100 mg/día divididos de 2 a 4 administraciones.

Niños: las dosis para niños no han sido establecidas para esta indicación.

*Tratamiento de edema*

Adultos: inicialmente 100 mg/día por vía oral (dosis usuales entre 25 y 200 mg/día) administrados en una dosis o en dosis divididas. Si la espironolactona se usa como monoterapia, el tratamiento debe continuar durante 5 días por lo menos. Si al cabo de este tiempo no se ha conseguido la respuesta diurética deseada, puede añadirse un segundo diurético sin reducir la dosis de la espironolactona.

Niños: dosis de 1.5 a 3.3 mg/día en una sola dosis o dosis divididas.

Neonatos: se han usado dosis de 1-3 mg/día en una sola dosis o en 2-4 administraciones.

Se hace referencia en la Tabla 5 quela WHO por medio del formulario modelo para los niños del 2010 se contempla la dosis requerida de espironolactona para un determinado grupo de niños, así como también se compara con respecto al Formulario Nacional Británico de los niños del año 2009 en donde sólo se adiciona un grupo de niños con una determinado aumento de dosis debido a que tiene mayor edad.

**Tabla 5.** Indicaciones y regímenes de dosis para espironolactona en niños <sup>22</sup>

| Indicaciones                                                                                                                                           | Dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diuresis en insuficiencia cardíaca congestiva, ascitis, edema y reducción del síndrome de hipokalemia inducido por otros diuréticos o anfotericina     | Oral<br>Naonato: 1-2 mg/Kg diarios en 1-2 dosis divididas.<br>Infante o niños de 1 mes a 12 años: 1-3 mg/Kg diarios en 1-2 dosis divididas (máximo 100 mg diarios).                                                                                                                                                                       |
| Hiperaldosteronismo primario<br>†                                                                                                                      | Neonato: se puede utilizar hasta un máximo de 7 mg/Kg diarios.<br>Infante o niños de 1mes a 12 años se puede utilizar hasta un máximo de 9 mg/Kg diario (máxima dosis total de 400 mg diarios)                                                                                                                                            |
| Diuresis en insuficiencia cardíaca congestiva, ascitis, edema y reducción del síndrome de hipokalemia inducido por otros diuréticos o anfotericina. †† | Neonato: 1-2 mg/Kg diario en 1-2 dosis divididas; hasta 7 mg/Kg diario en ascitis resistente.<br>Niños de 1 mes a 12 años. 1-3 mg/Kg en 1-2 dosis divididas; hasta 9 mg/Kg diarios en ascitis severa.<br>Niños de 12- 18 años: 50-100 mg diarios en 1-2 dosis divididas; hasta 9 mg/Kg diario (máximos 400 mg diarios) en ascitis severa. |

†WHO model formulary for children.2010

††BNF forchildren 2009

### 2.3.10. Formas farmacéuticas comerciales

A continuación en la Tabla 6 se muestra la forma farmacéutica comercializada de este diurético que se utiliza para la población pediátrica ya que se hace constatar que no existen presentaciones disponibles para niños.

**Tabla 6.** Presentaciones comerciales de espironolactona<sup>18</sup>

| Nombre comercial             | Aldactone A                                                                        | Aldactone A                                                                         | Aldactone 100                                                                        |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Presentación                 | tabletas 25 mg                                                                     | tabletas 50 mg                                                                      | tabletas 100 mg                                                                      |
| Laboratorio                  | Pfizer                                                                             | Pfizer                                                                              | AMIIF                                                                                |
| Imagen de las presentaciones |  |  |  |

## 2.4 Preformulación

Antes de proceder a desarrollar alguna presentación farmacéutica es importante investigar determinadas propiedades físicas y químicas fundamentales de la molécula del fármaco y otras propiedades derivadas del polvo del fármaco. De esta información dependen muchos de los pasos y métodos utilizados posteriormente en el desarrollo del preparado<sup>23</sup>.

Esta fase inicial de la investigación se conoce como Preformulación, la cual se describe como los procesos por los que se caracteriza física y químicamente al principio activo antes de formularlo y de esta forma poder conseguir calidad durante el desarrollo de la forma farmacéutica, pudiéndose anticipar a los posibles problemas que se pudieran presentar durante la formulación, identificando el mejor camino para la elección de la tecnología requerida para su manufactura y para obtener un producto efectivo, seguro y estable dentro de la formulación seleccionada<sup>23</sup>.

Esta consta de 3 procesos:

- Caracterización del principio activo
- Estabilidad en sólido y en solución
- Compatibilidad principio activo- excipiente

### 2.4.1. Caracterización del principio activo

La tabla 6 muestra las principales pruebas a las que se puede someter el principio activo para su caracterización, así como también cada uno de los métodos que se pueden utilizar para dichos fines.

**Tabla 6.** Caracterización del principio activo en la Preformulación<sup>23</sup>

| Prueba                    | Método/función/caracterización                |
|---------------------------|-----------------------------------------------|
| Espectroscopia            | Ensayo simple con UV                          |
| Solubilidad               | Solubilidad de fases, pureza                  |
| Acuosa                    | Solubilidad intrínseca, efecto pH             |
| pKa                       | Control de solubilidad, formación de sales    |
| Sales                     | Solubilidad, higroscopicidad, estabilidad     |
| Disolventes               | Vehículos, extracción                         |
| Coeficiente de reparto Kw | Lipofilia, actividad de la estructura         |
| Punto de fusión           | CDB: polimorfismo, hidratos, solvatos         |
| Desarrollo del ensayo     | UV, TLC, HPLC                                 |
| Estabilidad               | Térmico, hidrólisis, oxidación, fotólisis, pH |
| Microscopia               | Morfología, tamaño de partícula               |
| Compatibilidad-Excipiente | Elección del excipiente                       |

#### 2.4.2. Estabilidad del principio activo en sólido y en solución

Siempre que sea posible, los productos farmacéuticos comerciales deben tener un período de caducidad de 3 años. La potencia no debe bajar del 95% en las condiciones de conservación recomendadas, y el producto debe presentar todavía el mismo aspecto y actuar igual que el día de su fabricación<sup>23</sup>.

Un fármaco se degrada por<sup>23</sup>:

- Hidrólisis
- Oxidación
- Solvólisis
- Fotólisis

La tabla 7 muestra las condiciones a las cuales se somete el principio activo teniendo en consideración la temperatura para cada una de las pruebas.

**Tabla 7.** Condiciones de tensión que se utilizan para valorar la estabilidad en la fase de Preformulación<sup>23</sup>

| Prueba                 | Condiciones                                                            |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sólido</b>          |                                                                        |
| Calor (°C)             | 4, 30, 40/75% HR, 50 y 75                                              |
| Captación de humedad   | 30, 45, 60, 75 y 90% de HR a la TA <sup>a,b</sup>                      |
| Tensión física         | Temperatura ambiente                                                   |
| <b>Solución acuosa</b> |                                                                        |
| pH                     | 1,3, 5,7,9 y 11 a TA y a 37°C                                          |
| Luz                    | UV (254nm y 366nm) y visible (ventana orientada al sur) TA.            |
| Oxidación              | Mezclar con oxígeno a la TA; la luz UV pueden acelerar la degradación. |

<sup>a</sup>TA es la temperatura ambiente de la habitación. Puede oscilar entre 15 y 25°C

<sup>b</sup>Soluciones saturadas de Mg Br<sub>2</sub>, K NO<sub>2</sub>, NaBr, NaCl y K NO<sub>3</sub>, respectivamente.

#### 2.4.3. Compatibilidad principio activo – excipiente

El éxito en la formulación de un preparado farmacéutico sólido estable y eficaz depende de una cuidadosa selección de los excipientes que se añadirán para facilitar la administración, conseguir una liberación y una biodisponibilidad mantenidas así como proteger al fármaco de la degradación<sup>23</sup>.

Se puede recurrir al análisis térmico para investigar y predecir las interacciones fisicoquímicas entre los componentes de un preparado y, por consiguiente utilizar este método para escoger los excipientes apropiados y compatibles químicamente<sup>23</sup>.

## 2.5 Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

La Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) ha sido una técnica térmica ampliamente utilizada dentro de las disciplinas farmacéuticas de Preformulación y Formulación, puede utilizarse cualitativamente y cuantitativamente para caracterizar flujos de calor asociados con eventos térmicos y obtener información sobre las transformaciones físicas o químicas en función de la temperatura. La aplicación de esta técnica en el estudio de fármacos sólidos y su estabilidad parece de gran interés en los estudios de Preformulación por lo que se confirma que esta es una herramienta poderosa en tecnología farmacéutica por su alta sensibilidad y la respuesta rápida que permite la identificación de incompatibilidades en muy poco tiempo, además que es posible revelar el efecto de la humedad presente en el excipiente evaluando con esto la futura conservación de los productos farmacéuticos<sup>24</sup>.

Cuando no se producen cambios físicos o químicos en la muestra no varía la temperatura ni se consume energía para mantener una isoterma. Sin embargo cuando se producen cambios de fase, el calor latente suprime cualquier cambio de temperatura y la energía isotérmica requerida se registra como una señal eléctrica generada por unos termopares. Las transiciones cristalinas, la fusión, la evaporación y la sublimación son cambios de estado muy obvios que pueden cuantificarse<sup>23</sup>.

En la Figura 4 se muestra la imagen de un termograma en donde se describe el comportamiento de las isotermas características que se identifican en un determinado comportamiento.

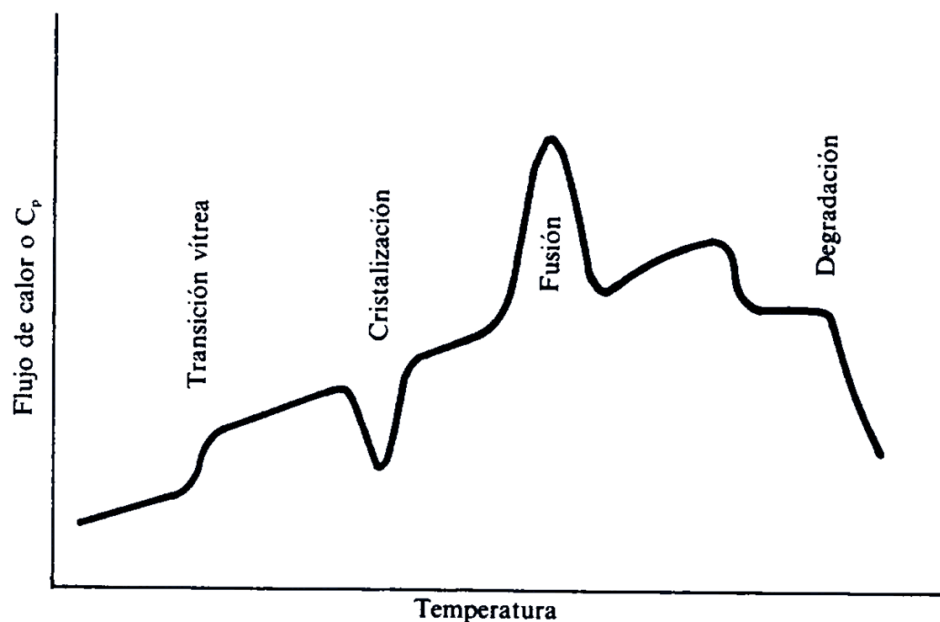


Figura 4. Termograma esquemático obtenido con el calorímetro diferencial de barrido<sup>23</sup>

Las ventajas de la CDB sobre otras pruebas de compatibilidad más tradicionales es que no se necesita conservar la mezcla durante mucho tiempo antes de proceder a su evaluación, ni se requiere ninguna exposición térmica innecesaria para acelerar las interacciones. Esto a la vez puede ser motivo de confusión si la forma de degradación del producto varía con la temperatura y los cambios observados a temperaturas elevadas no reflejan el mecanismo de degradación que tiene lugar en las condiciones normales de conservación<sup>23</sup>.

En la actualidad existen diferentes tipos de estudios para obtener información sobre las interacciones entre principio activo y excipiente<sup>25</sup>:

#### Diseño factorial 2n-1

Es un tratamiento estadístico de los resultados obtenidos de un número estipulado de mezclas, en función de los n factores (es decir de los n excipientes); si están toman el valor de 1 y si no están tomarán el valor 0.

#### Diseño factorial de Placket y Burmann

La diferencia con el anterior método es que a los factores además de los excipientes se suman tres más que no son excipientes; con ello se crea una matriz de mezclas más compleja.

#### Mezclas binarias

Se mezcla el principio activo y un excipiente, se ensaya en las diferentes condiciones que pueden influir en la estabilidad del principio activo tales como T<sup>a</sup>, HR%, oxidación, luz.

## 2.6 Suspensiones

Una suspensión se define como un sistema disperso compuesto por dos fases, las cuales contienen él o los fármacos y aditivos. Una de las fases, dispersa o interna está constituida por sólidos (fármacos) insolubles que solo se dispersan en la fase externa<sup>13</sup>.

Las suspensiones pueden ser usadas farmacéuticamente por algunas de las siguientes razones<sup>26</sup>:

- Muchas personas tienen dificultades para deglutir las formas farmacéuticas posológicas sólidas, y por lo tanto requieren que el fármaco se disperse en un líquido.
- El sabor de la mayoría de los fármacos es más apreciable si se encuentra en solución y no en su forma insoluble<sup>23</sup>.
- En las suspensiones orales el medicamento se entrega en forma finamente dividida, por lo tanto la disolución se produce inmediatamente en los líquidos gastrointestinales.
- Formas insolubles de medicamentos pueden prolongar la acción de un fármaco mediante la prevención de la degradación rápida de este en presencia de agua.
- Cuando el fármaco es inestable en contacto con el vehículo, las suspensiones se resuspenden antes de la administración al paciente con el fin de reducir la cantidad de tiempo que las partículas del fármaco están en contacto con el medio de dispersión.
- Fármacos que se degradan en solución acuosa pueden suspenderse en una fase no acuosa<sup>26</sup>.
- Voluminosos, polvos insolubles pueden formularse como una suspensión para que sean fáciles de tomar.

Los componentes de una suspensión por lo general son un agente humectante, es decir un tensoactivo con un valor de HLB de 7 a 9, aunque a veces se recomiendan tensoactivos con valores de HLB más altos, por ejemplo, ciertos polisorbatos y polaxameros<sup>16</sup>.

Pueden utilizarse agentes viscosantes como las gomas naturales y derivados de la celulosa, como la carboximetilcelulosa sódica y la hidroxipropilmetilcelulosa, en bajas concentraciones (0.1%) para actuar como coloides protectores, aunque en concentraciones mayores estas sustancias pueden actuar como agentes que aumentan la viscosidad y reducen la velocidad de sedimentación de las partículas defloculadas o proporcionan estabilidad en una suspensión floculada<sup>16</sup>.

Como estabilizantes, el ácido cítrico y el citrato sódico; como edulcorantes, el azúcar y la sacarina sódica y como conservantes, el metilparabeno, propilparabeno y el benzoato sódico.

El vehículo suele ser agua purificada, jarabes u otro líquido apropiado. La reconstitución se realiza mezclando el producto sólido y el vehículo para después agitar hasta conseguir una suspensión homogénea. Los componentes de las suspensiones orales listas para su administración son el fármaco, el vehículo y las sustancias auxiliares<sup>23</sup>.

Puede considerarse el uso de soluciones amortiguadoras de pH si el fármaco posee grupos ionizables, con el fin de mantener baja solubilidad. Los amortiguadores también pueden utilizarse para controlar la ionización de conservadores o agentes de viscosidad iónicos o para mantener el pH de las suspensiones dentro de un rango de estabilidad<sup>16</sup>.

La preparación de suspensiones implica el obtener partículas del tamaño apropiado (el tamaño y la distribución de las partículas también debe considerarse en términos de biodisponibilidad o alternativamente, para controlar la velocidad de liberación), por lo tanto partículas muy pequeñas (menos de 1  $\mu\text{m}$ ) serán más solubles que las más grandes, lo que puede generar problemas con la disolución y luego la formación de partículas de mayor tamaño<sup>16</sup>.

Las partículas deben humectarse por completo con una pequeña cantidad de solvente miscible en agua, por ejemplo glicerina o alcohol, para reducir la tensión a nivel de la interface líquido/aire. Luego se agrega el agente suspensor en el medio acuoso. De manera alternativa el agente suspensor seco puede triturarse con las partículas de fármaco utilizando una pequeña cantidad de glicerina o alcohol y completando el volumen con agua diluyente. Excipientes como los electrolitos y amortiguadores deben agregarse con sumo cuidado para evitar variaciones de las cargas de las partículas. Por último se agregan los agentes conservadores, saborizantes y colorantes<sup>16</sup>.

#### *PREPARACIÓN DE SUSPENSIONES A PARTIR DE POLVOS SECOS Y GRÁNULOS PARA RECONSTITUIR*

Los gránulos pueden obtenerse tanto por vía húmeda como también por vía seca. Para ello se mezcla las sustancias pulverizadas. Para los gránulos como forma farmacéutica se utiliza en casi todos los casos la granulación en húmedo pues los granulados obtenidos por este método muestran una gran solidez. La granulación en húmedo se realiza en cuatro etapas: a) agregar la mezcla de polvos en una masa húmeda desmesurable por acción de un líquido, b) dividir la masa en gránulos, c) secar el granulado y d) separar los componentes finos y liberar el granulado. Los granulados son por lo tanto preparados sólidos destinados a ser ingeridos que consisten de granos en forma irregular pero con un tamaño bastante uniforme, cuyo tamaño de grano no suele pasar 0.8 mm<sup>26</sup>.

Pueden prepararse suspensiones a partir de polvos secos previamente manufacturados o de gránulos si la preparación líquida tiene una vida útil limitada debido a la inestabilidad química o

física. Los polvos deben en primer lugar flexibilizarse de la parte inferior del contenedor golpeando ligeramente sobre una superficie dura. La cantidad de frío y agua purificada especificada puede añadirse a veces en dos o más porciones, con agitación, hasta que el polvo se suspenda. El contenedor es generalmente de gran tamaño para permitir la adecuada reconstitución.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y la prevalencia de esta en niños en edad escolar en México se ha estimado entre 1 y 10%, reportándose un incremento en los adolescentes de hasta 5.5% para hombres y 6.4% para mujeres<sup>4</sup>. Se atribuye este inconveniente a la falta de ejercicio físico dado por el mal uso de los medios de comunicación electrónicos creando sedentarismo, la mala alimentación brindada al menor tanto en casa como en las instalaciones educativas con alto contenido hipercalórico, factores genéticos, entre otras<sup>2</sup>.

La falta de formulaciones pediátricas para ciertas enfermedades específicas, como lo es la hipertensión, es un problema actual que impacta directamente a la población pediátrica, a los padres de los menores y al hospital que ofrece la atención al paciente.

Dentro de los fármacos comúnmente usados en pediatría para el tratamiento de la HTA se encuentra la espironolactona un principio activo que se hidroliza y que no es posible que permanezca estable químicamente en un stand hasta el tiempo de su administración. Dado esto se recurre a una preparación que se obtiene a partir de la forma farmacéutica encontrada en el mercado que suelen ser tabletas, para cubrir la demanda de una gran variedad de dosis que no es posible encontrar a nivel industrial. La hipertensión arterial es un padecimiento que se ha estado presentando con mucho más frecuencia en los últimos años en la población infantil, por lo que se crea una necesidad de una forma farmacéutica que pueda cubrir la amplia gama de dosis requeridas para esta población. Por tal motivo se consideró necesario establecer una forma farmacéutica en la que la estabilidad del fármaco no se vea comprometida y a su vez poder ofrecer una mejor administración para el paciente, con lo que se plantea una suspensión reconstituible de espironolactona que cumpla con las características de calidad y estabilidad química para el fármaco, teniendo como resultado una alternativa para una mejor administración y dosificación hacia la población pediátrica que es la más susceptible a enfrentar problemas en cuanto medicación.

#### **IV. OBJETIVO GENERAL**

Desarrollar la formulación de una suspensión reconstituible a partir de la micropartícula de espirolactona obtenida por el método de precipitación.

#### **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Llevar a cabo la caracterización de la espirolactona.
- Realizar las pruebas de compatibilidad fármaco- excipiente por medio de Calorimetría Diferencial de Barrido.
- Basándose en la metodología de Dong<sup>28</sup> obtener la micropartícula de espirolactona.
- Proponer una formulación para la suspensión.
- Realizar las pruebas de control de calidad para la suspensión.

## **V. HIPÓTESIS**

Al obtener la micropartícula de espironolactona por el método de precipitación se mejorará considerablemente la dispersión en agua, logrando plantear una formulación para una suspensión recostituible de uso pediátrico que cumpla con las características de calidad y estabilidad descritas para la forma farmacéutica.

## VI. MATERIALES

### 6.1. Equipos

**Tabla 8.** Equipos, marca y modelo utilizados

| EQUIPOS                                  | MARCA Y MODELO                                      |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Espectrofotómetro                        | Varian Cary 50 Bio                                  |
| Estufa de vacío                          | Lab – Line Duo – Vac oven                           |
| Bomba de vacío                           | Gast                                                |
| Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC) | Perkin Elmer                                        |
| Compactador                              | Eureka SVM                                          |
| Milli – Q                                | Mili –Q Synthesis                                   |
| Refrigerador                             | Daewoo                                              |
| Autoclave                                | EVAR                                                |
| Incubadora                               | FELISA                                              |
| Centrífuga                               | Eppendorf                                           |
| Microbalanza                             | Mettler MTS FACT                                    |
| Balanza analítica                        | OHAUS Explorer Pro                                  |
| Potenciómetro                            | Cole Parmer Vernon 60061                            |
| Termobalanza                             | OHAUS MB45                                          |
| HPLC                                     | ProStar Varian                                      |
| Columna de HPLC                          | ThermoScientificHipersil Gold 150 x 4.6 mm Lot 9170 |
| Microscopio electrónico de barrido       | JEOL 5900LV                                         |

### 6.2. Material

**Tabla 8.** Material y marca utilizados

| MATERIAL                                                 | MARCA             |
|----------------------------------------------------------|-------------------|
| Pipetas volumétricas de 1 y 1 mL                         | Pyrex             |
| Pipetas graduadas de 2 y 5 mL                            | IVA               |
| Probetas de 5, 10, 50, 100 y 1000 mL                     | Kimax/ Pyrex/ IVA |
| Vasos de precipitados de 10, 50, 100, 250, 600 y 1000 mL | Kimax/Pyrex       |
| Bureta de 5 mL                                           | Pyrex             |
| Embudo de vidrio                                         | Kimax             |
| Matraz aforado de 10, 25, 50 y 100 mL                    | Kimax             |
| Soporte universal                                        | ----              |
| Anillo metálico                                          | ----              |
| Pinzas de doble presión                                  | ----              |
| Mortero de vidrio                                        | ----              |

PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN DE ESPIRONOLACTONA PARA  
USO PEDIÁTRICO

|                                            |       |
|--------------------------------------------|-------|
| Mallas No. 40, 60, 80, 100, 200, 250 y 400 | Ficsa |
| Papel filtro poro mediano                  | ----- |
| Gradilla                                   | ----- |
| Crises para DSC                            | ----- |
| Mangueras de látex para agua               | ----- |
| Pipetas Pasteur                            | ----- |
| Mechero Bunsen                             | ----- |
| Cajas Petri                                | Kimax |

### 6.3. Reactivos

**Tabla 9.** Reactivos, marca y número de lote utilizados

| REACTIVO                      | MARCA             | No. LOTE |
|-------------------------------|-------------------|----------|
| Metanol                       | J.T. Baker        | LK30C59  |
| Metanol grado HPLC            | Burdick & Jackson | DG020    |
| Ácido fosfórico               | J.T. Baker        | C15D23   |
| Fosfato dibásico de potasio   | J.T. Baker        | B14C13   |
| Fosfato monobásico de potasio | J.T. Baker        | G13C22   |
| Hidróxido de sodio            | J.T. Baker        | B14C70   |
| Metilprednisolona             | USP Reference     | G - 2    |

### 6.4. Materias primas

**Tabla 10.** Materia prima, marca y número de lote utilizados

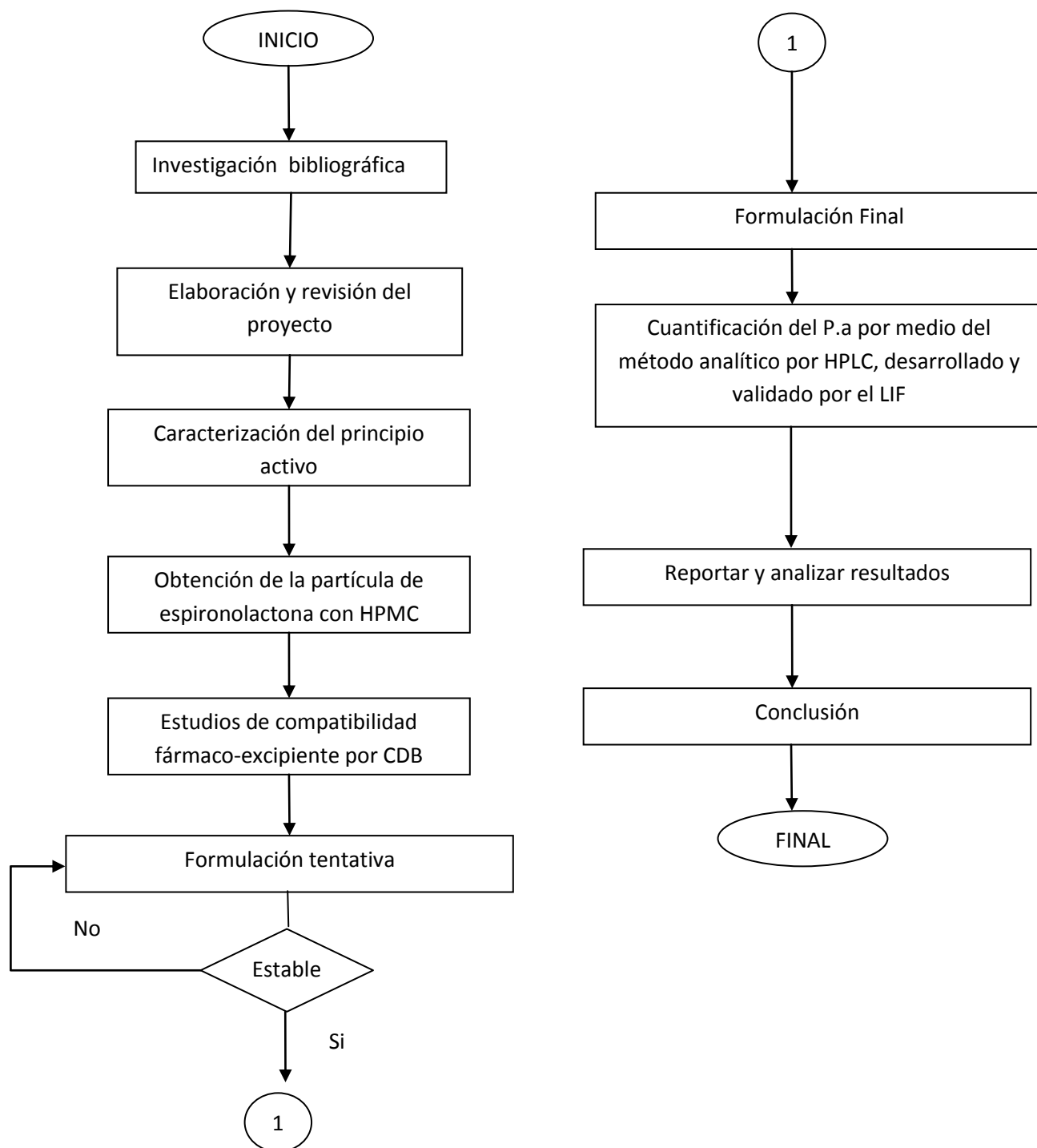
| MATERIA PRIMA              | MARCA                          | No. LOTE    |
|----------------------------|--------------------------------|-------------|
| Espironolactona            | The rise of Chemical Bulk Drug | OT00N100620 |
| Sacarosa                   | Gradoalimento                  | -----       |
| Sacarina Sódica            | Sehyex                         | s/n         |
| Fructosa                   | Savien                         | SF 1201 01  |
| Benzoato de sodio          | Drug Mercurio                  | s/n         |
| Propilparabeno             | Spectrum                       | LH0013      |
| Sorbato de potasio         | Central Drugs                  | 169         |
| Carboximetilcelulosa       | Drogueria Mercurio             | s/n         |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | Searle                         | LMM810M81F  |
| Ácido cítrico              | s/d                            | s/n         |
| Citrato de sodio           | s/d                            | -----       |
| Goma Guar                  | Helmen de México S.A de C.V    | FG6060      |
| Tragacanto                 | Sigma Aldrich                  | 4747        |
| Polivinilpirrolidona       | Operadora de químicos          | s/n         |
| Almidón                    | Merck                          | F1357752517 |
| Lactosa                    | -----                          | -----       |
| Sabor cereza               | Givaudan S.A de C.V            | FCA004      |

PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN DE ESPIRONOLACTONA PARA  
USO PEDIÁTRICO

---

|                     |                   |            |
|---------------------|-------------------|------------|
| Sabor plátano       | Firmenich         | SAMS2496/3 |
| Color rojo fresa    | Deiman S.A de C.V | 1077D83120 |
| Color rojo grosella | Deiman S.A de C.V | 0363D5801  |
| Color naranja       | Deiman S.A de C.V | 7EZ        |
| Agua purificada     | Bonafont          | L100       |

## VII. DIAGRAMA DE FLUJO



## **VIII. METODOLOGÍA**

### **8.1 Caracterización del principio activo**

#### **8.1.1 Descripción**

Se realizó de manera visual observando su forma y color.

#### **8.1.2 Punto de fusión**

Determinada por calorimetría diferencial de barrido.

Se encendió el calorímetro 30 minutos antes de su uso.

Se pesaron aproximadamente de 3 a 5 mg de espironolactona en un crisol de aluminio.

Se selló el crisol con una prensa y se colocó en el calorímetro.

Se realizó el análisis con las siguientes condiciones:

- Rango de calentamiento 180-230°C
- Velocidad de 10°C /min
- Flujo de nitrógeno 15 mL /min

#### **8.1.3 Solubilidad**

Se colocaron 0.1g de espironolactona en un tubo de ensaye y se adicionó 1mL de disolvente ya sea cloroformo, benceno, acetato de etilo, metanol o agua, se agitó vigorosamente durante 30 segundos a intervalos de 5 min, luego se adicionó otro mililitro y se volvió a agitar, este procedimiento se continuó hasta los 30 minutos a una temperatura de 25°C.

#### **8.1.4 Ensayo de Identidad UV**

Se pesaron 3 mg de espironolactona colocándose en un matraz aforado de 25 mL.

Se aforó con metanol y se tomó 1 mL de esta solución para después llevarlo a un volumen de 10 mL con metanol.

Al final se obtuvo una concentración de 12 µg/mL, con la cual se realizó un barrido en el espectrofotómetro UV.

### **8.1.5 Determinación de IR**

La muestra se preparó como un disco, se molió KBr y la muestra se colocó entre un punzón y una matriz, se aplicó una presión de aproximadamente 50000 psi para la obtención del disco. La frecuencia de lectura para la espirolactona fue de 380 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

### **8.1.6 Determinación de pH**

Se calibró el potenciómetro, se lavó y se secó el electrodo.

Se colocó la solución de espirolactona en un vaso de 50 mL y se efectuó la determinación de pH, la prueba se realizó por duplicado.

### **8.1.7 Microscopía electrónica de barrido (SEM)**

La microscopía electrónica de barrido se realizó de acuerdo al procedimiento técnico PT-USAI-FQ-LM-001 de USAI en la Facultad de Química. Las muestras se analizaron utilizando un microscopio electrónico de barrido de presión variable, marca JEOL modelo 5900LV, con un rango de magnificación de 18X a 300,000X y cuya resolución es de 3 nm en alto y 5 nm en bajo vacío.

### **8.1.8 Valoración**

Método desarrollado y validado en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

#### *Fase móvil*

Metanol: amortiguador de fosfatos pH 3 (55:45) se degasificó cada uno de ellos durante 20 minutos y se colocaron en el equipo

#### *Preparación de referencia*

Se disolvieron 6 mg de SRef de espirolactona en un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con fase móvil. Se tomó 1 mL de esta solución y se llevó a un volumen de 10 mL en un matraz volumétrico con fase móvil obteniendo con esto una concentración de 60  $\mu\text{g}$  / mL de SRef de espirolactona.

#### *Preparación de la muestra*

Se pesaron 6 mg de espirolactona, se disolvieron en fase móvil y se llevaron a un volumen de 10 mL en un matraz volumétrico.

A continuación se tomó 1 mL de la solución anterior y se colocó en un matraz volumétrico de 10 mL, y se prosiguió a aforar con fase móvil.

#### *Condiciones cromatográficas*

Detector de luz UV, longitud de onda de 258 nm, columna de 150 x 4.6 mm y velocidad de flujo de 1 mL/min.

#### *Procedimiento*

Se inyectó por sextuplicado volúmenes iguales de la preparación de la mezcla de referencia para verificar que el coeficiente de variación no fuera mayor a 1.5 por ciento.

Una vez cumplida la especificación anterior se inyectaron por separado 20 µL de la referencia y de la muestra.

Con los resultados observados en los cromatogramas se calculó la cantidad en microgramos de espirolactona contenidos en la muestra por medio de la siguiente fórmula:

$$100(C) \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Dónde:

$A_m$  = % de área de la espirolactona

C= concentración en µg/mL de SRef de espirolactona

$A_{ref}$  = % de área de la SRef de espirolactona

#### Criterio

Contiene no menos de 97.0 por ciento y no más de 103.0 por ciento de espirolactona.

### **8.1.9 Reología**

#### ***Distribución del tamaño de partícula***

Se pesaron aproximadamente 5 g de espirolactona

Se colocaron mallas de No. 40, 60, 80, 100, 200 y 270 en el Rotap en forma ascendente.

Se colocó la muestra sobre la malla No. 40 y se encendió el equipo durante 20 minutos.

Posteriormente se pesó la cantidad que quedó en cada una de las mallas y se determinó la distribución del tamaño de partícula.

Los resultados obtenidos se reportaron en tamaño de partícula (µm) vs % retenido.

#### ***Velocidad de Flujo***

Se colocó un embudo en el anillo metálico y se fijó al soporte a una altura de 7 cm de altura, desde la parte final del tallo del embudo hasta la mesa de trabajo.

Se colocó una hoja milimétrica debajo del embudo teniendo como base la mesa de trabajo.

Se tapó el orificio de salida del embudo y se llenó con el polvo.

Se destapó el orificio y se registró el tiempo (con cronómetro) necesario para que toda la muestra fluyera por el embudo.

Se pesó la muestra y se restó el peso de la hoja milimétrica.

La prueba se realizó por triplicado.

Los resultados se reportaron en g/s.

### ***Ángulo de reposo***

Se midió el diámetro y la altura del montículo formado anteriormente.

El resultado se reporta con base en la siguiente ecuación:

$$\text{tg}^{-1}\theta = h / r$$

Dónde:

$\text{tg}^{-1}\theta$  = ángulo de reposo

h= altura del montículo

r= radio del montículo

### ***Densidad aparente***

Se pesó una probeta vacía y limpia de 5mL, se llenó con la espirolactona y después se volvió a pesar.

Se determinó el volumen que ocupaba este.

La prueba se realizó por triplicado y el resultado se reportó empleando la siguiente ecuación:

$$DA = M/V$$

Dónde:

DA= densidad aparente

M= peso del polvo en gramos

V= volumen del polvo ocupado en mL

### ***Densidad compactada***

Una vez llena la probeta se tapó con un poco de parafilm

Se colocó la probeta en un compactador ERWEKA SNM

Se golpeó 200 veces la probeta en el compactador ERWEKA SVM para tener un volumen constante.

Se determinó el volumen que ocupaba el polvo

Se pesó la probeta con el polvo compactado para obtener la masa de este.

La prueba se realizó por triplicado y el resultado se obtuvo con la ecuación:

$$DC = M / V$$

Dónde:

DC= densidad compactada

M= peso de la polvo en gramos

V= volumen ocupado por el polvo en mL después de compactar

### Índice de Hausner

Con los resultados de densidad aparente y compactada se determinó el índice de Hausner.  
El resultado se calculó por triplicado con la ecuación:

$$IH = \frac{DC}{DA}$$

Dónde:

IH= Índice de Hausner

DC= densidad compactada en g / mL

DA= densidad aparente en g / mL

La tabla 11 se muestra las características de flujo de un polvo de acuerdo al valor del Índice de Hausner.

**Tabla 11.** Interpretación de los resultados del Índice de Hausner

| <i>Índice de Hausner</i> | <i>Características del flujo</i> |
|--------------------------|----------------------------------|
| < 1.2                    | Flujo excelente                  |
| 1.2 – 1.5                | Buen flujo                       |
| >1.5                     | Pobre flujo                      |

### Índice de Carr

Con los resultados de densidad aparente y compactada se determino el índice de Carr.  
El resultado se calculó por triplicado con la ecuación:

$$IC = \frac{(DC - DA)}{DC} \times 100$$

Dónde:

IC= Índice de Carr o % de compresibilidad

DA= densidad aparente en g / mL

DC= densidad compactada en g/ mL

La tabla 12 muestra las características de flujo de un polvo de acuerdo al valor del Índice de Carr.

**Tabla 12.** Interpretación de los resultados del Índice de Carr

| <i>Índice de Carr</i> | <i>Características de flujo</i> |
|-----------------------|---------------------------------|
| 5 - 15                | Excelente                       |
| 12 – 16               | Bueno                           |
| 18 – 21               | Regular                         |
| 23 - 28               | Pobre                           |

## 8.2 Obtención de la micropartícula de espironolactona

Tomando como referencia el artículo de la preparación y caracterización de nanopartículas de espironolactona por precipitación con un antisolvente<sup>28</sup> se realizó la obtención de la partícula de espironolactona para tener mejor dispersión en la fase externa de la suspensión.

Se implementaron 2 métodos los cuales son descritos a continuación:

### Método I

Para la obtención de la micropartícula se preparó la solución de HPMC 0.125% y la de espironolactona sobresaturada en metanol (100 mg/ mL), cada una de estas en vasos de precipitados, se realizó la mezcla de ambas en un vaso de acero, se agitó vigorosamente con un agitador de vidrio, se centrifugó la mezcla a 1400 rpm durante 15 minutos, el precipitado se lavó 2 veces con agua para finalmente ser secado a 80 °C durante 24 horas. El polvo obtenido se pasó por diferentes tamices para determinar su distribución del tamaño de partícula.

### Método II

Para la obtención de la micropartícula de espironolactona se acondicionaron dos embudos y dos mangueras de látex (Figura 5) que pasaron la misma cantidad de solución en un determinado tiempo (Prototipo diseñado por el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la FES Zaragoza).

Se determinó la velocidad de flujo para cada una de las mangueras, la agitación de la mezcla se realizó mecánicamente colocando un agitador magnético a 1000 rpm. La adición de las soluciones se realizó al mismo tiempo y una vez obtenida la mezcla final se agitó durante 15 minutos, se centrifugó, lavó y finalmente se procedió a secar la partícula obtenida de espironolactona.

Para observar si existía alguna diferencia en el tamaño de partícula con respecto al tiempo de agitación, al método II se le incrementaron 15 minutos más a la agitación en la mezcla y se prosiguió con la metodología descrita.



**Figura 5.** Montaje del equipo para obtención de la micropartícula de espironolactona.

Una vez obtenida la micro partícula de espironolactona se le realizaron las siguientes pruebas con forme a la metodología anteriormente mencionada para la espironolactona.

- *Determinación del tamaño de partícula*
  - *Microscopía electrónica de barrido (SEM)*
  - *Punto de fusión*
  - *pH*
  - *Valoración conforme al método analítico utilizado para la espironolactona como principio activo.*
  - *Ensayo de IR.*
  - *Propiedades de flujo*
- 
- *Estabilidad química*

Para la prueba de estabilidad química de la micropartícula se llevó a cabo por cromatografía de líquidos de alta resolución, en donde se colocaron 50 mg de la micropartícula en tubos de ensayo, se adicionó a cada uno de ellos 10 mL de los diferentes medios, se agitó y se colocaron en un baño de agua a una temperatura de entre 75-85°C, después se tomó 1 mL de la solución y se llevó a un volumen de 10 mL con fase móvil (metanol: amortiguador de fosfatos pH 3 (55:45)). Se inyectó la muestra en el cromatógrafo con las siguientes condiciones: detector de luz UV, longitud de onda de 258 nm, columna de 150 x 4.6 mm y velocidad de flujo de 1 mL/ min.

Con los cromatogramas obtenidos se determinó si el tiempo de retención y la forma del pico se modificaron con respecto a la espironolactona principio activo.

### 8.3 Compatibilidad fármaco –excipiente

Se encendió el CDB 30 minutos antes de su uso.

Se pesaron aproximadamente 25 mg de espirolactona y 25 mg del excipiente a probar en un mortero de vidrio y se homogenizó la muestra del centro hacia afuera.

En un crisol de aluminio se colocó una muestra de aproximadamente 3-5 mg de la mezcla y se selló con una prensa para después colocarlo en el calorímetro.

Se realizó el análisis con las siguientes condiciones:

- Velocidad de 10°C /min
- Flujo de nitrógeno 15 mL /min

Se muestran en la Tabla 13 todos los excipientes sometidos a compatibilidad por CDB.

**Tabla 13.**Excipientes sometidos a compatibilidad <sup>29</sup>.

| Función                 | Excipiente 1       | Excipiente 2      | Excipiente 3          |
|-------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|
| <i>Edulcorante</i>      | Sacarosa           | Sacarina          | Fructosa              |
| <i>Agente suspensor</i> | Tragacanto         | Goma guar         | Carboximetilcelulosa  |
| <i>Aglutinante</i>      | PVP                | Almidón           | Lactosa Monohidratada |
| <i>Conservador</i>      | Sorbato de potasio | Benzoato de sodio | Propilparabeno        |
| <i>Colorante</i>        | Naranja            | Rojo fresa        | Rojo grosella         |
| <i>Saborizante</i>      | Cereza             | Plátano           | Grosella              |
| <i>Amortiguador</i>     | Citrato de sodio   | Ácido cítrico     | -----                 |

Una vez obtenidos los termogramas se procedió a identificar los componentes que provocaban una interacción con la espirolactona mediante su punto de fusión.

## 8.4 Formulación

### 8.4.1 Formulaciones tentativas

Teniendo como base los estudios de compatibilidad obtenidos por Calorimetría Diferencial de Barrido se diseñaron ocho formulaciones tentativas que se muestran en la tabla 14 tomando como referencia los porcentajes establecidos en la literatura <sup>29</sup>:

**Tabla 14.** Formulaciones propuestas para la suspensión en %p/v

| Excipiente            | F1    | F2    | F3    | F4    | F5    | F6    | F7    | F8    |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Espironolactona       | 0.5%  | 0.5%  | 0.5%  | 0.5%  | 0.5%  | 0.5%  | 0.5%  | 0.5%  |
| Sacarosa              | ----- | 25%   | 30%   | 20%   | 25%   | ----- | ----- | ----- |
| Sacarina sódica       | ----- | ----- | ----- | 0.2%  | 0.2%  | 0.2%  | 0.2%  | 0.2%  |
| Fructosa              | 20%   | ----- | ----- | ----- | ----- | 20%   | 20%   | 25%   |
| Goma Guar             | 1.0%  | 0.75% | 0.75% | 0.5%  | ----- | ----- | ----- | ----- |
| CMC                   | ----- | ----- | ----- | ----- | 1.0%  | 0.75% | 0.75% | 0.5%  |
| PVP 1%                | 10mL  | 10mL  | 10mL  | 10mL  | 10mL  | 10mL  | 10mL  | 10mL  |
| Benzoato de sodio     | 0.2%  | 0.2%  | 0.2%  | 0.2%  | 0.2%  | 0.2%  | 0.2%  | 0.2%  |
| Rojo grosella         | 0.02% | 0.02% | 0.02% | 0.02% | 0.02% | 0.02% | ----- | 0.02% |
| Ácido cítrico         | ----- | 0.16% | 0.16% | 0.16% | 0.16% | 0.16% | 0.16% | 0.16% |
| Citrato de sodio      | ----- | 0.04% | 0.04% | 0.04% | 0.04% | 0.04% | 0.04% | 0.04% |
| Sabor cereza          | 0.04% | 0.20% | 0.04% | 0.04% | 0.04% | 0.04% | ----- | 0.04% |
| Sabor plátano         | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | 0.04% | ----- |
| Estearato de magnesio | 0.5%  | 0.5%  | 0.5%  | 0.5%  | 0.5%  | 0.5%  | 0.5%  | 0.5%  |

#### **8.4.2 Procedimiento de fabricación**

Para cada una de las formulaciones se procedió de la misma manera para la fabricación del lote.

Tamaño de lote: 50mL

Se pesó cada uno de los excipientes a utilizar así como también la partícula de espirolactona obtenida por precipitación, a continuación la PVP se preparó al 1% en 10mL de etanol para ser utilizada posteriormente como agente aglutinante, mientras que el estearato de magnesio se reservó. Los demás excipientes pesados se pasaron por una malla No. 40 para desaparecer grumos y homogenizar el tamaño de partícula, luego se colocó la mezcla de estos en una bolsa pequeña de plástico y se agitó manualmente durante 10 minutos. Una vez mezclado se colocó el polvo en una charola de aluminio y se le agregó PVP al 1% para formar una pasta arenosa que finalmente sería el granulado, se secó a 180°C durante 1 hora. Para la granulación se utilizó una malla No. 20 para unificar el tamaño de partícula del granulado, al final se agitó 3 minutos con el estearato de magnesio como lubricante.

#### **8.4.3 Control de calidad del granulado**

##### ***Descripción***

Visual y por microscopía electrónica de barrido

##### ***Valoración***

Realizada por HPLC conforme al método descrito para la espirolactona desarrollado y validado previamente en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica.

##### ***Fase móvil***

Metanol: amortiguador de fosfatos pH 3 (55:45) se degasificó cada uno de ellos durante 20 minutos y se colocaron en el equipo.

##### ***Preparación del estándar interno***

Se pesaron 5 mg de metilprednisolona en la microbalanza y se colocaron en un matraz volumétrico de 25 mL.

Se disolvió y aforó respectivamente con metanol.

##### ***Preparación de la mezcla de referencia***

Se pesaron 12.5 mg de espirolactona y se colocaron en un matraz volumétrico de 25 mL.

Se disolvió y se aforó respectivamente con metanol.

Se tomaron 1.2 mL de esta solución y se colocaron en un matraz volumétrico de 10 mL.

Se adicionó 1 mL del estándar interno y después se aforó con la fase móvil.

#### *Preparación de la muestra*

Se pesó una cantidad del granulado equivalente a 6 mg de espirolactona.

Se pasaron a un matraz volumétrico de 10 mL posteriormente se disolvió y se llevó al aforo con fase móvil.

A continuación se tomó 1 mL de la solución anterior y se colocó en un matraz volumétrico de 10 mL, se le adicionó 1 mL de metilprednisolona como estándar interno y se prosiguió a aforar con fase móvil.

#### *Condiciones cromatográficas*

Detector de luz UV, longitud de onda de 258 nm, columna de 150 x 4.6 mm y velocidad de flujo de 1 mL/ min.

#### *Procedimiento*

Se inyectaron por sextuplicado volúmenes iguales de la preparación de la mezcla de referencia para verificar que el coeficiente de variación no fuera mayor a 1.5 por ciento. Una vez cumplida la especificación anterior se inyectó por separado 20 µL de la mezcla de referencia y de la muestra.

Con los cromatogramas obtenidos se calculó la cantidad de espirolactona contenida en la muestra del granulado por medio de la siguiente fórmula:

$$\frac{Ax}{[x]} = F \left( \frac{As}{[s]} \right)$$

Donde:

Ax = % de área de la espirolactona

[x] = concentración en µg/mL de la espirolactona

F= factor de dilución

As = % de área del estándar interno (metilprednisolona)

[s]= concentración del estándar interno en µg/mL

#### *Propiedades reológicas*

Se determinaron como se describió para la espirolactona.

#### 8.4.4 Control de calidad de la suspensión

##### **Aspecto**

La suspensión agitada se vació en una probeta limpia y seca para su observación.

##### **pH**

Se determinaron como se describió para la espirolactona.

##### **Densidad**

El picnómetro se lavó con agua y extran por dentro y por fuera, su manipulación se llevó a cabo con guantes para evitar que se ensuciara. Se secó con papel absorbente por dentro y por fuera. Para su calibración se ensambló y pesó vacío en una balanza analítica, utilizando los guantes para no dejar residuos de grasa en él, se registró el peso en gramos, hasta la cuarta cifra decimal. Se retiró la tapa del tubo capilar y el tapón esmerilado con el termómetro. Se llenó el picnómetro con agua destilada recientemente hervida y enfriada a 20°C. Se colocó cuidadosamente el tapón esmerilado con el termómetro y se dejó que el exceso de agua saliera por el tubo capilar. Se verificó que no hubiera burbujas en el interior del cuerpo del picnómetro y del capilar. Se procedió a colocar el picnómetro lleno y ensamblado, pero sin tapa, en un baño a 20°C, luego se secó muy bien el exterior y la boca del capilar y se colocó la tapa ajustándola bien, para luego poder registrar el peso hasta la cuarta cifra decimal. Se realizó el mismo procedimiento con la muestra de la suspensión y se calculó el peso del agua y de la muestra contenida en el picnómetro mediante la siguiente fórmula:

$$C=B-A$$

Dónde

C= peso del agua en gramos

B= peso del picnómetro lleno con agua en gramos

A= peso del picnómetro vacío en gramos.

La densidad relativa de la muestra se calculó mediante:

$$DR= (D/C)$$

Dónde:

DR=densidad relativa de la muestra

D= peso de la muestra en gramos

C= peso del agua en gramos, medida a 20°C

##### **Volumen de sedimentación<sup>30</sup>**

Se vaciaron y homogenizaron 25 mL de la suspensión y después se llenó la probeta de 25 mL con la muestra y se le colocó papel parafilm.

Se dejó reposar la muestra durante 24 horas y se evaluó el volumen de sedimentación.

Para su evaluación se registró el volumen disperso y este no debió ser menor del 90%.

La prueba se realizó por duplicado y con la siguiente fórmula se calculó el volumen de sedimentación (Vs)

$$V_s = V_2/V_1 \times 100$$

V<sub>s</sub>= Volumen de sedimentación

V<sub>1</sub>= Volumen disperso inicial

V<sub>2</sub>= Volumen disperso final

### ***Redispersabilidad<sup>30</sup>***

Después de realizar la prueba de volumen de sedimentación, se procedió a evaluar la prueba de redispersabilidad invirtiendo cada una de las probetas en un ángulo de 180° y se verificó si existía un sedimento presente o no.

Se repitió nuevamente la inversión de la probeta, hasta que no se observó la presencia del sedimento y la suspensión se homogenizara por completo, se contaron el número de vueltas y si después de diez vueltas o menos la suspensión se homogenizó por completo la prueba es aceptada.

### ***Límites microbianos***

Se prepararon 100 mL de un amortiguador de fosfatos pH 7 y 100 mL de agar soya tripticaseína.

Se colocaron 50 mL de la buffer en un matraz Erlenmeyer y se tapó con su tapón de gasa.

Se esterilizaron la solución amortiguadora, el agar, dos cajas Petri y cuatro pipetas de 1 mL.

Se tomó 1 mL de la suspensión con una pipeta estéril y se colocó en un matraz que contenía 50 mL de la solución amortiguadora pH 7. Se homogenizó la mezcla y se tomó 1 mL de esta para colocarlo en una caja Petri estéril.

Se añadió a la caja Petri aproximadamente 20 mL del medio agar soya tripticaseína y se agitó con movimientos rotatorios suaves para mezclar la alícuota de la muestra con el medio de cultivo evitando derramar el líquido.

Se permitió que el medio de cultivo solidificara y se incubó la placa en posición invertida entre 30°C y 35°C durante 48 h a 72 h. La prueba se realizó por duplicado.

Después del período de incubación y auxiliándose de una lupa, se determinaron las UFC de la placa 1 y de la placa 2. Se calculó el promedio de las UFC de las dos placas con la siguiente ecuación:

$$UFC = \left[ \frac{\sqrt{UFC1 + 0.5} + \sqrt{UFC2 + 0.5}}{2} \right] - 0.5$$

### **Valoración**

#### *Preparación de la muestra*

De la suspensión de espironolactona de 5 mg/mL se tomaron 1.2 mL con ayuda de una bureta y se colocaron en un matraz volumétrico de 10 mL, adicionando posteriormente un poco de fase móvil para someter a sonicar durante 2 minutos, después se homogenizó y aforo con fase móvil.

#### *Condiciones cromatográficas*

Las mismas que han sido mencionadas anteriormente.

Con los cromatogramas obtenidos se calculó la cantidad de espironolactona contenida en la muestra del granulado por medio de la siguiente fórmula:

$$\frac{Ax}{[x]} = F \left( \frac{As}{[s]} \right)$$

Donde:

Ax = % de área de la espironolactona

[x] = concentración en µg/mL de la espironolactona

F= factor de dilución

As = % de área del estándar interno (metilprednisolona)

[s]= concentración del estándar interno en µg/mL

## IX. RESULTADOS Y ANÁLISIS

### 9.1 Caracterización del principio activo

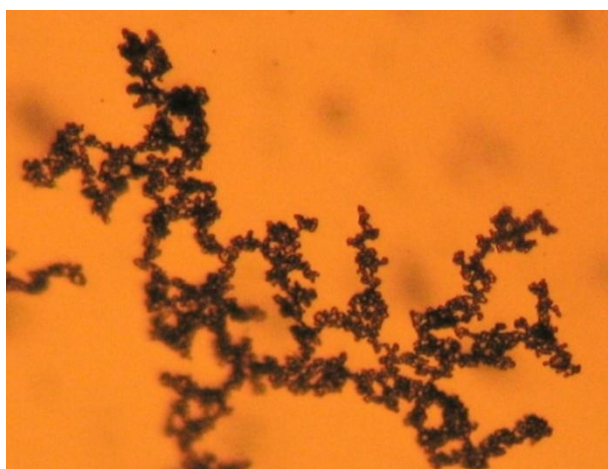
**Tabla 15.**Caracterización de la espironolactona

| <i>Determinación</i> | <i>Especificación</i>                                                                                                                                                                                   | <i>Resultado</i>                                      |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Descripción          | Polvo blanco o amarillo claro con sabor amargo.                                                                                                                                                         | Polvo blanco con sabor amargo.                        |
| Solubilidad          | Fácilmente soluble en cloroformo y benceno, poco soluble en acetato de etilo, ligeramente soluble en metanol y casi insoluble en agua.                                                                  | Cumple                                                |
| Ensayo de identidad  | UV. El espectro de absorción de la espironolactona debe ser igual para el estándar y la muestra.<br>IR. El espectro de la muestra corresponde a la de la sustancia de referencia de la espironolactona. | Cumple<br>Figura 8 y Figura 9 de la<br>Página 50 y 51 |
| Punto de fusión      | 198°C - 209°C                                                                                                                                                                                           | 210°C                                                 |
| Valoración           | 97.0 % - 103%                                                                                                                                                                                           | 99.6%                                                 |

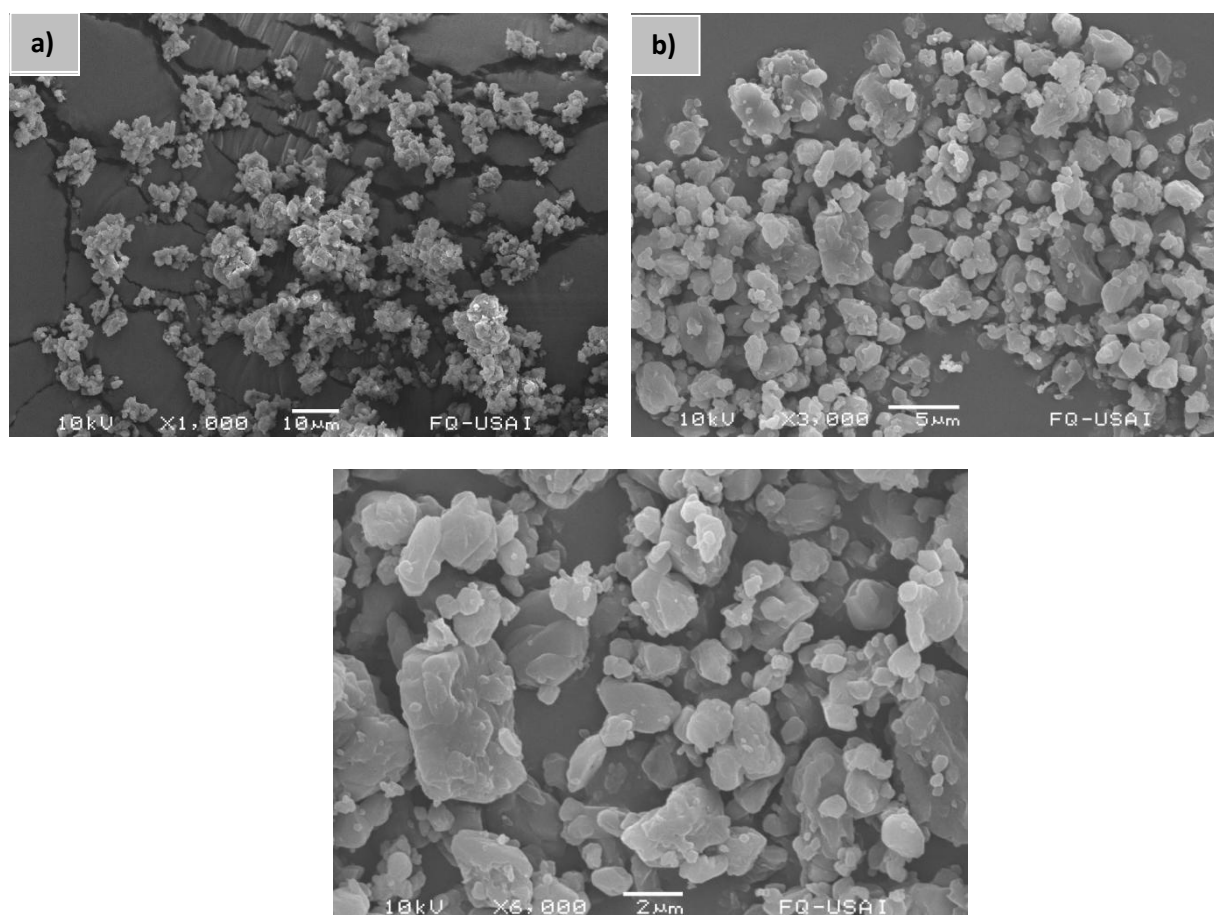
En la Tabla 15 se muestran los resultados de la caracterización realizada a la espironolactona, dichas determinaciones cumplieron con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª edición. Para el caso del punto de fusión la especificación se encuentra reportada en el certificado de análisis expedido por el laboratorio Retecma S.A de C.V el que fue con el quien se adquirió el principio activo.

La espironolactona a simple vista se observó como un polvo de color blanco con sabor amargo, olor característico y del cual se tiene una muy difícil manipulación. Se observaron las características estructurales de la partícula de espironolactona en el microscopio óptico y por análisis de microscopía electrónica de barrido.

La Figura 6 muestra la espironolactona vista en el microscopio óptico, donde se observaron uniones entre las partículas formando con esto una red muy entrelazada.



**Figura 6.** Espironolactona observada en microscopio óptico a 40X



**Figura 7.** Espironolactona observada por microscopia electrónica de barrido a) 1000X, b) 3000 X y c) 6000 X

La Figura 7 muestra diferentes imágenes de la espironolactona, en dónde se identificaron estructuras redondeadas que forman conglomerados debido a fuerzas intermoleculares que hacen que las partículas permanezcan fuertemente unidas<sup>31</sup>.

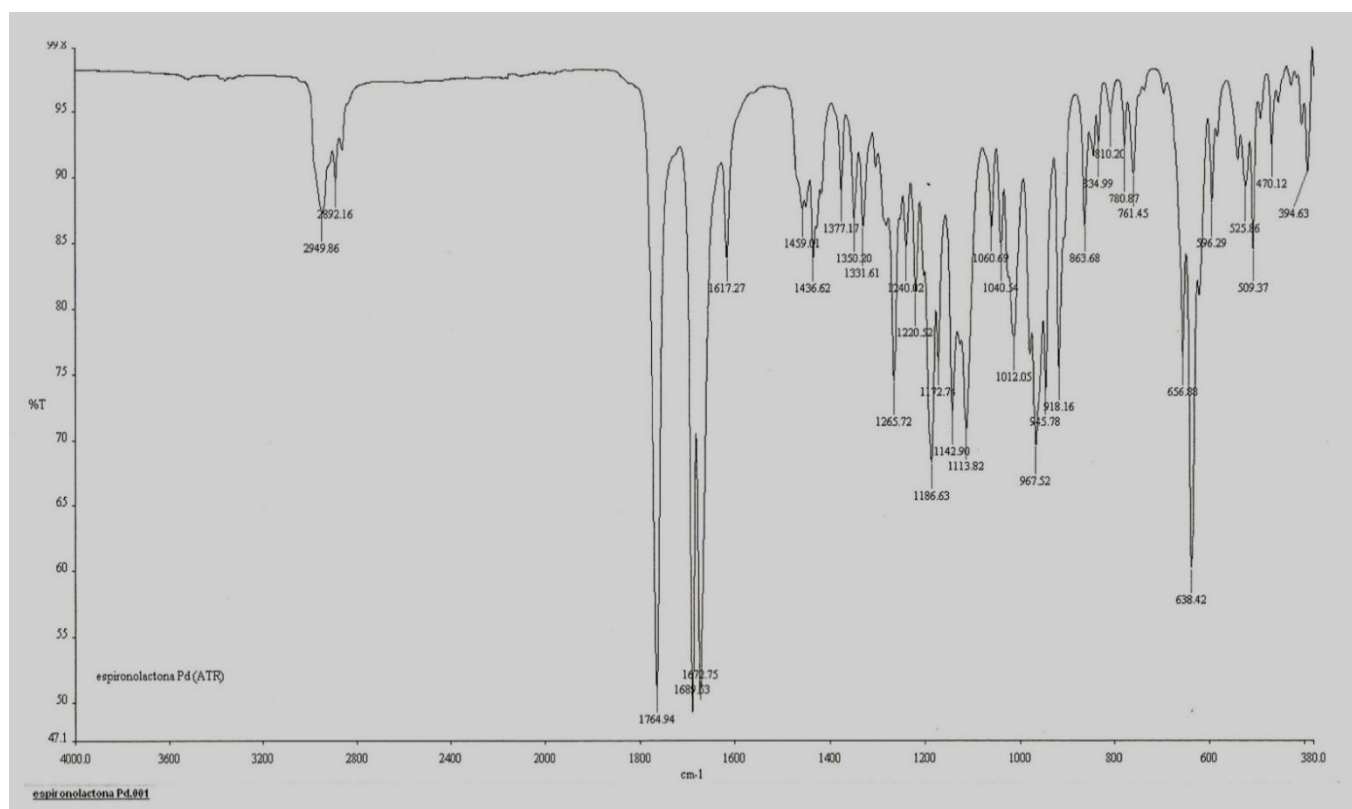
La solución que se realizó para conocer el pH fue difícil de obtener, ya que la hidrofobicidad de la espirolactona hizo que flotara en agua y sólo con agitación muy vigorosa durante 13 minutos se logró dispersar obteniendo un pH de 7.2. Ya que la espirolactona se deriva de un ciclopentanoperhidrofenantreno tiene principalmente cuatro anillos que le dan a la molécula hidrofobicidad que se refleja con la escasa solubilidad en agua<sup>32</sup>.

El espectro infrarrojo (Figura 8 y Tabla 16) muestran las principales señales de la espirolactona.

**Tabla 16.** Principales señales de la espirolactona<sup>32</sup>

| Frecuencia $\text{cm}^{-1}$ | Grupo funcional     |
|-----------------------------|---------------------|
| 1750 - 1735                 | Tiolester y lactona |
| 1690                        | Cetona              |
| 2960-2870                   | Metilo              |

### *Espectro IR*



**Figura 8.** Espectro infrarrojo de la espirolactona

### Espectro UV

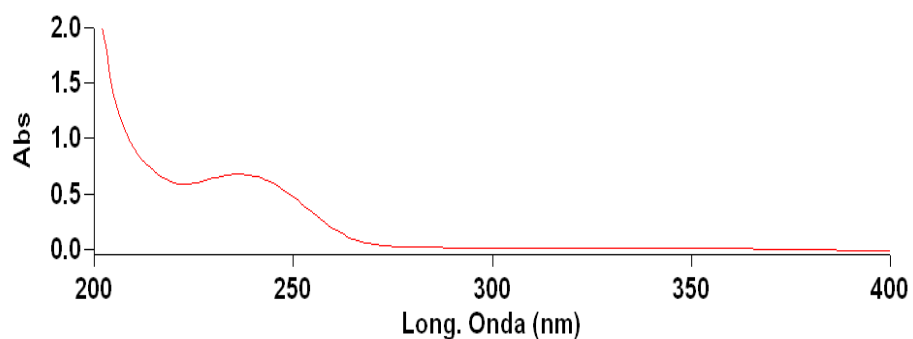


Figura 9. Espectro UV de espirolactona en metanol a 12  $\mu\text{g}$  / mL

### DISTRIBUCIÓN TAMAÑO DE PARTÍCULA

**Tabla 17.** Distribución del tamaño de partícula de la espirolactona

| No.<br>Malla | Apertura del tamiz<br>( $\mu\text{m}$ ) | %<br>Retenido |
|--------------|-----------------------------------------|---------------|
| 40           | 420                                     | 10.13         |
| 60           | 250                                     | 4.87          |
| 80           | 177                                     | 2.03          |
| <b>100</b>   | <b>149</b>                              | <b>67.88</b>  |
| 200          | 74                                      | 8.39          |
| 270          | 53                                      | 4.70          |

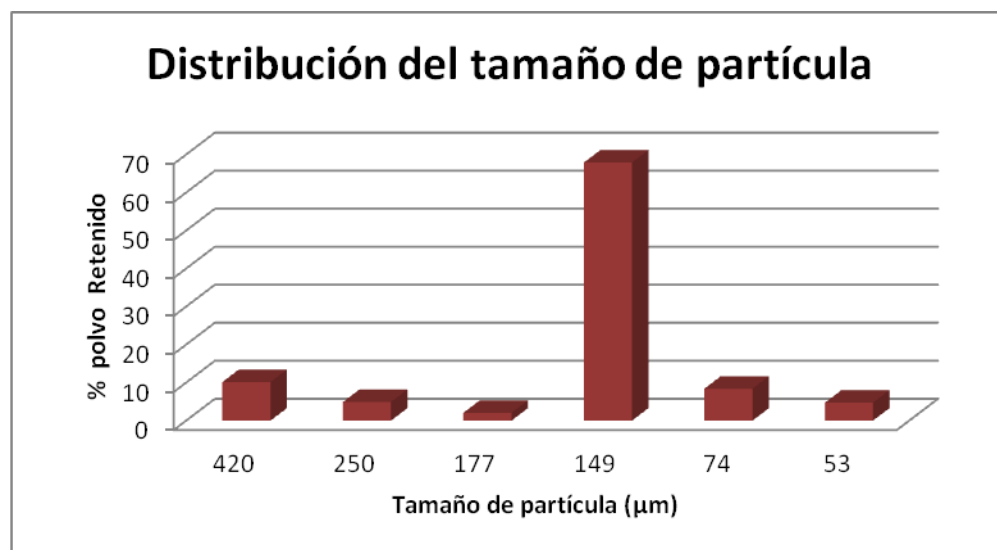


Figura 10. Representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula de espirolactona

El mayor porcentaje de polvo retenido de espironolactona (67.88 %) se encuentra en el número de malla 100 que tiene un tamaño de partícula de 149  $\mu\text{m}$  que se resalta con negritas en la Tabla 17 y se representa en la Figura 10. Al final del tamizado se obtuvo una pérdida del 2% de polvo debido a la estática que presenta este principio activo, lo que hizo que se pegara en las mallas y en la brocha con la que se recogía para después ser pesado.

#### *PROPIEDADES DE FLUJO*

En la tabla 18 se observan las propiedades reológicas que presentó la espironolactona, donde se resalta que este activo tiene problemas con respecto al flujo, ya que no fluyó libremente y por lo tanto no se deslizó por el embudo para la determinación de la velocidad de flujo y el ángulo de reposo. Mientras que en el Índice de Carr y Hausner presenta propiedades regulares.

**Tabla 18.** Propiedades reológicas de la espironolactona

| <i>Parámetro</i>    | <i>Resultado</i> | <i>Tipo de flujo</i> |
|---------------------|------------------|----------------------|
| Densidad aparente   | 0.1851           | ----                 |
| Densidad compactada | 0.2380           | ----                 |
| Índice de Hausner   | 1.28             | Bueno                |
| Índice de Carr      | 22.22            | Regular              |
| Velocidad de flujo  | Sin flujo        | ----                 |
| Ángulo de reposo    | ----             | ----                 |

## 9.2 Obtención de la micropartícula de espironolactona con HPMC

Una estrategia de formulación más reciente para mejorar la disolución de fármacos prácticamente insolubles en agua es la preparación de nano o micro partículas<sup>33</sup>. Conforme a esto la preparación de micropartículas de espironolactona resultó ser una alternativa para mejorar considerablemente sus características en agua.

La obtención de los cristales está dada primeramente por tres pasos primordiales: sobresaturación, nucleación y crecimiento cristalino<sup>34</sup>. La preparación de una solución sobresaturada de espironolactona (100 mg/ mL) que genera un aumento en el número de partículas amorfas en suspensión y la solución que contiene el estabilizador hacen que se reduzca la tensión en la interface sólido – líquido con lo que se aumenta la tasa de nucleación y por lo tanto se reduce el tamaño de partícula<sup>33</sup>.

Para la formulación de las micropartículas de espironolactona se utilizó como estabilizador HPMC 0.125% concentración tomada del artículo Dong<sup>28</sup>, polímero neutro que posee una alta actividad superficial debido al alto grado de sustitución de los grupos metoxi e hidroxipropil<sup>34</sup>.

Una vez preparada la micropartícula con la solución sobresaturada y el estabilizador mediante el método 1 donde se utiliza un agitador de vidrio, se obtuvieron los siguientes resultados en cuanto a la distribución del tamaño de partícula.

**Tabla 20.** Distribución del tamaño de la micropartícula de espironolactona por obtención del método I.

| No.<br>Malla | Apertura del tamiz<br>( $\mu\text{m}$ ) | %<br>Retenido |
|--------------|-----------------------------------------|---------------|
| 40           | 420                                     | 2.95          |
| 60           | 250                                     | 7.41          |
| 80           | 177                                     | 1.37          |
| 100          | 149                                     | 23.15         |
| <b>200</b>   | <b>74</b>                               | <b>63.67</b>  |
| 270          | 53                                      | 1.22          |
| 400          | 37                                      | 0.19          |

Como se muestra en la tabla 20 el tamaño de partícula resultó de aproximadamente 74  $\mu\text{m}$  con este método. Mientras que para el método II se observan los siguientes resultados:

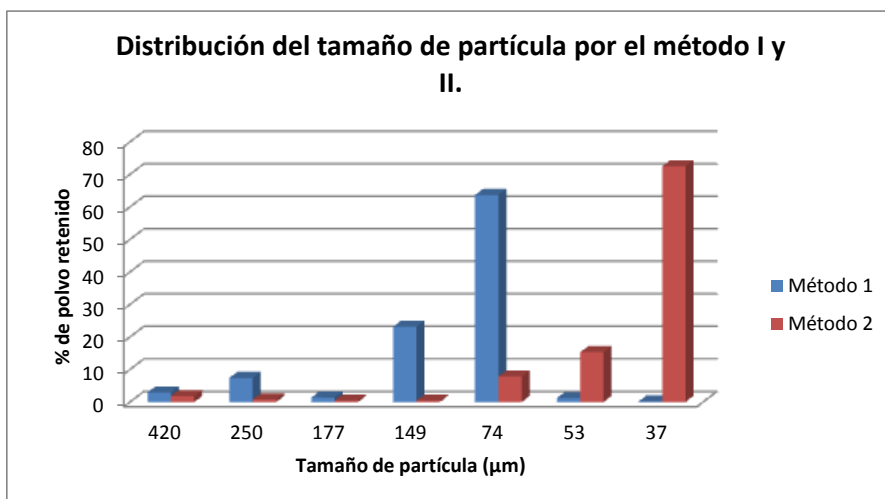
**Tabla 21.** Distribución del tamaño de la micropartícula de  
espironolactona obtenida por el método II.

| No.<br>Malla | Apertura del tamiz<br>( $\mu\text{m}$ ) | %<br>Retenido |
|--------------|-----------------------------------------|---------------|
| 40           | 420                                     | 1.81          |
| 60           | 250                                     | 0.80          |
| 80           | 177                                     | 0.47          |
| 100          | 149                                     | 0.39          |
| 200          | 74                                      | 7.81          |
| 270          | 53                                      | 15.32         |
| <b>400</b>   | <b>37</b>                               | <b>72.50</b>  |
| Base         | ----                                    | 0.86          |

Con los datos obtenidos se mostró una disminución en el tamaño de partícula considerable, esto debido a que al aumentar la velocidad de agitación la formación de los núcleos de la partícula fue más rápida y se logró mantener un equilibrio entre la formación de los núcleos y el crecimiento del cristal<sup>35</sup>.

La Figura 11 representa el comportamiento del método I y II en donde existió una reducción en el tamaño de partícula de  $74\mu\text{m}$  a  $37\mu\text{m}$  con lo que se obtuvo un 72.50% del polvo retenido. Atribuyéndose a la unión por adsorción de las moléculas de la HPMC en la superficie hidrofóbica de la espironolactona a través de puentes de hidrógeno, interacciones que inhiben el crecimiento del cristal<sup>34</sup>.

Por lo tanto el crecimiento del cristal resultó de una disminución en la concentración de la solución sobresaturada en los alrededores de los cristales crecientes, que posteriormente facilitó la disolución de las partículas amorfas, debido a la diferencia de solubilidad entre las fases amorfas y cristalinas<sup>35</sup>. Se observó que al finalizar el tiempo de agitación sólo se encuentran cristales formados por el proceso de precipitación, las estructuras amorfas se transformaron y proporcionaron repulsión estérica entre los cristales.

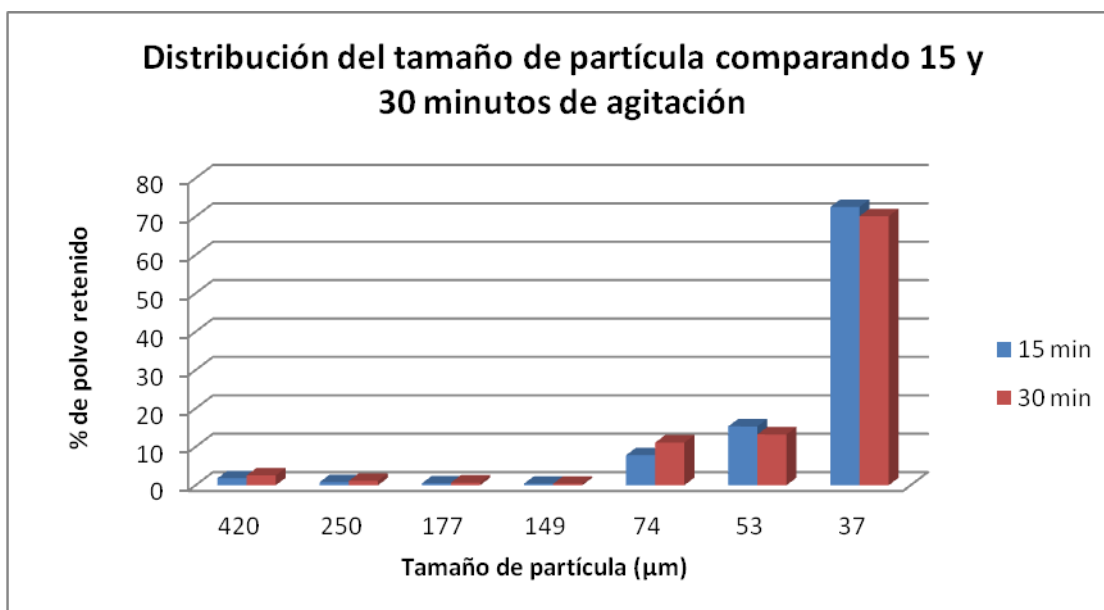


**Figura 11.** Representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula de la micropartícula obtenida por el método I y II.

Para determinar si el tiempo de agitación afecta el tamaño de partícula, se incrementó el tiempo de agitación por 15 minutos más (Tabla 22).

**Tabla 22.** Distribución del tamaño de la micropartícula de espironolactona con 30 min de agitación.

| No. Malla  | Apertura del tamiz (μm) | %            |
|------------|-------------------------|--------------|
| 40         | 420                     | 2.57         |
| 60         | 250                     | 1.12         |
| 80         | 177                     | 0.66         |
| 100        | 149                     | 0.39         |
| 200        | 74                      | 11.11        |
| 270        | 53                      | 13.23        |
| <b>400</b> | <b>37</b>               | <b>70.08</b> |

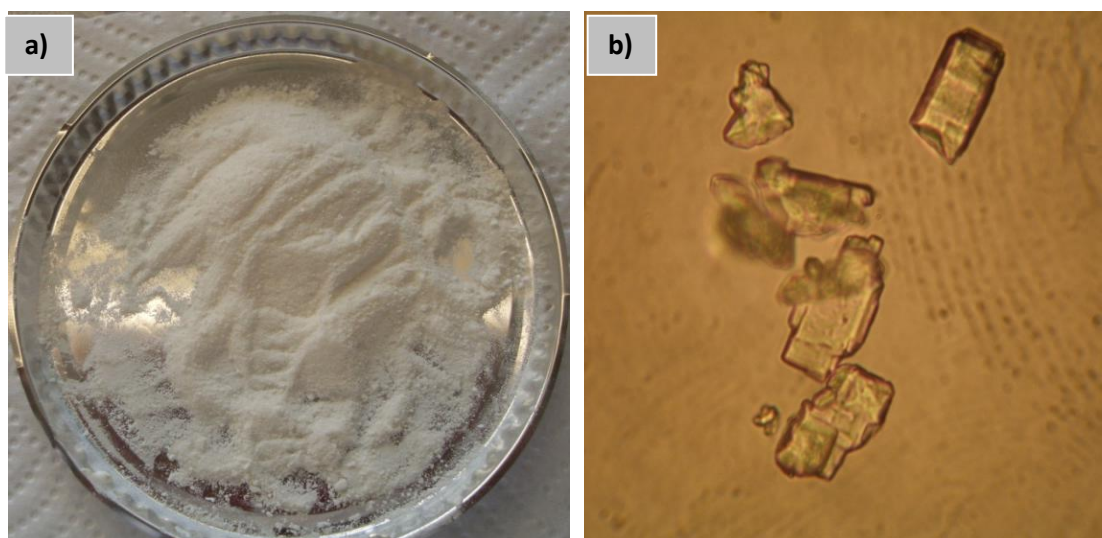


**Figura 12.** Representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula de la micropartícula con 15 y 30 minutos de agitación de la mezcla.

Con la Tabla 22 y la Figura 12 se concluye que después de 30 minutos de agitación ya no existió una disminución en el tamaño de partícula de la espirolactona, esta disminución se dio a la hora de colocar la solución sobresaturada junto con el estabilizador, el cual no debes sobrepasar el 2% ya que podría originarse una mayor viscosidad en la precipitación que obstaculizaría la difusión entre el disolvente (metanol) y el antisolvente (agua) <sup>36</sup>.

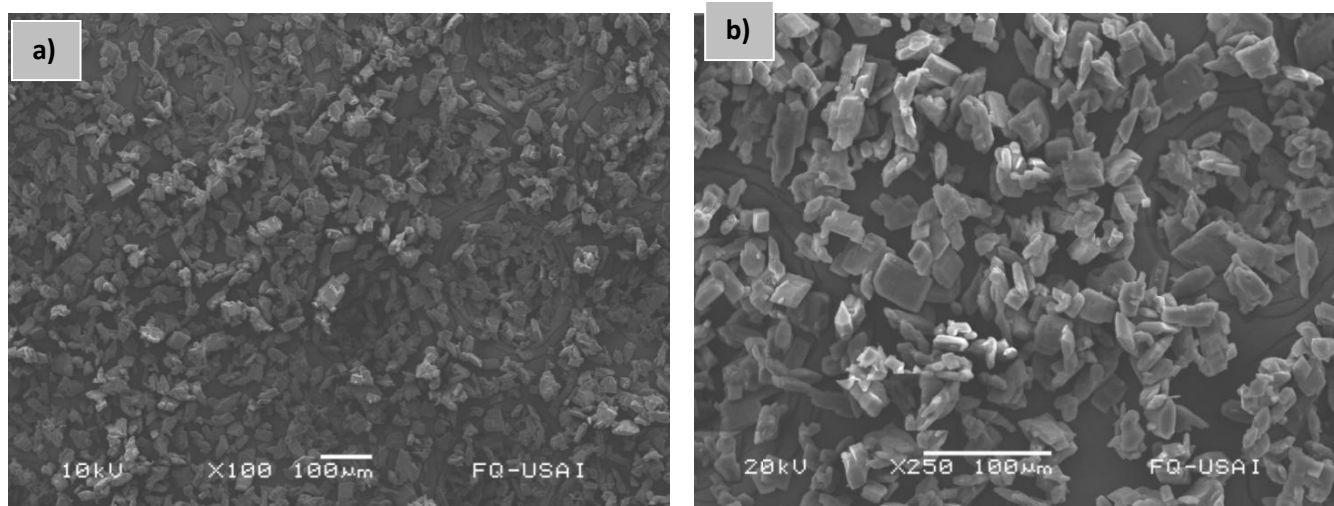
#### DESCRIPCIÓN DE LA MICROPARTÍCULA

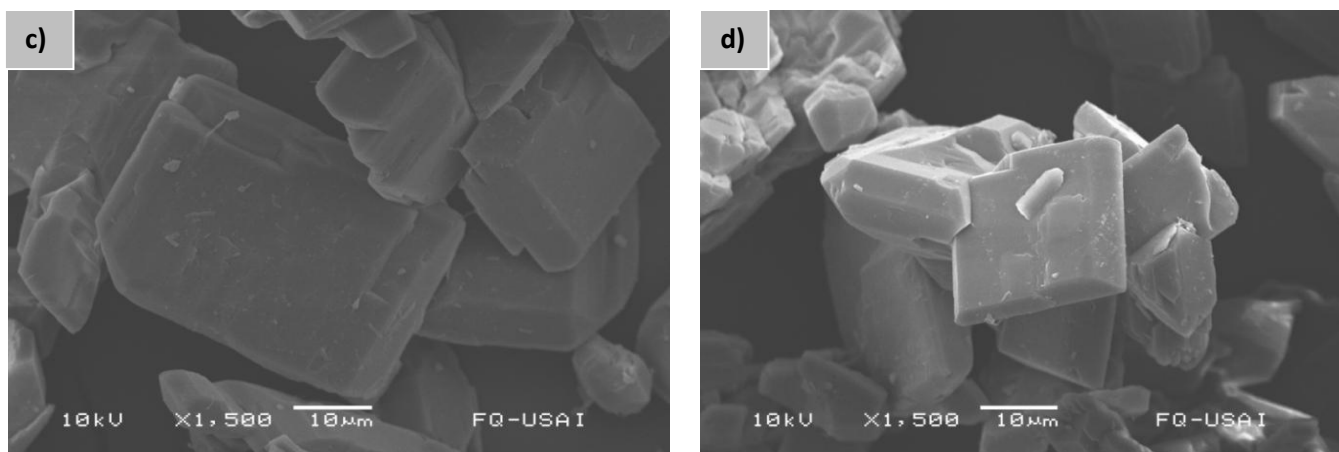
Adoptando la técnica del artículo de *Dong*<sup>28</sup> se obtuvo la micropartícula de espirolactona por medio de una precipitación con un antisolvente, a simple vista presentó una apariencia de un polvo de color blanco (Figura 13 a), con un pH aparente de 7.52, presentó una mejoría con respecto a la carga electrostática que tenía originalmente por lo que su manipulación fue más fácil y se evitó la adherencia del polvo a la espátula. También se mejoró la dispersión de la partícula en agua, puesto que en un principio sin la utilización de esta técnica era demasiado difícil lograr que la partícula redujera su ángulo de contacto en el agua <sup>33</sup>.



**Figura 13.** Micropartícula de espirolactona obtenida por precipitación a) observada a simple vista b) observada por microscopio óptico a 100X

La figura 13 *b* muestra cristales definidos traslucidos que pueden observarse sin formación de conglomerados. Para observar más definidamente el cristal se analizaron las micropartículas obtenidas por microscopía electrónica de barrido, obteniendo las siguientes imágenes:





**Figura 14.** Micropartícula de espironolactona obtenida por precipitación, observada por microscopia electrónica de barrido a) 100X cristales obtenidos con el estabilizador, b) 250X formación de conglomerados, c) 1500X cristal definido de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ , d) 1500X conglomerado de micropartículas.

Se mostró una distribución de partículas más homogénea (Figura 14 a) con una estructura cristalina sin observación de conglomerados de mayor tamaño, mientras que en la Figura 14b son perceptibles conglomerados formados con estructuras cristalinas que se observan definidamente en la Figura 14 c un tamaño de partícula de 30-40  $\mu\text{m}$  aproximadamente. Por último en la Figura 14 d se observa el conglomerado más definido, pudiéndose deber a la insuficiente cobertura superficial del estabilizador que hace que las partículas mantengan fuerzas estáticas que ocasionan que las micropartículas aun presenten atracción entre ellas<sup>36</sup>. El incremento de la HPMC podría solucionar este tipo de problema que hace que el cristal se encuentre en un conglomerado o también se requeriría de ultrasonido con lo que se podrían obtener nanopartículas entre 140nm- 2.86  $\mu\text{m}$ <sup>36</sup>. Pero como se realizó el método conforme a Dong<sup>28</sup> el artículo describe que si se aumentaba la concentración de la HPMC por arriba de 0.125% ya no existía una disminución del tamaño de partícula considerable por lo que se fijó con esa concentración y ya no se realizaron pruebas en cuanto a la concentración del estabilizador.

#### *PUNTO DE FUSIÓN*

Al igual que la espironolactona de cuñete, el análisis de la micropartícula generada por precipitación se determinó por Calorimetría Diferencial de Barrido. El punto de fusión fue de 210.17°C (Anexo A, Figura 21) que sigue siendo el mismo en comparación con la espironolactona como principio activo, es decir no existe transformación hacia un polimorfo con la precipitación realizada con HPMC, sólo que el fármaco se encuentra en un estado metaestable en la solución saturada y se transforma en un estado cristalino a través de nucleación y crecimiento del cristal<sup>35</sup> que suele brindar mayor estabilidad a la micropartícula que sin la HPMC<sup>33</sup>.

### SOLUBILIDAD

**Tabla 23.** Solubilidad de la micropartícula de espironolactona.

| Solvente         | Solubilidad        |
|------------------|--------------------|
| Agua             | Poca solubilidad   |
| Metanol          | Fácilmente soluble |
| Etanol           | Soluble            |
| Cloroformo       | Fácilmente soluble |
| Acetato de etilo | Poco soluble       |

Conforme a la Tabla 23 la solubilidad en agua no se mejora considerablemente, sólo se incrementa la dispersión de la micropartícula en este medio, ya que sin el tratamiento previo de la espironolactona resultaba casi imposible poder suspender la partícula en agua, lo que dificultaba la formulación de la suspensión.

### VALORACIÓN

Esta se realizó conforme al método desarrollado y validado en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica que se describe en la valoración de la materia prima.

En el cromatograma obtenido (Anexo B, Figura 26) se observó un tiempo de retención de 8.63 minutos y un área de 67.80 % que con respecto a la sustancia de referencia (Anexo B, Figura 24) presenta un área de 69.06% y un tiempo de retención de 8.68 minutos, calculando un porcentaje de contenido de 98.38 con lo que se cumplió con la especificación para la espironolactona.

### ESPECTRO IR

Se muestra el IR de la micropartícula obtenida de espironolactona (Figura 15), así como también el IR del HPMC (Figura 16), con la intención de conocer las señales que sean propias de esta y propias de la espironolactona. Los resultados muestran que no hay una señal que interfiera en el rango de frecuencia de la espironolactona que va de  $1600\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$ .

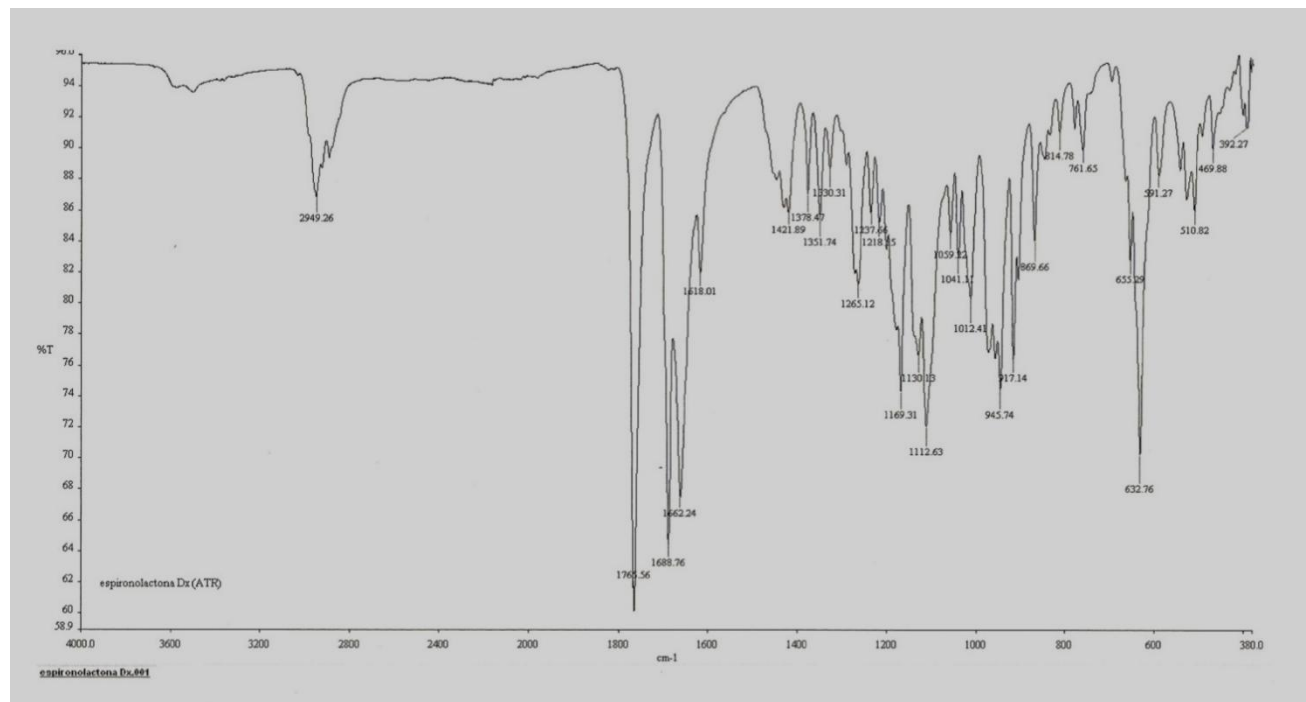


Figura 15. Espectro infrarrojo de la micropartícula de espironolactona.

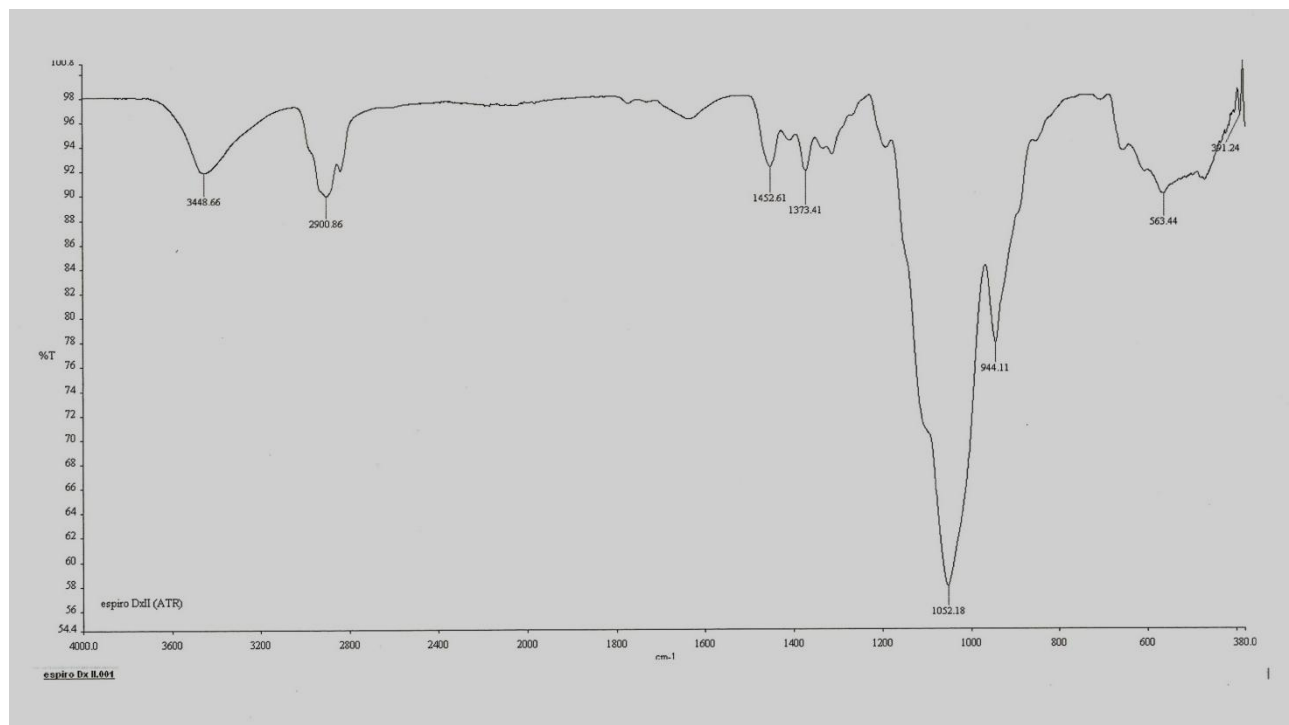


Figura 16. Espectro infrarrojo de la hidroxipropilmetilcelulosa.

### PROPIEDADES REOLÓGICAS

En la tabla 24 se muestran las propiedades reológicas de la micropartícula obtenida de espirolactona. Se observó que no fue posible que se deslizara por el embudo para la determinación de velocidad de flujo y ángulo de reposo por lo que estos parámetros no fueron determinados, mientras que en el Índice de Carr y Hausner se presentan propiedades regulares.

**Tabla 24.** Propiedades reológicas de la micropartícula de espirolactona

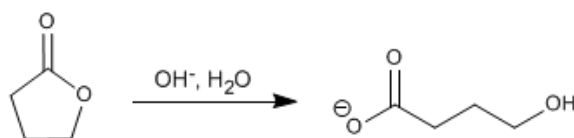
| <i>Parámetro</i>    | <i>Resultado</i> | <i>Tipo de flujo</i> |
|---------------------|------------------|----------------------|
| Densidad aparente   | 0.2317           | ----                 |
| Densidad compactada | 0.3310           | ----                 |
| Índice de Hausner   | 1.42             | Bueno                |
| Índice de Carr      | 30               | Regular              |
| Velocidad de flujo  | Sin flujo        | ----                 |
| Angulo de reposo    | ----             | ----                 |

### ESTABILIDAD QUÍMICA

**Tabla 25.** Estabilidad química de la micropartícula obtenida de espirolactona

| <b>PRUEBA</b>                       | <b>RESULTADO</b>   |
|-------------------------------------|--------------------|
| Reducción ( $Zn^{+2}$ /medio ácido) | Estable a 90min    |
| Oxidación ( $H_2O_2$ 30%)           | Estable a 90min    |
| Hidrólisis ácida ( $H_2SO_4$ 2N)    | Estable a 90 min   |
| Hidrólisis básica (NaOH 2N)         | Inestable a 30 min |

Las lactonas son ésteres cíclicos y se hidrolizan de forma análoga a los ésteres no cíclicos, formando compuestos que contienen grupos ácido y alcohol<sup>32</sup>. La micropartícula de espirolactona contiene una lactona que sufre una hidrólisis básica y por lo tanto sufre una descomposición a los 30 minutos.



**Figura 17.** Hidrólisis básica de la lactona.

### 9.3 Compatibilidad fármaco-excipiente

Al realizar el estudio de compatibilidad fármaco – excipiente por medio de Calorimetría Diferencial de Barrido se obtuvieron los resultados que se muestran en la Tabla 19.

**Tabla 19.** Resultados de compatibilidad fármaco – excipiente evaluada por CDB.

| <i>Materia prima</i>                 | <i>Pico<br/>máximo (C°)</i> | <i>Interpretación</i> |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Espironolactona materia prima        | 210.00                      | ----                  |
| Micropartícula de espironolactona    | 210.17                      | ----                  |
| Espironolactona M.P – HPMC           | 208.17                      | C                     |
| Espironolactona - Sacarosa           | 206.50                      | C                     |
| Espironolactona – Sacarina sódica    | 206.92                      | C                     |
| Espironolactona – Fructosa           | 202.33                      | C                     |
| Espironolactona – CMC                | 207.33                      | C                     |
| Espironolactona – Goma Guar          | 209.00                      | C                     |
| Espironolactona – Tragacanto         | 208.83                      | C                     |
| Espironolactona – PVP                | 206.50                      | C                     |
| Espironolactona – Almidón            | 210.16                      | C                     |
| Espironolactona - Lactosa            | 208.00                      | C                     |
| Espironolactona – Benzoato de sodio  | 203.17                      | C                     |
| Espironolactona – Propilparabeno     | 234.35                      | IC                    |
| Espironolactona - Sorbato de potasio | 196.17                      | IC                    |
| Espironolactona – Rojo fresa         | 209.50                      | C                     |
| Espironolactona – Rojo grosella      | 209.83                      | C                     |
| Espironolactona – Naranja            | 208.13                      | C                     |
| Espironolactona – Sabor cereza       | 210.26                      | C                     |
| Espironolactona – Plátano            | 209.33                      | C                     |
| Espironolactona – Grosella           | 209.76                      | C                     |
| Espironolactona – Citrato de sodio   | 207.67                      | C                     |
| Espironolactona – Ácido cítrico      | 208.43                      | C                     |

---- = No aplica, C= Compatible e IC= incompatible.

Con los resultados de compatibilidad se pudo observar que el Propilparabeno y el Sorbato de potasio fueron incompatibles con la espironolactona, debido a que cuando se realizó el estudio de compatibilidad por CDB la interacción entre el fármaco y el excipiente se manifestó por medio de la formación de un nuevo pico o el desplazamiento mayor a 10°C en el pico máximo, y al someter estas dos mezclas a estabilidad física se observó que las mezclas a los 5 días presentaban un olor muy desagradable que parecía a leche en descomposición mientras que la apariencia se tornaba de color amarillo claro. Teniendo en cuenta esto, los dos conservadores mencionados no pudieron ser parte de alguna de las formulaciones y con esto el conservador que se mantuvo para cada una de las formulaciones fue el benzoato de sodio.

## 9.4 Formulaciones

Conforme a la Tabla 14 de la página 42 se probaron 3 edulcorantes a diversas concentraciones, se determinó cual era la que enmascaraba el sabor amargo propio de la espironolactona (Tabla 27). Para la elección del agente suspensor sólo se probaron la goma guar y la CMC puesto que el tragacanto en solución desprendía un olor fuerte a goma imposible de enmascarar con el saborizante. Mientras que para la elección del conservador solo se planteó como opción al benzoato de sodio debido a que los otros dos sometidos a compatibilidad arrojan que existe una interacción entre ellos y la espironolactona.

El PVP como agente aglutinante funciono bien para las primeras formulaciones por lo que se mantuvo para las demás y solo se requirió de pequeños ajustes conforme al volumen añadido ya que si se colocaba un volumen mayor el polvo adquiría una consistencia pastosa que resultaba difícil de secar y si por el contrario se colocaba un volumen inferior los gránulos no se formaban de manera uniforme, es decir quedaban lugares en donde la humectación del polvo era escasa y se encontraba polvo después de la granulación.

El colorante fue un excipiente fundamental para mejorar la apariencia de la suspensión y poder hacerla más aceptable para la población a la que va dirigida, entre la gama de rojo fresa y grosella no había una diferencia significativa en cuanto a la coloración, con respecto al color naranja se descartó pero no por una incompatibilidad sino por la apariencia hacia la formulación.

Una vez determinado el colorante a utilizar se planteó a la par el sabor (Tabla 27), ya que era difícil conseguir saborizantes en polvo se encontraron estas dos opciones que brindaron a la formulación una alternativa para enmascarar el sabor del principio activo, mientras que el sabor grosella era líquido y para incorporarlo a la formulación era un tanto complicado ya que en la mezcla de polvos no se podía colocar por que al momento de humectar hacia que la mezcla fuera más pastosa.

**Tabla 27.** Resultados de la elección del edulcorante y saborizante para la formulación.

| Determinación | Edulcorante  |              |              | Sabor                        |                                   |
|---------------|--------------|--------------|--------------|------------------------------|-----------------------------------|
|               | Sacarosa     | Fructosa     | Sacarina     | Cereza                       | Plátano                           |
| Dulzor        | No enmascara | No enmascara | Se enmascara | Apariencia y sabor agradable | Apariencia y sabor poco agradable |

Para la solución amortiguadora de citratos fue adicionada para mantener el pH en 4.5 ya que en este pH la espironolactona es más estable<sup>37</sup> y la actividad antimicrobiana del benzoato de sodio tiene una eficacia mayor entre el rango de pH de 2-5<sup>29</sup>, con lo que se previene el crecimiento de bacterias y hongos. Para el caso de la F1 a la que no se le adicionó la solución amortiguadora el pH fue de 7.2 y para las siguientes formulaciones el pH se mantuvo en un rango de 4.0-4.7 con la adición de la solución de citratos.

Al descartar algunos excipientes debido a diversos factores mencionados se eligieron 6 formulaciones a las cuales se les determinaron ciertos parámetros de calidad para poder elegir

finalmente una formulación. Para el caso de las formulaciones 2 y 7 solo se determinó el aspecto físico debido a que el único cambio que se realizó era en un excipiente que solo interfería en el aspecto físico y de sabor con referencia a las formulaciones 1 y 6. Así para la formulación 2 se incrementó la cantidad de edulcorante un 5% y se cambió de fructosa a sacarosa, sin obtener una mejoría se descartó esa alternativa, mientras que la formulación 7 sólo se realizó un cambio en el sabor, es decir de cereza a plátano y se omitió el color, esta formulación no presentaba una apariencia aceptable por lo que se descartó el sabor.

En la tabla 26 se muestran los resultados para cada una de las formulaciones descritas en tabla 14, por lo que se tiene que la que la sacarina sódica es la única que logró enmascarar el sabor amargo de la espirolactona ya que esta es 300 veces más dulce que la sacarosa y logró reducir la cantidad de sacarosa que se requeriría para poder enmascarar el sabor amargo.

Para la elección del agente suspensor la CMC otorgó una mejor apariencia a la suspensión ya que no deja el olor que se percibía con la Goma Guar. En cuanto al volumen de sedimentación obtenido se decidió que la CMC era el mejor agente suspensor en una concentración del 1% con un volumen de sedimentación de 91% con lo que se tiene al principio activo suspendido en la fase externa de la suspensión y el sedimento a las 24 horas no es difícil de resuspender.

Se probaron los sabores plátano y cereza en las formulaciones elegidas, las correspondientes a las de olor y sabor cereza con el colorante rojo se hacían más aceptables en su apariencia en comparación con la de plátano que no llevaba ningún colorante ya que la formulación sin este era de color amarillo claro y coincidía con el sabor. Con esto se decidió dejar el color rojo y el sabor cereza para hacer más aceptable la suspensión para la población infantil que es a la que va dirigida.

Con los resultados obtenidos de cada una de las pruebas se descartan las formulaciones que contienen goma guar ya que tienen un olor específico a la goma que es imposible ocultar ya sea agregando más saborizante o más azúcar. Por lo que sólo quedan las formulaciones 5, 6, 7 y 8 de las cuales la 7 se descartó por su apariencia y sabor amargo aun después de haber cambiado el sabor a plátano, la F8 sedimenta muy rápido aunque su dispersión aun es considerablemente buena sin la formación de tortas, solo quedando con esto como opciones la F5 y la F6 ambas son viables para enmascarar el sabor amargo y una apariencia buena. Aunque en la F5 se podría disminuir un poco la cantidad de azúcar ya que con la sacarina sódica el sabor dulce perdura más.

**Tabla 26.** Resultados obtenidos de las formulaciones propuestas.

| Determinación      | F1                                                                                       | F3                                                                                   | F4                                                                                               | F5                                                                                        | F6                                                                                            | F8                                                                                             |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Descripción        | Suspensión homogénea libre de grumos con una coloración rosa, olor a goma y sabor amargo | Suspensión homogénea libre de grumos con coloración rosa, olor a goma y sabor amargo | Suspensión homogénea libre de grumos con una coloración rosa, ligero olor a goma y sabor amargo. | Suspensión homogénea libre de grumos con una coloración rosa, olor a cereza y sabor dulce | Suspensión homogénea libre de grumos con una coloración rosa, olor a cereza y sabor agradable | Suspensión homogénea libre de grumos con una coloración rosa, olor a cereza y sabor agradable. |
| pH                 | 7.32                                                                                     | 4.57                                                                                 | 4.53                                                                                             | 4.55                                                                                      | 4.58                                                                                          | 4.49                                                                                           |
| Vol. Sedimentación | 99                                                                                       | 89                                                                                   | 78                                                                                               | 91                                                                                        | 85                                                                                            | 67                                                                                             |
| Resuspendibilidad  | Menos de 10 vueltas                                                                      | Menos de 10 vueltas                                                                  | Menos de 10 vueltas                                                                              | Menos de 10 vueltas                                                                       | Menos de 10 vueltas                                                                           | Menos de 10 vueltas                                                                            |
| Densidad           | 1.1109                                                                                   | 1.0921                                                                               | 0.9992                                                                                           | 1.1087                                                                                    | 1.0081                                                                                        | 0.9554                                                                                         |
| Valoración         | 99.73 %                                                                                  | 99.01 %                                                                              | 98.52 %                                                                                          | 99.0 %                                                                                    | 98.60 %                                                                                       | 98.54 %                                                                                        |

#### 9.4.1 Control de calidad del granulado

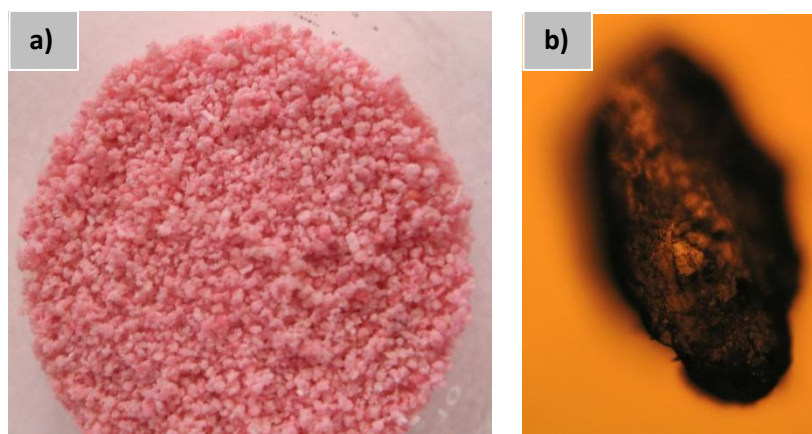
En la tabla 28 se observan los resultados de las pruebas de calidad para el granulado, con el lubricante adicionado se mejora considerablemente el flujo para tener una mayor distribución a la hora de dosificar en frascos ámbar.

**Tabla 28.** Resultados del control de calidad del granulado para la formulación.

| <i>Determinación</i> | <i>Especificación</i>                      | <i>Resultados</i>                          |
|----------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Descripción          | Granulado de color rosa con olor a cereza. | Granulado de color rosa con olor a cereza. |
| Valoración           | 95.0-105.0%                                | 98.9%                                      |
| Velocidad de flujo   |                                            | 4.16 g/ seg                                |
| Angulo de reposo     |                                            | 27.07°                                     |
| Índice de Hausner    |                                            | 1.086 Excelente flujo                      |
| Índice de carr       |                                            | 7.972 Excelente flujo                      |
| Densidad aparente    |                                            | 0.290g/mL                                  |
| Densidad compactada  |                                            | 0.316 g/mL                                 |
| Humedad              | ≤2%                                        | 1.52 %                                     |

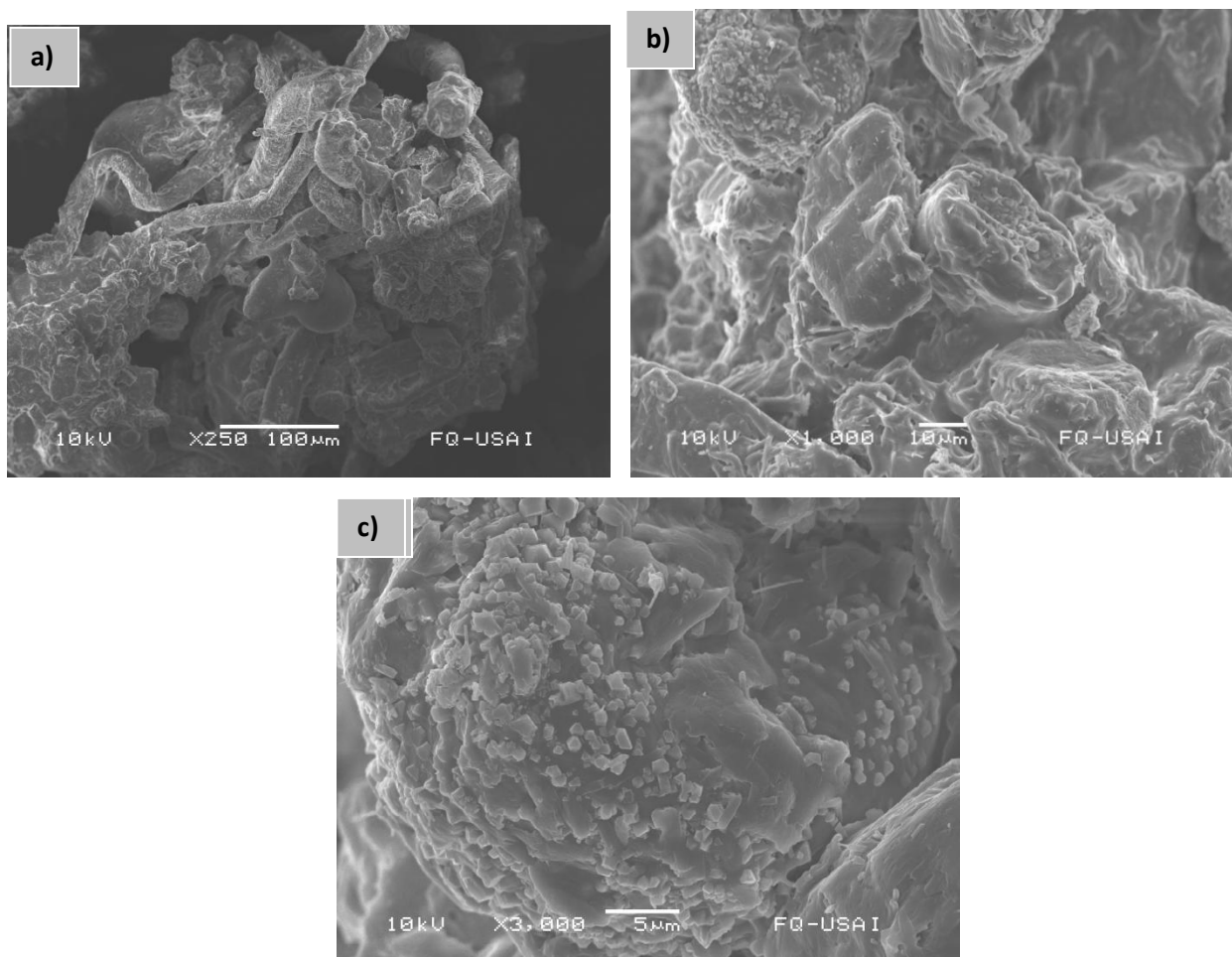
#### DESCRIPCIÓN DEL GRANULADO

En la Figura 17a se observa a simple vista el granulado con una tonalidad rosa y olor a cereza mientras que en la Figura 17 bse muestra un gránulo observado con un microscopio óptico a 10 X.



**Figura 17.**a)Granulado de espironolactona b) gránulo de la formulación 5 por microscopio óptico 10X.

Además se obtuvieron imágenes por microscopía electrónica de barrido para este granulado.



**Figura 18.** Granulado de la formulación 5 por microscopía electrónica de barrido a) 250X Granulado con porosidad b) 1000X conformación de la superficie del gránulo c) 3000 X imagen aumentada de la superficie del gránulo.

La Figura 18 *a* muestra un gránulo de la formulación 5 que es la formulación que se eligió finalmente con un tamaño aproximado de 500 µm. La Figura 18 *b* muestra la superficie rugosa que presenta el granulado con lo que hace que exista un buen flujo que mejora su comportamiento en la tolva para una fabricación a mayor escala.

En cuanto a la valoración se realizó con el mismo método descrito para la suspensión, en los cromatogramas obtenidos (Anexo B, Figura 28), se observa el pico de la espirolactona y metilprednisolona como estándar interno con un tiempo de retención de 9.29 y 7.05 minutos y % de área 67.733 y 30.611 respectivamente. En este cromatograma se observaron dos señales que no son correspondientes con los analitos analizados por lo que se realizó una muestra del placebo y se analizó por HPLC para conocer que no existiera interferencia en los tiempos de retención de la espirolactona y el estándar interno.

## PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN DE ESPIRONOLACTONA PARA USO PEDIÁTRICO

En el cromatograma realizado al placebo (Anexo B, Figura 29) se encuentran dos señales correspondientes a los excipientes utilizados en la formulación con tiempos de retención de 3.17 y 1.90 minutos, con lo que estas señales no interfieren con las propias de la espironolactona y la metilprednisolona en un rango de 6 a 10 minutos.

### 9.4.2 Control de calidad de la suspensión

**Tabla 29.** Resultados del control de calidad para la suspensión de la formulación 5.

| <i>Prueba</i>            | <i>Especificación</i>                                                                | <i>Resultados</i>                                                                    |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Aspecto                  | Sistema disperso que no presenta formación de grumos, de color rosa y olor a cereza. | Sistema disperso que no presenta formación de grumos, de color rosa y olor a cereza. |
| pH                       | 4.50                                                                                 | 4.55                                                                                 |
| Densidad                 | S/E                                                                                  | 1.1087                                                                               |
| Volumen de sedimentación | No es menor al 90%                                                                   | 91%                                                                                  |
| Resuspendibilidad        | Después de 10 o menos vueltas la mezcla se homogeniza                                | Con 4 vueltas se homogenizó la suspensión                                            |
| Limites microbianos      | No más de 100 UFC/ mL de mesofilos aerobios.                                         | No más de 100 UFC/ mL de mesofilos aerobios.                                         |
|                          | No más de 10 UFC/ mL de hongos.                                                      | No más de 10 UFC/ mL de hongos.                                                      |
| Valoración               | 95.0 -105.0%                                                                         | 99.3%                                                                                |

En la Tabla 29 se muestran los resultados de control de calidad de la formulación propuesta para la suspensión con la micropartícula obtenida por precipitación. Con respecto a la especificación del % de contenido se tomó de la presentación en tabletas que se encuentra en la Farmacopea de los

## PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN DE ESPIRONOLACTONA PARA USO PEDIÁTRICO

---

Estados Unidos Mexicanos 9° edición, mientras que los demás parámetros se tomaron de artículos <sup>37</sup> y procedimientos establecidos por el Laboratorio de control de calidad de la FES ZARAGOZA <sup>30</sup>

En la Figura 19 se muestra la suspensión reconstituida, tiene una apariencia de un sistema homogéneo que presenta dispersión de la micropartícula de espironolactona, con una coloración rosa, olor y sabor a cereza, con lo que se logra obtener una apariencia agradable para la población infantil.



**Figura 19.** Suspensión reconstituida de espironolactona.

La resuspensión de esta forma farmacéutica es importante ya que para tener una mejor dosificación para el paciente es necesario que la suspensión se encuentre completamente homogénea libre de grumos o sedimentos difíciles de deshacer y que para el momento de agitarla en la administración no sedimente rápidamente ya que de esto dependerá que la dosis y el tratamiento sea eficiente<sup>10</sup>.

La formulación final se resuspende con solo 4 vueltas suaves por lo que no presenta sedimentos compactos ni grumos. Debido al tamaño de partícula (37  $\mu\text{m}$ ) de la espironolactona que se obtuvo por el método 2 la sedimentación se hace más retardada que si se tratara de partículas con mayor tamaño y peso.

Con respecto a la valoración de la micropartícula de espironolactona contenida en la suspensión se obtuvo el cromatograma (Anexo B, Figura 30) con un tiempo de retención de 9.27 y 6.85 minutos con un % de área de 67.733 y 30.102 para la espironolactona y el estándar interno respectivamente.

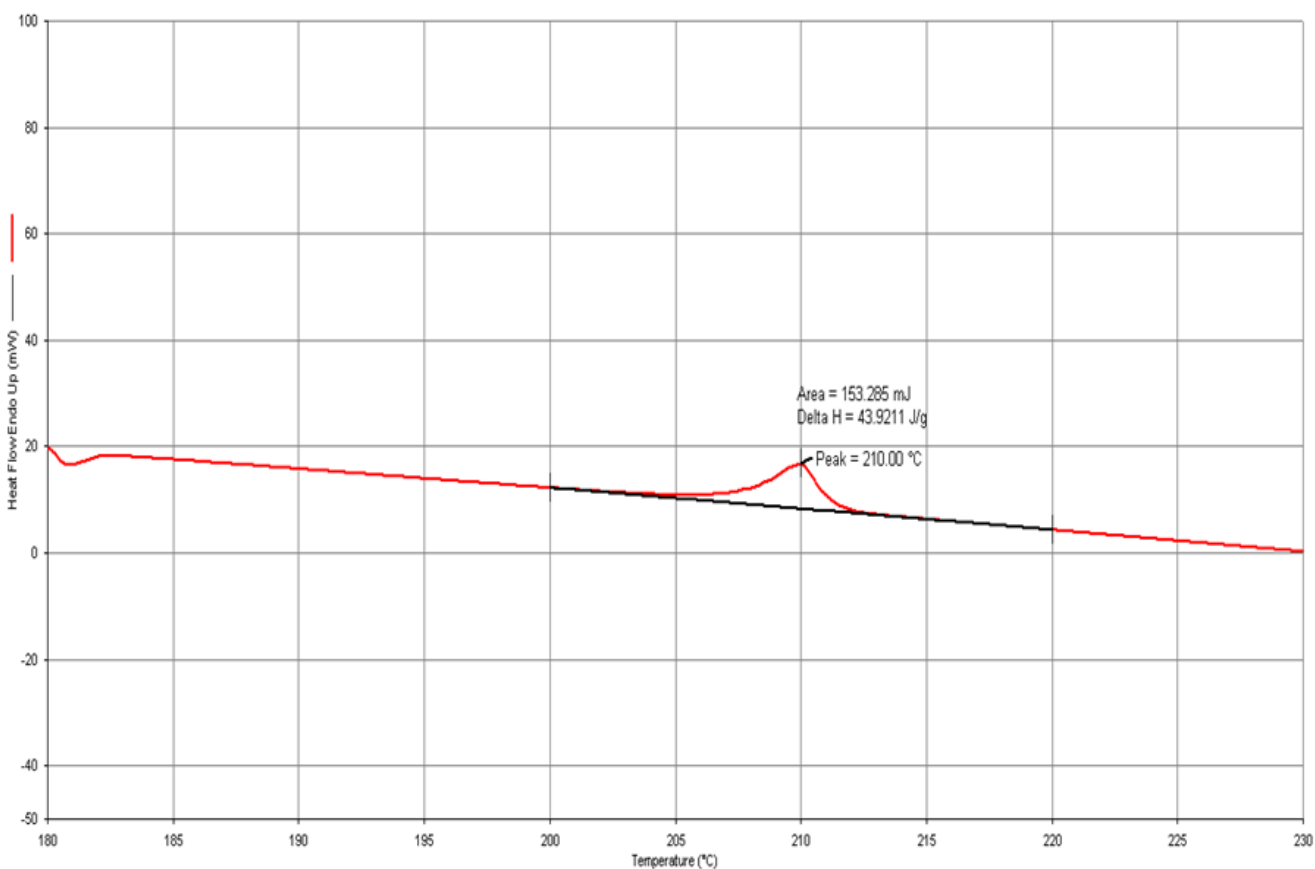
## **X. CONCLUSIONES**

Es posible mejorar la suspensión de la espironolactona en agua, reduciendo el tamaño de partícula por el método de precipitación con HPM 0.125% donde se concluyó que la agitación y la velocidad de centrifugación juegan un papel importante para realizar este procedimiento. Y para evitar aglomeraciones de macropartículas se debe incrementar la concentración de la HPMC pero sin sobrepasar el 0.5%. Las propiedades fisicoquímicas de la micropartícula fueron similares a las del principio activo, eliminando también la estática que presentaba.

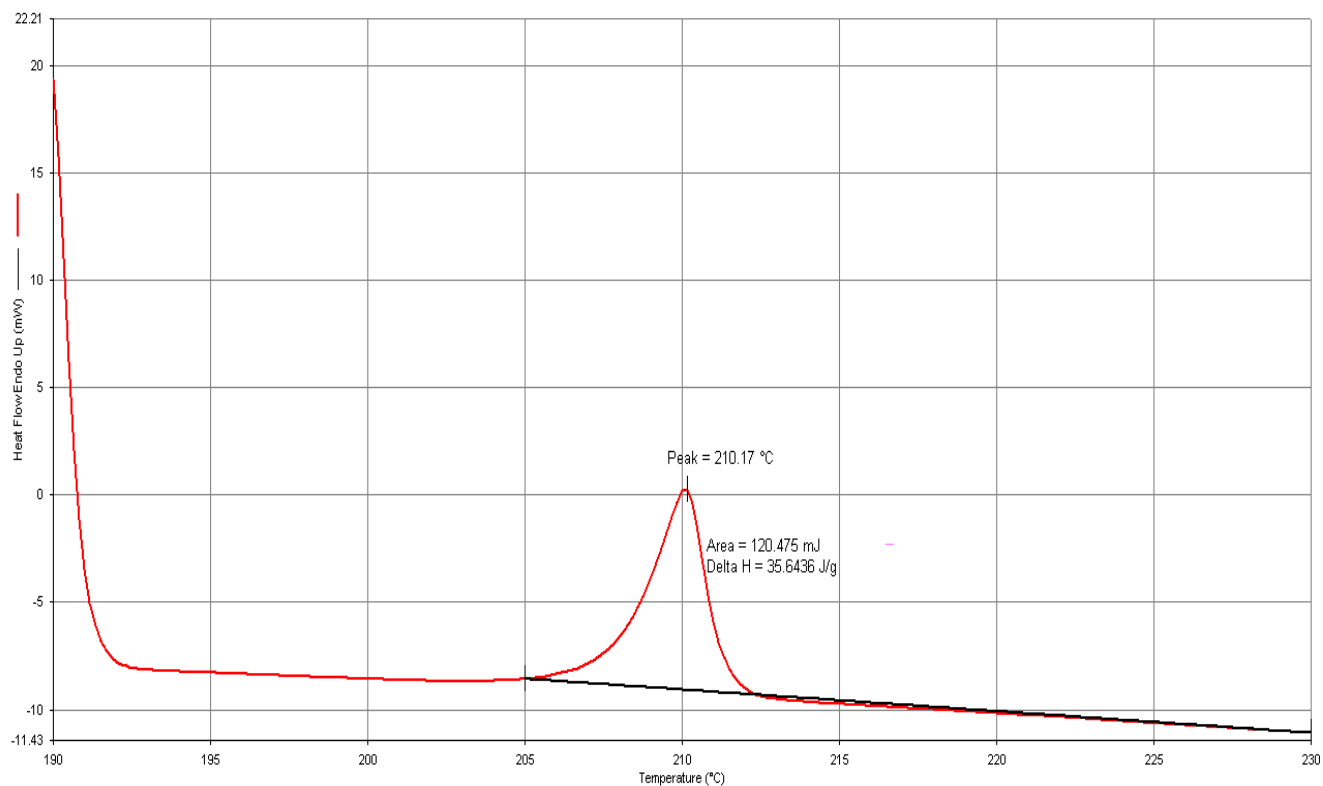
Se establece finalmente como forma farmacéutica a un granulado para resuspender en agua, pudiéndose emplear como material de empaque primario un frasco con indicador para llenar hasta la marca correspondiente y mediante agitación por lo menos 10 minutos obtener una suspensión de espironolactona de 5 mg / mL y conforme a los parámetros de calidad establecidos para dicha forma farmacéutica se establece una alternativa para el fármaco que es prácticamente insoluble en agua lo que afecta su absorción para la población pediátrica que es a la que va dirigida esta presentación ya que a nivel industrial no se cuenta con ninguna otra forma para niños, presentando como principal ventaja su fácil administración, calidad y buen aspecto.

## XI. ANEXOS

### A. TERMOGRAMAS



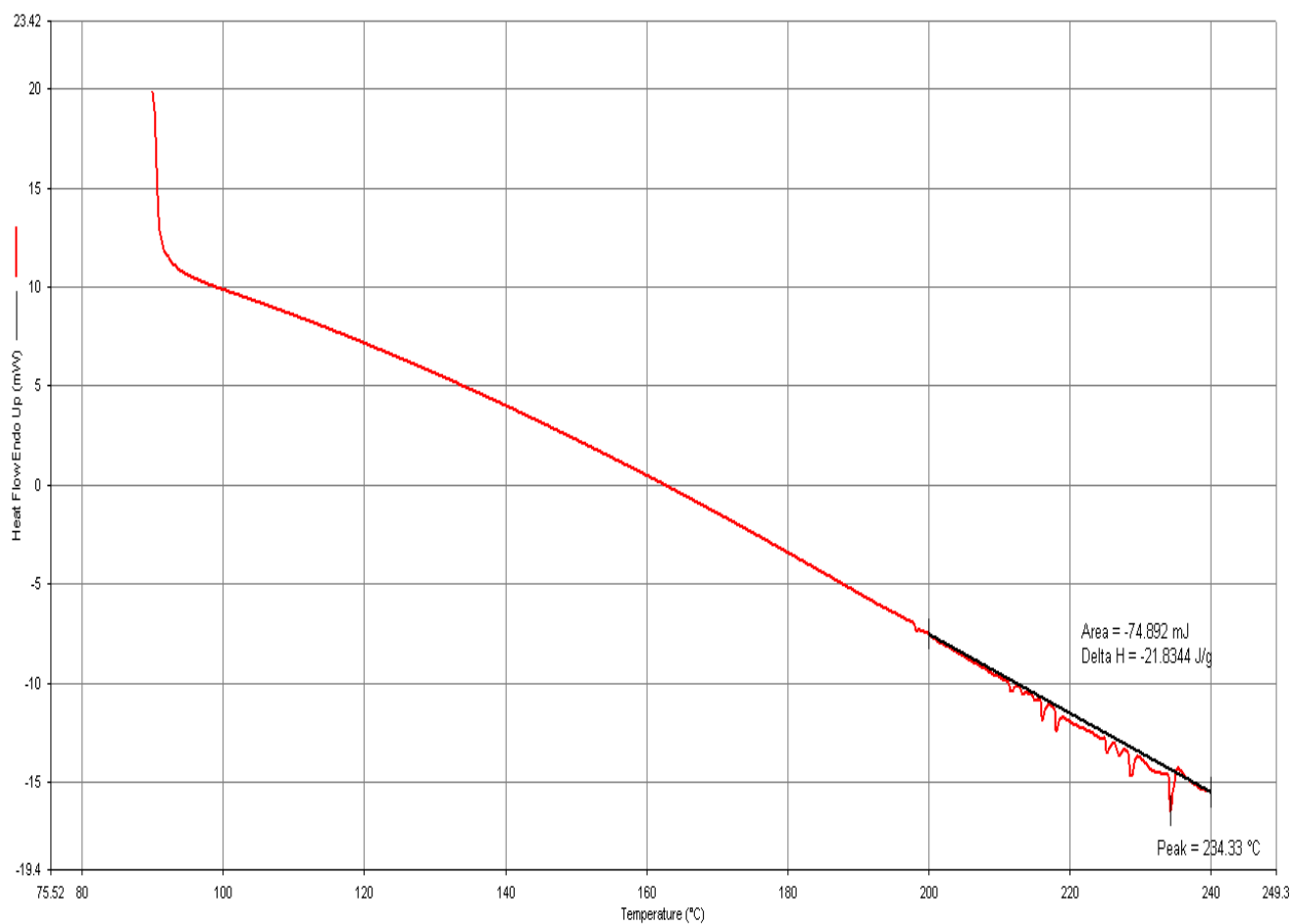
**Figura 20.**Termograma de la espironolactona con un rango de calentamiento 180-230°C, una velocidad de 10°C /min y un flujo de nitrógeno 15 mL /min.



**Figura 21.** Termograma de lamivudina micropartícula de espironolactona obtenida por precipitación con un rango de calentamiento 180-230°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.

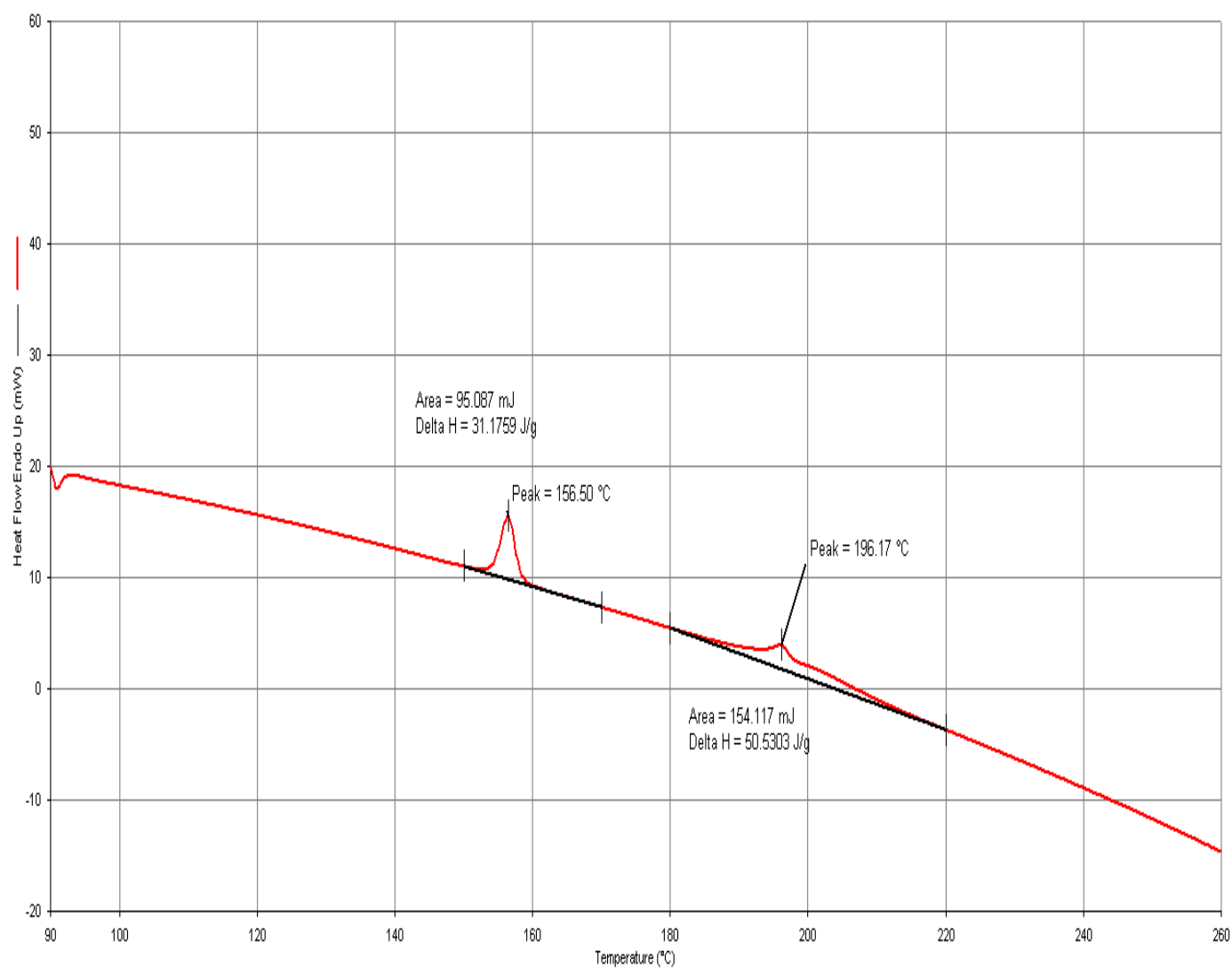
## INCOMPATIBILIDAD

### PROPILPARABENO



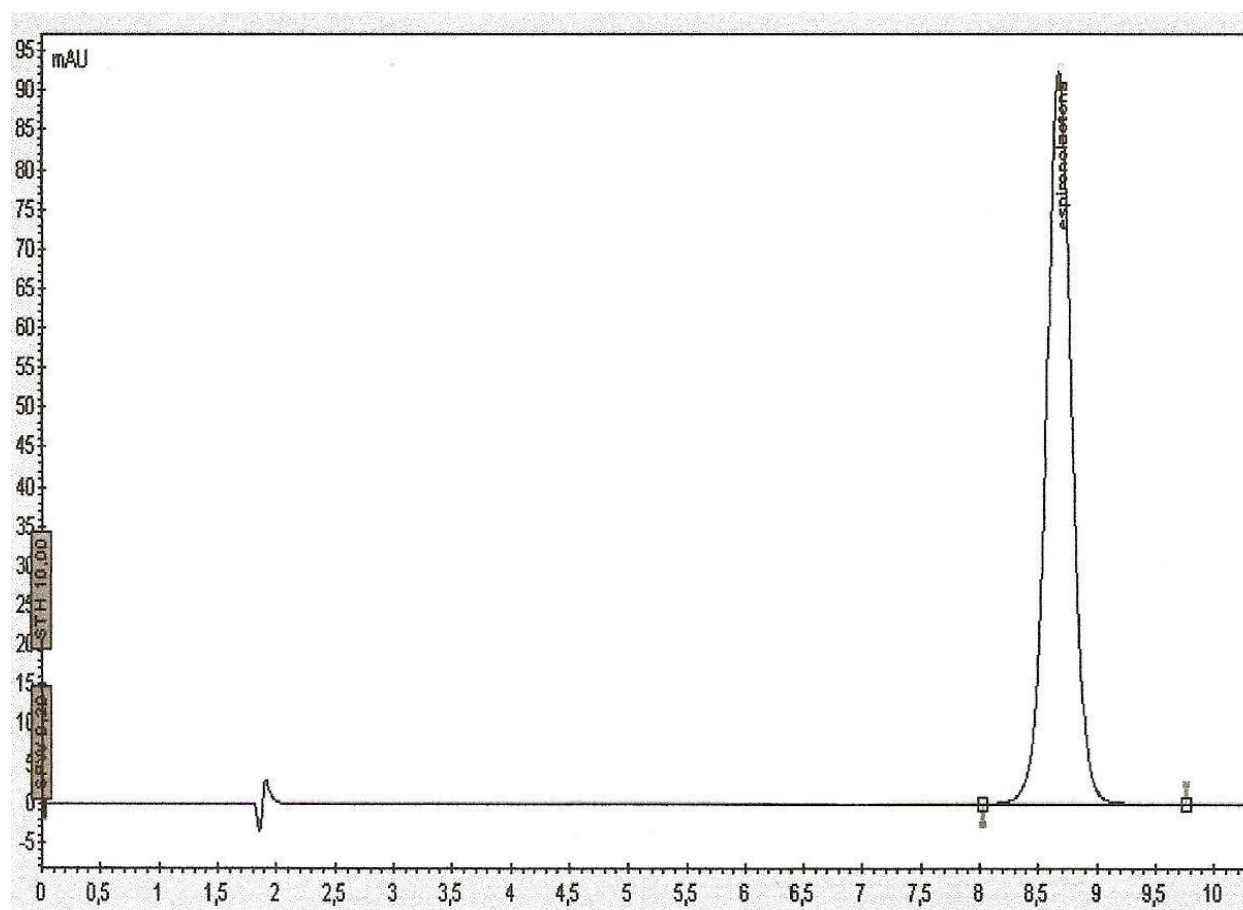
**Figura 22.** Termograma de la mezcla de espironolactona con propilparabeno en un rango de calentamiento de 80-240°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.

**SORBATO DE POTASIO**

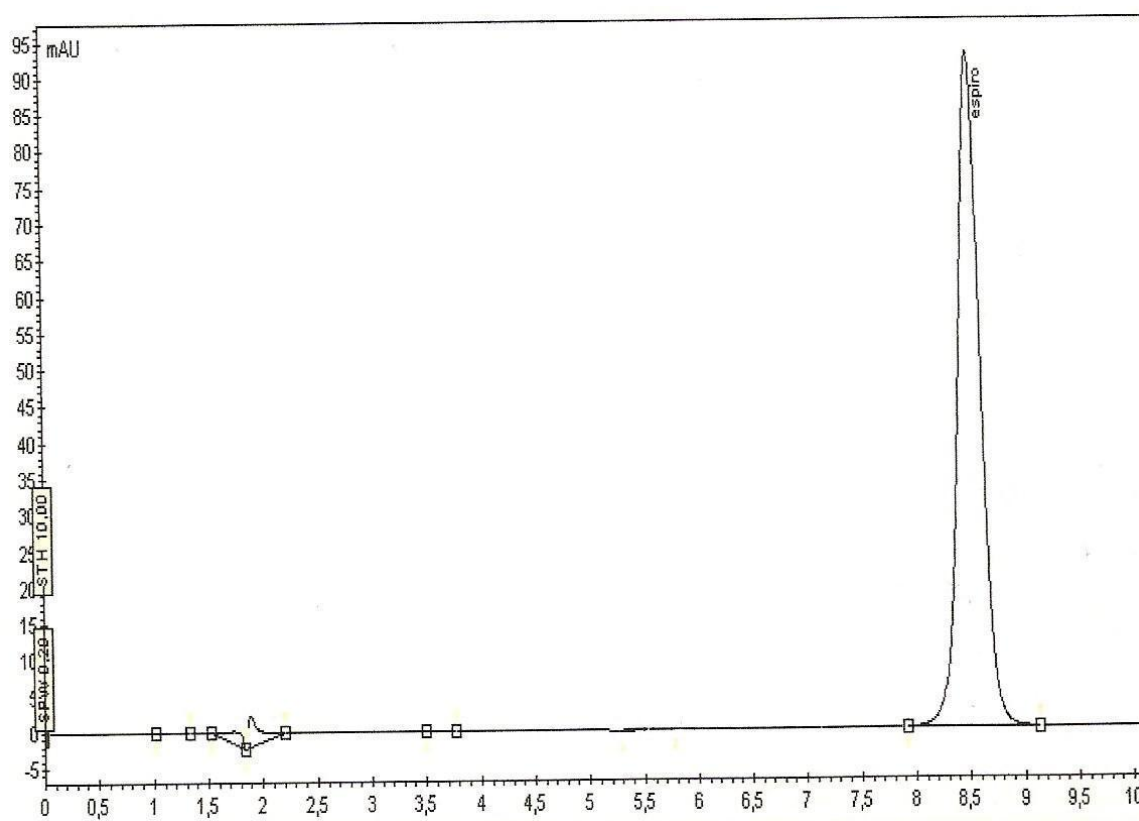


**Figura 23.** Termograma de la mezcla de espironolactona con Sorbato de potasio en un rango de calentamiento de 90-240°C, una velocidad de 10°C /min y un flujo de nitrógeno 15 mL /min.

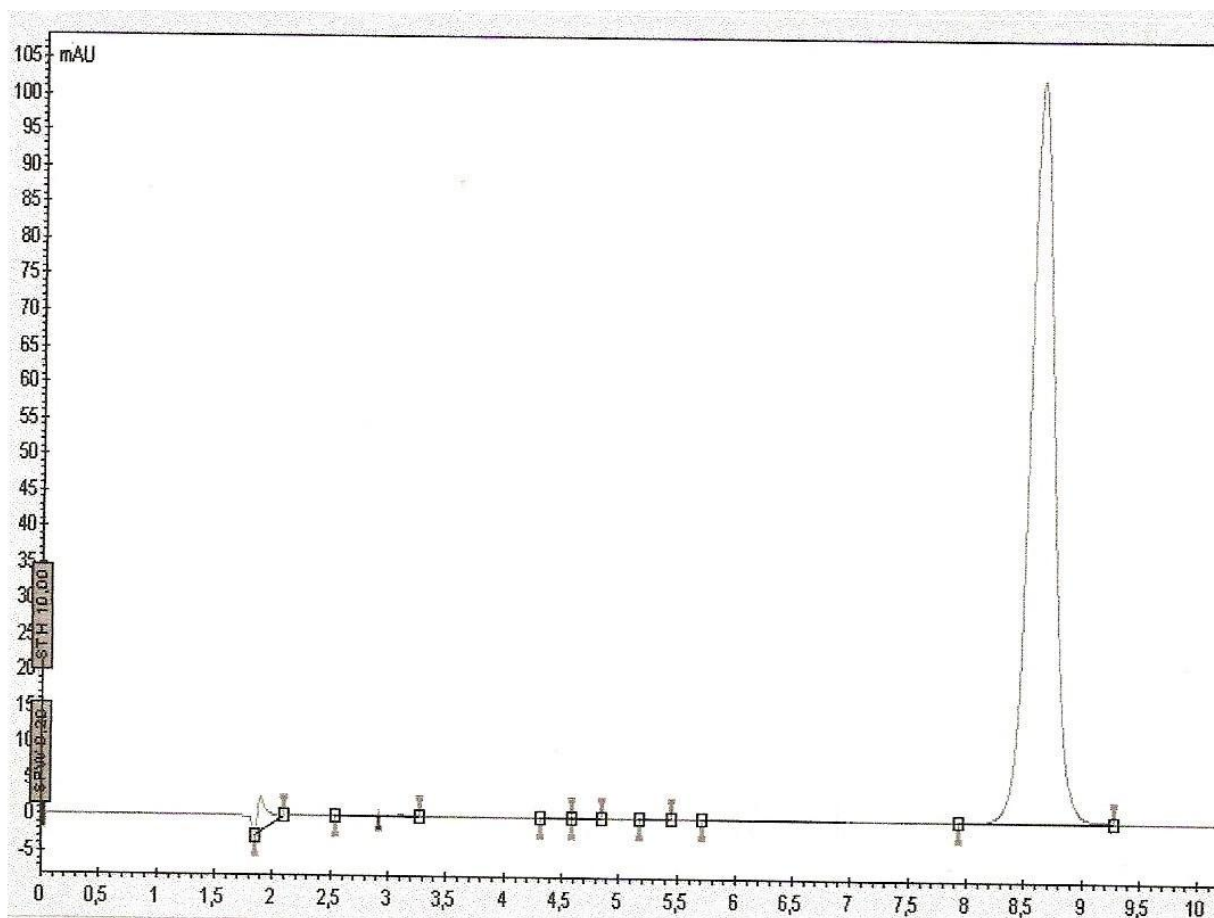
## B. CROMATOGRAMAS



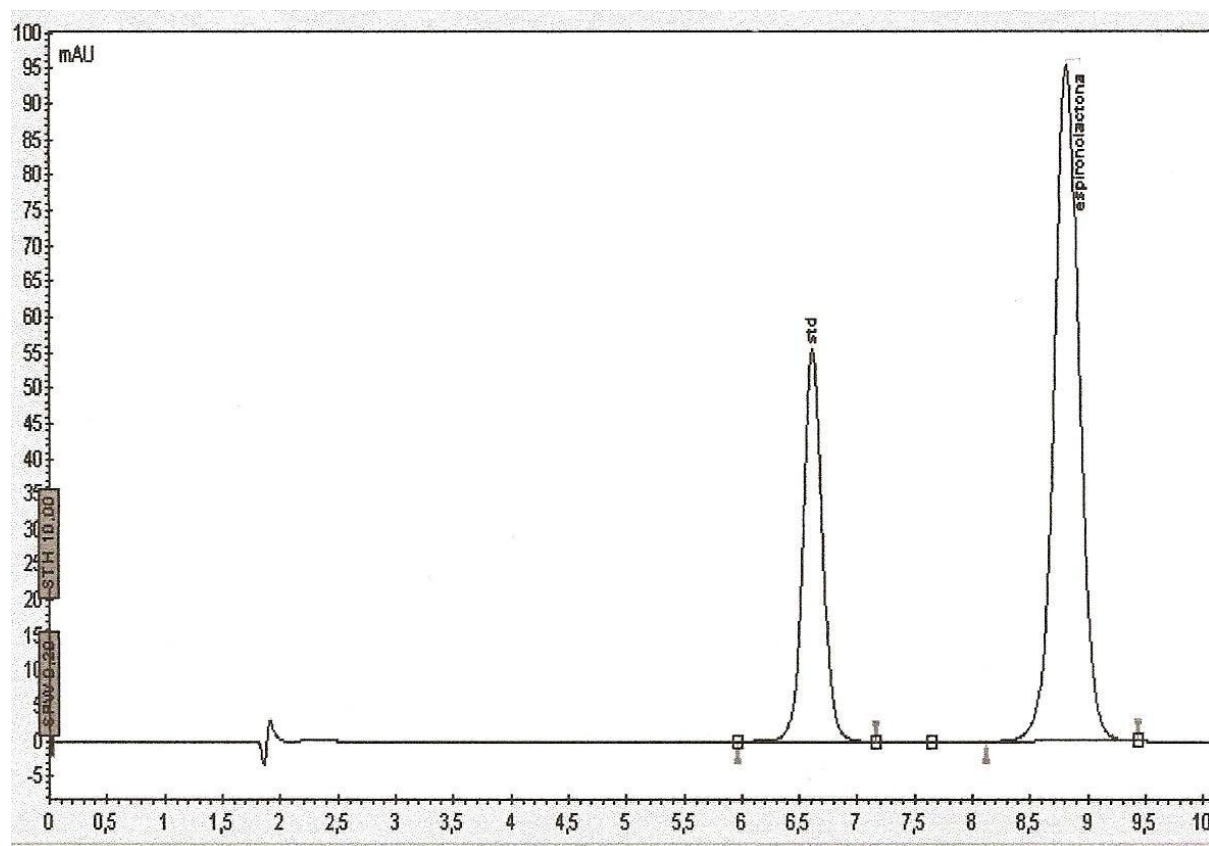
**Figura 24.** Cromatograma obtenido del estándar de espirolactona con una concentración de 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , con fase móvil de metanol: Buffer de fosfatos pH 3 (55:45)



**Figura 25.** Cromatograma obtenido de la espironolactona a una concentración de 60 µg/ mL, con fase móvil de metanol: Buffer de fosfatos pH 3 (55:45)

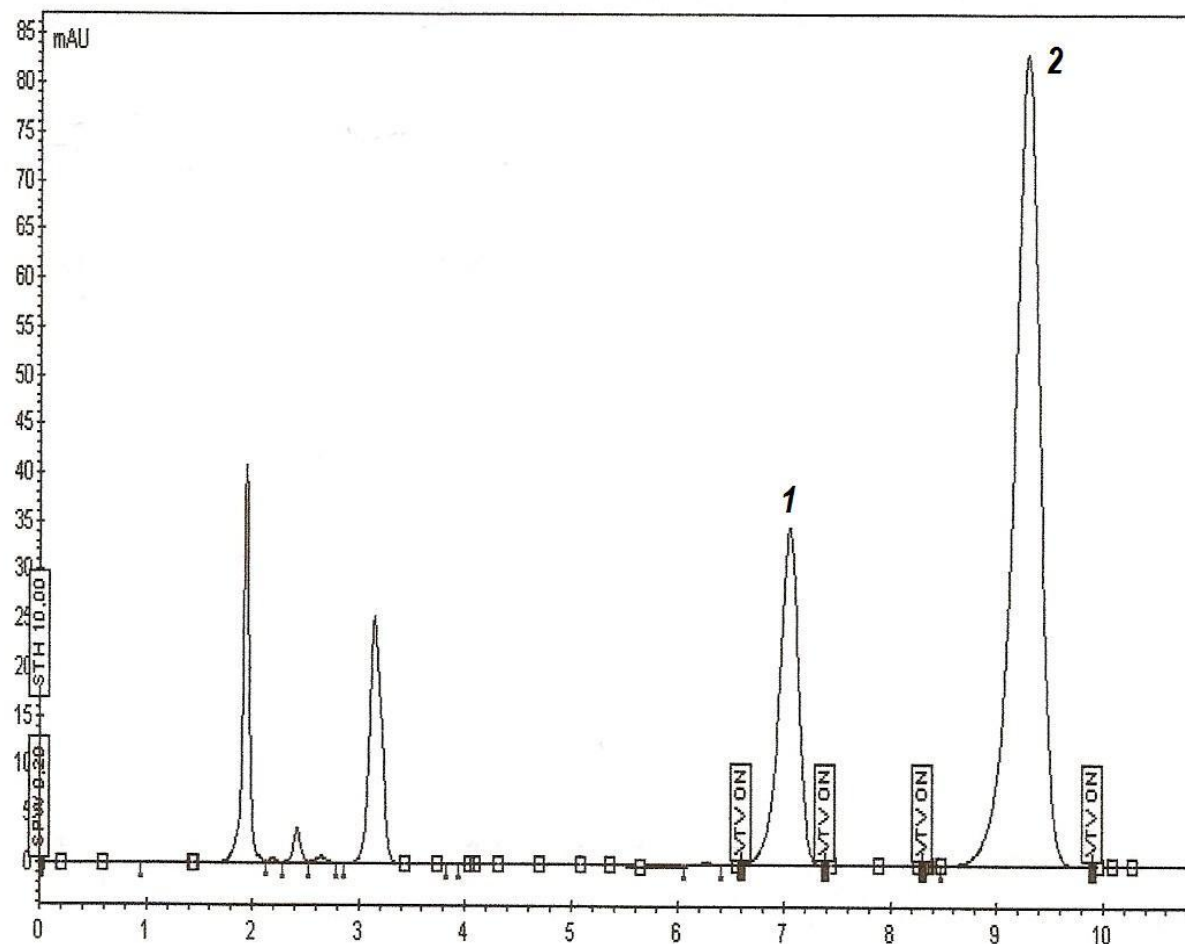


**Figura 26.** Cromatograma obtenido de la partícula de espirolactona obtenida por precipitación a una concentración de 60 µg/ mL, con fase móvil de metanol: Buffer de fosfatos pH 3 (55:45)

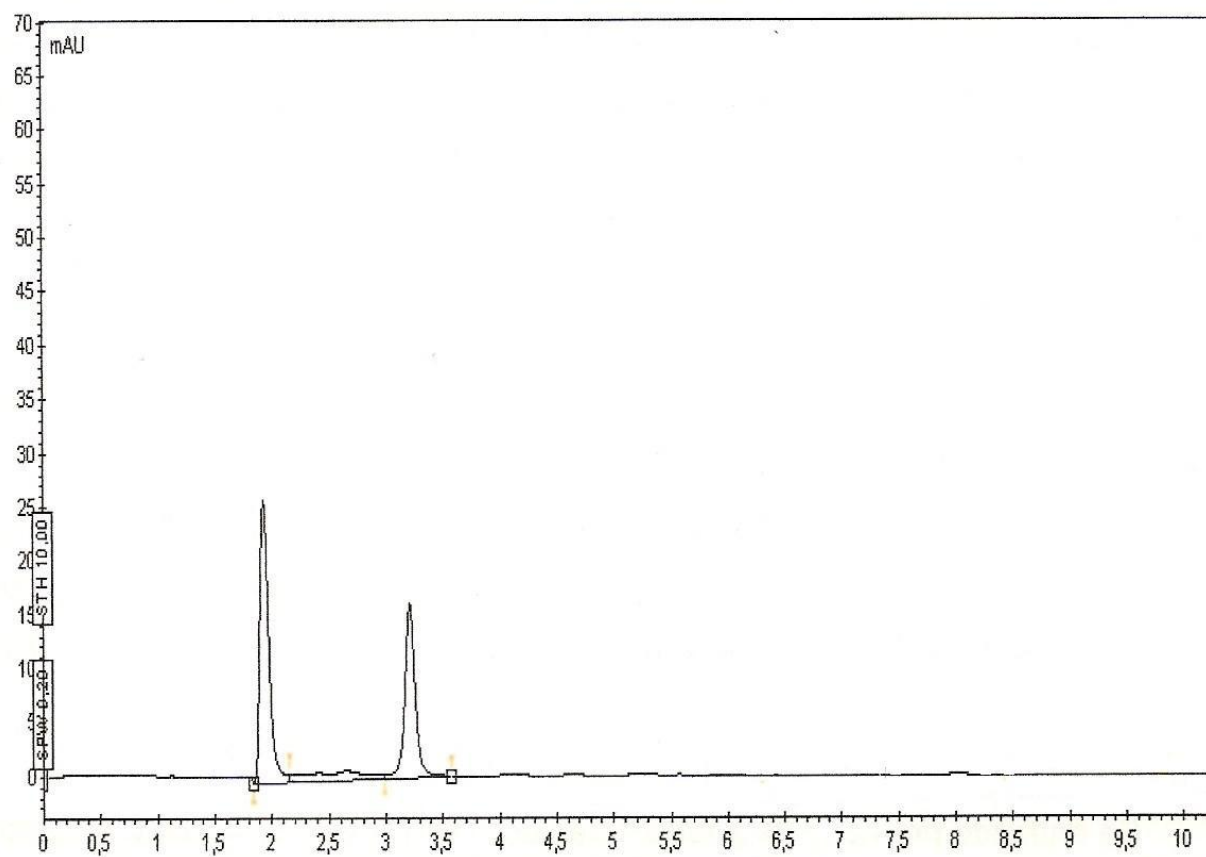


**Figura 27.** Cromatograma obtenido de la mezcla de referencia de espironolactona (60  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) con metilprednisolona (20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) como estándar interno, con fase móvil de metanol: Buffer de fosfatos pH 3 (55:45)

GRANULADO

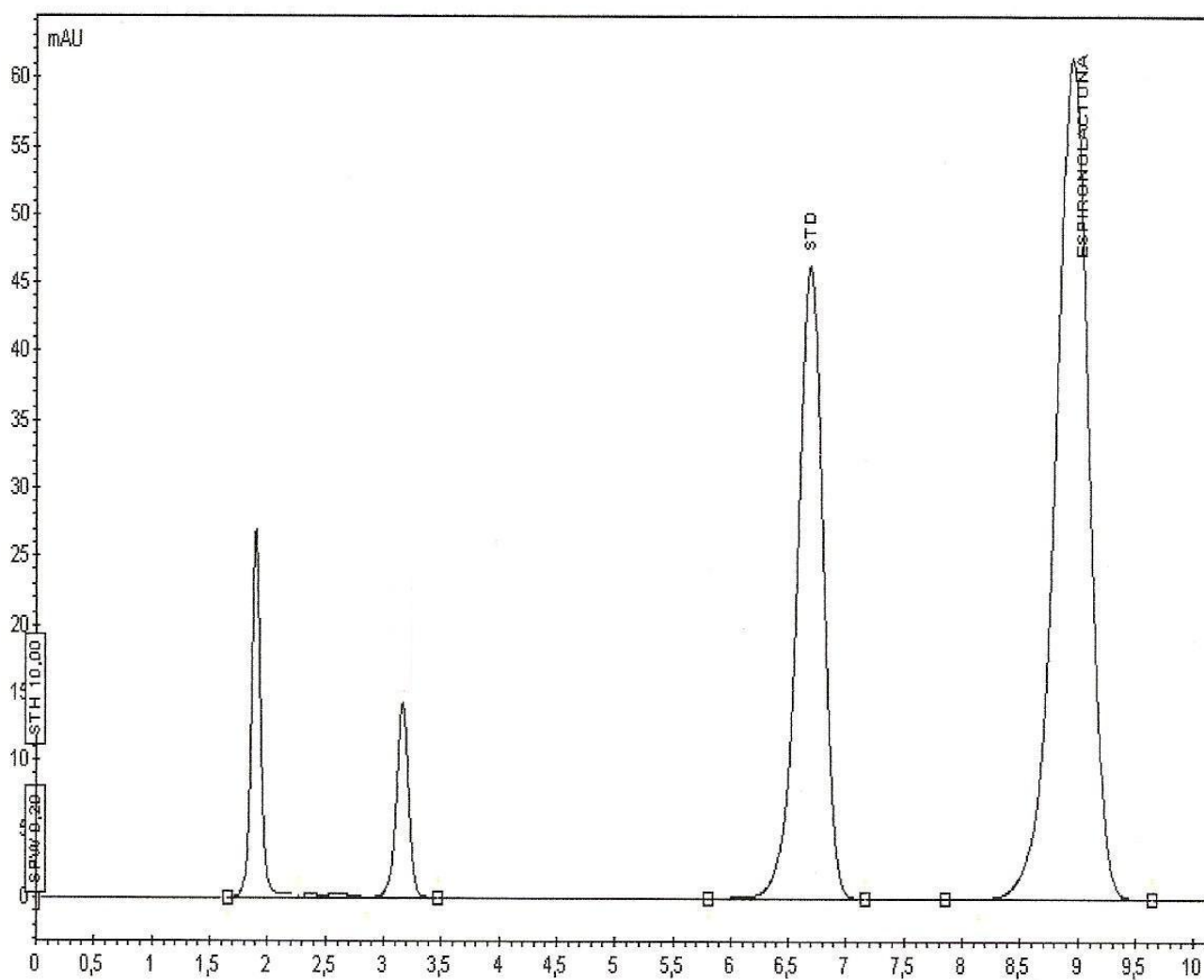


**Figura 28.** Cromatograma obtenido del granulado de la formulación 6 utilizando como estándar interno (1) metilprednisolona (20 µg/ mL) y observando (2) a la espironolactona, con fase móvil de metanol: Buffer de fosfatos pH 3 (55:45)



**Figura 29.** Cromatograma obtenido del placebo utilizando como fase móvil de metanol: Buffer de fosfatos pH 3 (55:45)

**SUSPENSIÓN**



**Figura 30.** Cromatograma obtenido de suspensión con adición del estándar interno.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fausto J, Valdez R, Aldrete M, López M. Antecedentes históricos sociales de obesidad en México. *Investigación en salud*. 2006; (8) 2: 91-94.
2. Rodríguez R. La obesidad infantil y los efectos de los medios electrónicos de comunicación. *Investigación en salud*. 2006; (8) 2: 95-98.
3. Instituto Nacional de Salud Pública. Resultados Nacionales: Encuesta Nacional de Salud Y Nutrición. 2012.<http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf> Acceso 02 Abril 2013.
4. Halabe A. Hipertensión en la infancia: la importancia de tomar la presión arterial en la consulta externa. *RevFacMed UNAM*. 2002; (45)6:245-247.
5. SSA. NOM-030-SSA-1999 Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 17 de enero 2001.
6. Ruiz M. Factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. 1ª Ed. España: Díaz de Santos; 2003.
7. Ortigado A. Hipertensión arterial. *Pediatría Integral*. 2008; (12)8: 821-830.
8. Díaz M, Malaga S. Hipertensión arterial. En: AEPap. Curso de Actualización Pediatría. 2005: 39-47.
9. Torró I, Lurbe E. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Nefrología Pediátrica*. 2008; (3) 18: 197-207.
10. Méndez E, Antequera J, Puebla V, Pardo J, Gallego V, Herreros A. Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría. *Revista Organización de Farmacéuticos Ibero- Latinoamericanos*. 2006; 16(4):15-28.
11. The Merck Index an encyclopedia of chemicals, drug and biologicals. 11ª Ed. USA: Merck and CO; 2001.
12. Martindale. The complete drug reference. 36ª Ed. China: Pharmaceuticals Press; 2009.
13. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª Ed. México: Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud; 2008.
14. Moffat A, Osselton D, Widdop B. Clarke's Analysis of Drugs and Poison. 3ª Ed. USA: Pharmaceutical Press; 2004.
15. Dibberr H, Müller R, Wirbitzki E. UV and IR Espectros de sustancias farmacéuticas y excipientes cosméticos. Alemania: Cantor Veilog; 2002.
16. Remington. Farmacia. 20ª Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2003.
17. Salgado A, Duarte A, Almeida A. Stability of spironolactone in an extemporaneously prepared aqueous suspension: the importance of microbiological quality of compounded pediatric formulations. *The European Journal of Hospital Pharmacy Science*. 2005; 11(3): 68 – 73.
18. Solís J. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 15ª Ed. Colombia: Thomson; 2006.

19. Buck M. Inhibidores de Aldosterona en infantes y niños. Children Medical Center 2004; (10) 1.
20. Katzung B. Farmacología básica y clínica. 10ª ed. México: Manual Moderno; 2007.
21. Vademecum. Espironolactona. España. Disponible en <http://www.iqb.es/cbasica/farma04/e024.htm> Acceso 10 Nov 2012.
22. Fatemeh T. Examen de la función de espironolactona en el tratamiento de niños. USA: Expert Committee on the Selection and use Essential Medics. 2011
23. Aulton M. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª Ed. España: Elsevier; 2004.
24. CeschelG, Badiello R. Degradation of components in drug formulations: a comparison between HPLC y DSC methods. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2003; (32): 1067-1072.
25. Capítulo 4: desarrollo Farmacotécnico (ii): fase Preformulación.<http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/1608/TOL82B.pdf;jsessionid=688D1BAAC3A40F1514EA582B21DBEF01.tdx2?sequence=2>. Acceso 15 Nov 2012.
26. Winfield J. Pharmaceutical Practice. 2ª Ed. China: Churchill Livingstone; 2000.
27. Mollet H, Grubenmann A. Formulation Technology. 2ª Ed. Alemania: Wiley- VCH; 2001.
28. Dong Y, Kiong W, Shen S, Kim S.Preparation and characterization of spironolactone nanoparticles by antisolvent precipitation.International Journal of Pharmaceutics. 2009; (375): 84–88.
29. Rowe R, Sheskey P. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ª Ed. Gran Bretaña: Pharmaceutical Press; 2009
30. PNO-0175-09-01 Procedimiento normalizado de operación para realizar la prueba de volumen de sedimentación y redispersabilidad de Suspensiones. Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Abril 2010.
31. Zhu W, Romansk F, Meng X, Mitra S, Tomassone S. Atomistic simulation study of surfactant and polymer interactions on the surface of a fenofibrate crystal. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011; (42): 442-461.
32. Mc Murry J. Química Orgánica. 5ª Ed. México: Thomson Editores; 2001, p.80.
33. Alpana A, Sammer V. Liquid antisolvent precipitation and stabilization of nanoparticles of poorly water soluble drugs in aqueous suspensions: Recent developments and future perspective. Chemical Engineering Journal. 2012; (1): 1-34.
34. Douroumis F, Fahr A. Stable carbamazepine colloidal systems using the cosolvent technique. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2007; (30): 367-374.
35. Xia D, Wu J, Cui F, Qu H, Rades T, Rantanen J. Solvent-mediated amorphous -to- crystalline transformation of nitrendipine in amorphous particle suspensions containing polymers. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012; (46): 446-454.
36. Xia D, Quan P, Piao H, Sun S. Preparation of stable nitrendipinenanosuspensionsusing the precipitation-ultrasonication method for enhancement of dissolution and oral bioavailability. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2010; (40): 325-334.

37. Yousif A, Saleh B, Badraddin M, Othman A. Stability of extemporaneously prepared spironolactone suspensions in Saudi Hospital. Saudi Pharmaceutical Journal. 2001; 9 (2): 106-112.

