



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

**PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE UNA FORMA  
FARMACÉUTICA MAGISTRAL ORAL LÍQUIDA PEDIÁTRICA DE  
CAPTOPRIL**

**TESIS EXPERIMENTAL**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

**MIRYAM PAMELA ANDARIO MÁRQUEZ**

DIRECTOR:

**M. EN C. ELIZABETH G. SÁNCHEZ GONZÁLEZ**

ASESOR:

**MASS CYNTHIA ESPINOSA CONTRERAS**



## AGRADECIMIENTOS

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.

## AGRADECIMIENTOS

- Agradezco a Dios, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. Por los triunfos y los momentos difíciles que me han enseñado a valorarlo cada día más.
- A mis padres por acompañarme durante todo mi trayecto estudiantil y de vida; quienes han velado por mí durante este arduo camino para convertirme en una profesional, quienes con sus consejos han sabido guiarme para culminar mi carrera profesional.
- A mis hermanas, por el apoyo incondicional que me brindaron.
- A mis profesores, gracias por su tiempo, por su apoyo así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.
- Le agradezco la confianza, apoyo y dedicación de tiempo a mis profesores: Elizabeth Sánchez, Cynthia Espinosa y Vicente Hernández Abad, por haber compartido conmigo sus conocimientos y sobre todo su amistad.
- Y gracias a todos los que me brindaron su ayuda en este proyecto.

## TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN .....	6
II.	ANTECEDENTES .....	7
1.	HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE NEONATOS HASTA ESCOLARES .....	7
1.1	FORMULACIONES DE ANTIHIPERTENSIVOS PARA PEDIÁTRICOS .....	7
1.2	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PEDIÁTRICO.....	8
1.3	ASISTENCIA EN LA ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.....	8
2.	CAPTOPRIL .....	9
2.1	PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS .....	9
2.2	ESTABILIDAD.....	9
2.3	PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS .....	10
2.4	FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA .....	10
2.5	ABSORCIÓN. ....	12
2.6	ADMINISTRACIÓN EN NIÑOS .....	12
2.8	TOXICIDAD.....	12
2.10	FORMULACIONES MAGISTRALES .....	13
3.	PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN .....	14
3.1	CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO .....	14
3.2	ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN SÓLIDO Y SOLUCIÓN.....	15
3.3	COMPATIBILIDAD CON LOS EXCIPIENTES.....	15
4.	FORMULACIÓN MAGISTRAL EN PEDIATRÍA .....	17
4.1	VENTAJAS DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL .....	17
4.2	CARACTERÍSTICAS DE LA FORMULACIÓN PEDIÁTRICA .....	18
4.3	VENTAJAS DE LAS FORMULACIONES LÍQUIDAS MAGISTRALES .....	18
4.4	INCONVENIENTES DE LAS FORMULACIONES LÍQUIDAS MAGISTRALES.....	18
4.5	FORMAS DE ADMINISTRACIÓN EN PEDIATRÍA.....	18
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	21
IV.	OBJETIVO.....	22
V.	OBJETIVOS PARTICULARES .....	23
VI.	HIPÓTESIS.....	24
VII.	EQUIPO, MATERIAL Y REACTIVOS .....	25

1. EQUIPOS, INSTRUMENTOS.....	25
2. MATERIAL .....	25
3. REACTIVOS.....	26
4. MATERIAS PRIMAS .....	26
VIII. MÉTODO.....	28
1.- PREFORMULACIÓN .....	28
1.1 CARACTERIZACIÓN DEL CAPTOPRIL .....	28
1.2 COMPATIBILIDAD .....	28
2. OBTENCIÓN DEL PRODUCTO DE DEGRADACIÓN .....	29
3. FORMULACIONES TENTATIVAS .....	29
4. CONTROLES DE CALIDAD PARA LA FORMULACIÓN LÍQUIDA PROPUESTA .....	29
5. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.....	31
IX. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	33
1. PREFORMULACIÓN.....	33
1.1 CARACTERIZACIÓN FISCOQUIMICA DEL CAPTOPRIL: .....	33
1.2. COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTE.....	35
2. DEGRADACIÓN .....	37
3.- FORMULACIONES.....	38
4. VALIDACIÓN .....	47
5.- CONTROLES DE CALIDAD PARA LA FORMULACION .....	51
X. CONCLUSIONES .....	52
ANEXO 1. ESPECTRO ULTRAVIOLETA .....	53
ANEXO 2.- TERMOGRAMAS DE COMPATIBILIDAD.....	54
ANEXO 3. CALIDAD DE AGUA BONAFONT.....	63
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	64

## **PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE UNA FORMA FARMACÉUTICA MAGISTRAL ORAL LÍQUIDA PEDIÁTRICA DE CAPTOPRIL**

### **I. INTRODUCCIÓN**

Se define hipertensión arterial en la infancia a la elevación de la presión arterial sistólica, la presión diastólica o ambas a cifras iguales o mayores al percentil 95 para la edad y sexo por lo menos en tres determinaciones. <sup>1</sup>

La prevalencia de hipertensión arterial en niños en edad escolar se ha estimado aproximadamente en 1%, con más frecuencia la hipertensión es secundaria, debida a: en el 71% enfermedad renal, en un 10% a coartación de la aorta, en 5% a endocrinopatía, en 7% a enfermedades variadas lo que suma un 93% y solamente en un 7% es de tipo esencial. <sup>2</sup>

Las formulaciones magistrales, son indispensables en los hospitales, puesto que allí se cuidan pacientes, que por sus características fisis-patológicas, requieren de la manipulación y transformación de los medicamentos adquiridos comercialmente, permitiendo así la individualización de las dosis. <sup>3</sup>

El control de la hipertensión arterial ha adquirido gran significancia en el manejo de enfermedades en infantes y niños que no pueden deglutir tabletas. Una de las formulaciones magistrales de mayor interés por su constante uso en los centros hospitalarios es la correspondiente al captopril. <sup>3</sup>

Muchas farmacias de hospitales dispensan las dosis en forma de polvo, el cual es obtenido a partir de tabletas. Las enfermeras, trituran las tabletas y mezclan este polvo con agua o con otros líquidos, justo antes de la administración. Esta práctica no solo consume tiempo e implica costos, sino que además puede generar inestabilidad del fármaco, con posibles efectos tóxicos, además de incrementar posibles errores en la preparación y en la administración de dosis. Por tal razón la presente investigación tiene como objetivo desarrollar los estudios de preformulación y formulación de una forma farmacéutica magistral oral líquida pediátrica de captopril, que sea estable y segura. <sup>3</sup>

## II. ANTECEDENTES

No es frecuente encontrar como hallazgo hipertensión arterial en la consulta externa de Pediatría, sin embargo, existen numerosas causas de hipertensión arterial en niños, susceptibles de ser diagnosticadas oportunamente, si se decide tomar de rutina la presión arterial a los niños que acuden a consulta de revisión. <sup>1</sup>

La hipertensión arterial no es un problema muy frecuente en pediatría, en comparación con la edad adulta, sin embargo, cuando se presenta, las consecuencias pueden ser muy graves. <sup>1</sup>

### 1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE NEONATOS HASTA ESCOLARES

Una de las peculiaridades más importantes de la presión arterial (PA) en la infancia es que es un parámetro variable, con una amplia distribución de los valores de PA que aumenta progresivamente en relación al crecimiento y desarrollo corporal a lo largo de los años, comportamiento que además difiere según el sexo. Por este motivo los valores de normalidad tienen que considerar conjuntamente la edad, el sexo y el tamaño corporal. En condiciones fisiológicas, durante el primer mes de vida la presión arterial sistólica (PAS) aumenta de forma rápida, enlenteciéndose posteriormente hasta la edad de 5 años. <sup>4</sup>

La hipertensión arterial daña los vasos sanguíneos de riñones, corazón y encéfalo, además de incrementar la incidencia de insuficiencia renal, trastornos coronarios, insuficiencia cardiaca y evento vascular cerebral. Se demostró que la disminución farmacológica eficaz de la presión arterial evita el daño a los vasos sanguíneos y reduce sustancialmente las tasas de morbilidad y mortalidad. <sup>5</sup>

#### *1.1 FORMULACIONES DE ANTIHIPERTENSIVOS PARA PEDIÁTRICOS*

No existen muchas formulaciones de dosis pediátricas, generalmente los antihipertensivos que se emplean como el captopril provienen de una tableta la cual es triturada y llevada a las dosis pediátricas deseadas. <sup>6</sup>

Hay muchas razones para la falta de formulaciones pediátricas disponibles en el mercado. El tamaño total del mercado pediátrico es menor que para los adultos, especialmente para las enfermedades comunes como la hipertensión. La industria no se enfoca a desarrollar medicamentos para los bebés y niños (a menos que una enfermedad se presente exclusivamente o con frecuencia en la población pediátrica) ya que la formulación tiene que haber sido suficientemente estudiada en pacientes pediátricos. Por lo tanto, los costos adicionales, los limitados beneficios económicos y el percibir una mayor responsabilidad legal, entre otros

factores, evitan que se desarrollen nuevas formulaciones pediátricas; lo que las convierte en una necesidad que hay que abordar. <sup>6</sup>

La carencia de formulaciones pediátricas de fármacos por vía oral aceptados para niños es motivo de preocupación para los profesionales de la salud y para los padres o tutores de estos pacientes. Para cubrir este vacío terapéutico es necesario acudir a la formulación magistral. El mayor interés de la formulación magistral en pediatría es facilitar la administración de medicamentos a prematuros, recién nacidos y niños pequeños, por lo que se resalta el hecho de la importancia de las formulaciones pediátricas, con el fin de eliminar esta necesidad a la que se está sometiendo el paciente pediátrico. <sup>7</sup>

### *1.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PEDIÁTRICO*

El tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial se realiza con diferentes fármacos, algunos son vasodilatadores, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) como el Captopril que se administra 0.1-0.5 mg/Kg/día cada 8 horas por vía oral en recién nacidos. <sup>8,9</sup>

El régimen de dosificación en los niños debe ajustarse a la edad y a las circunstancias fisiopatológicas. La edad significa expresión de la madurez fisiológica alcanzada por el niño. En este sentido, a la edad de ocho años o la de un adolescente, en general, se aproximan más al comportamiento farmacocinético previsible en el adulto que la respuesta farmacocinética en el neonato para un mismo fármaco de uso habitual. <sup>8</sup>

### *1.3 ASISTENCIA EN LA ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS*

Los niños, carecen de autonomía a la hora de tomar los medicamentos, incluida la vía oral. La asistencia de padres, familiares, cuidadores, enfermeras en hospitales, es lo habitual y en la mayoría de los casos imprescindible. <sup>8</sup>

Son estas personas las que deben recibir toda la información pertinente, que debe ser comprendida y asimilada, sobre la situación del paciente infantil y su medicación. <sup>8</sup>

## 2. CAPTOPRIL <sup>11,12,13, 13</sup>

Nombre: Captopril o Captoprilo

I-[(2S)-3-Mecapto-2-metilpropionil]-L-prolina

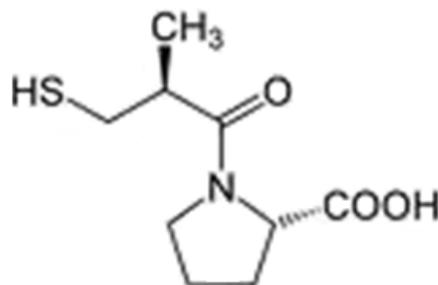
Ácido (2S)-1-[(2S)-2-metil-3-sulfanilpropanoil] pirrolodina-2-carboxílico.

Marcas comerciales: Capoten<sup>®</sup>, Lopirin<sup>®</sup>

CAS [62571-86-2]

Formula: C<sub>9</sub>H<sub>15</sub> NO<sub>3</sub>S

Peso Molecular: 217, 29 g/mol



### 2.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS <sup>10,12, 13</sup>

Apariencia: Cristales blancos o casi blancos con ligero olor a mercaptano.

Solubilidad: Fácilmente soluble a 25°C es 1 parte de soluto en 1 a 10 partes de solvente: agua, metanol, etanol.

Punto de Fusión: 106°C

### 2.2 ESTABILIDAD

El captopril en forma sólida es muy estable incluso aunque sea expuesto a temperaturas elevadas de hasta 50° C. <sup>14</sup>

Como materia prima debe conservarse en recipientes herméticamente cerrados, protegidos de la luz, la humedad y a temperatura inferior a 30 °C. <sup>15</sup>

En solución presenta una degradación por oxidación del grupo sulfidrido dando captopril disulfuro, los factores que aceleran la reacción de degradación son: la presencia de oxígeno en el espacio libre que queda en el envase, pH superior a 4, y la presencia de iones metálicos, hierro y cobre, que actúan como catalizadores de la reacción de oxidación. <sup>15</sup>

La degradación que sufre el captopril en solución acuosa sigue una cinética desconocida, cuyas constantes son K<sub>1</sub> y K<sub>2</sub>. Su posible cinética de degradación se muestra en la figura 1. <sup>15</sup>

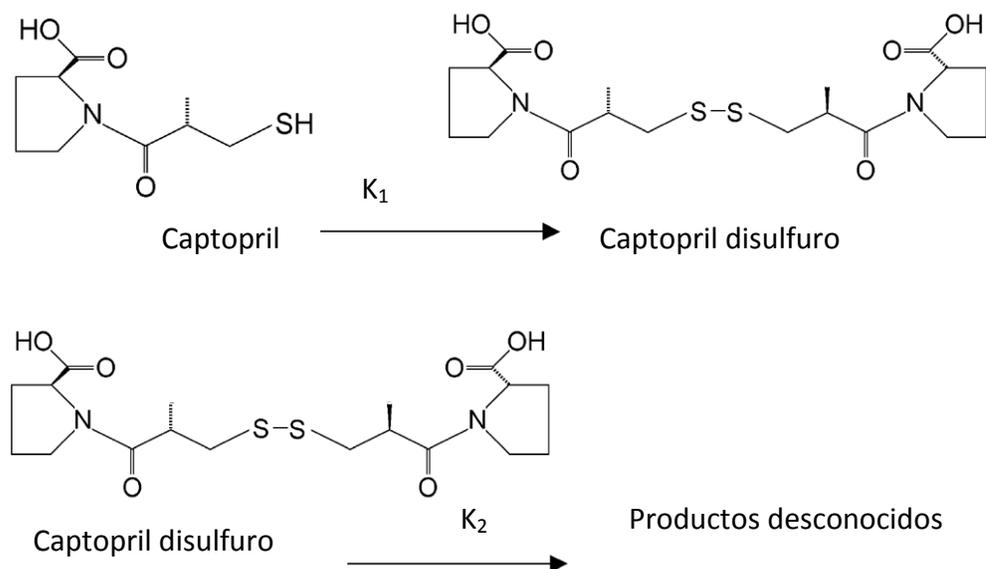


Figura 1. Degradación de Captopril.

### 2.3 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS <sup>5</sup>

Disponibilidad por vía oral (F) (%) 65

Excreción urinaria (%) 38

Fijo en plasma (%) 30

Depuración (L/h/70kg) 50.4

Vida Media (h) 2.2

Concentraciones blanco 50ng/mL

Dosis tóxicas

- Dosis mayor a 150 mg/día (en adulto)

### 2.4 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Aproximadamente el 60 al 75% de la dosis de captopril se absorbe en el tubo digestivo alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 1 h. se ha descrito que la absorción está reducida por la presencia de alimentos. <sup>14</sup>

El captopril se une aproximadamente a un 30% de las proteínas plasmáticas. Atraviesa la barrera placentaria y se ha encontrado en la leche materna a una concentración del 1% de las concentraciones sanguíneas maternas. Se excreta ampliamente por la orina en un 40 - 50% como fármaco sin modificar y el resto como disulfuro y otros metabolitos. La semivida de eliminación es 2 a 3 h, pero esta aumentada en el deterioro renal. El captopril se elimina mediante hemodiálisis. <sup>14</sup>

El captopril inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La renina, enzima sintetizada en riñón, se libera a la circulación, en donde actúa sobre un sustrato de la globulina plasmática y produce angiotensina I, el cual es un deca péptido relativamente inactivo. <sup>16</sup>

La angiotensina I es convertida por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en angiotensina II, la cual es una potente sustancia vasoconstrictora endógena. La angiotensina II es asimismo una sustancia que estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, con lo cual se retiene sodio y líquidos. El captopril, evita la conversión de angiotensina I en angiotensina II por la inhibición de la ECA, la cual es una peptidildipéptido carboxihidrolasa. <sup>16</sup>

La enzima convertidora de angiotensina es semejante a la bradicinina y el captopril también puede interferir con la degradación del péptido vasopresor llamado bradicinina. Las hemoconcentraciones aumentadas de bradicinina o prostaglandina E2 podrían desempeñar una función en el efecto terapéutico del captopril. <sup>16</sup>

La inhibición de la ECA origina menor concentración plasmática de angiotensina II y mayor actividad de renina plasmática, esto último es resultado de la pérdida de retroalimentación negativa sobre la liberación de renina causada por la disminución de la angiotensina II. La disminución de la angiotensina II provoca menor secreción de aldosterona y como resultado de ello pueden presentarse aumentos ligeros del potasio sérico junto con la pérdida de sodio y líquidos. <sup>16</sup>

Posterior a su administración oral en dosis terapéuticas, el captopril presenta una rápida absorción, los niveles pico se alcanzan en una hora aproximadamente. Es importante mencionar que la presencia de alimentos en tubo digestivo disminuye la absorción de captopril aproximadamente de 30 a 40%, por lo que debe administrarse una hora antes de los alimentos. <sup>16</sup>

La absorción mínima del captopril es del 75%. En 24 horas, aproximadamente el 95% de la dosis absorbida es eliminada en orina, el 40 ó 50% se elimina sin cambio. Los metabolitos son el disulfuro de captopril y el disulfuro cisteína de captopril. <sup>16</sup>

El 25% del fármaco circulante se liga a proteínas plasmáticas. La vida media de eliminación es menor a tres horas. La vida media del captopril es de 2 horas aproximadamente, debiendo tomar en cuenta que en pacientes con insuficiencia renal puede haber retención del fármaco. <sup>16</sup>

Cuando se administra captopril se produce disminución de la resistencia arterial periférica, en pacientes hipertensos, sin cambios en el gasto cardíaco o con aumento del mismo. Existe un incremento en el flujo sanguíneo renal posterior a la administración de captopril, permaneciendo la tasa de filtración glomerular sin cambio.<sup>16</sup>

## *2.5 ABSORCIÓN.*

La biodisponibilidad y las concentraciones plasmáticas máximas de captopril están reducidas en un 25 a 55% cuando se administra el fármaco en alimentos en estudios de dosis única y con dosificación crónica.<sup>13</sup>

## *2.6 ADMINISTRACIÓN EN NIÑOS*

La experiencia con el captopril en niños es limitada. Se ha sugerido una dosis inicial de 0.3mg/Kg aumentada cuando sea necesario hasta un máximo de 6mg/Kg/día fraccionados en 2 o 3 dosis.<sup>13</sup>

No se recomienda captopril para el tratamiento de la hipertensión leve a moderada en los niños. También se ha descrito que el captopril, administrado en una dosis inicial de 0.25mg/Kg/día aumentada hasta 2.5 o 3.5mg/Kg/día divididos en 3 dosis produce beneficio en los niños con insuficiencia cardíaca grave secundaria a defectos congénitos.<sup>13</sup>

## *2.7 POSOLOGIA SELECCIONADA*<sup>17</sup>

Recién nacidos:

- ✓ inicial 0.05-0.1mg/Kg por dosis, graduar la dosis hasta un máximo de 6mg/Kg por día dividida en 1-4 dosis.
- ✓ Dosis habitual requerida: 2.5-6mg/Kg/día.

Niños:

- ✓ Inicial 0.5mg/Kg por dosis; graduar hasta un máximo de 6mg/Kg/día fraccionados en 2-4 dosis.

Niños mayores:

- ✓ Inicial 6.25-12.5mg/dosis cada 12-24 horas; graduar hasta un máximo de 6mg/Kg/día.

## *2.8 TOXICIDAD*

Los efectos tóxicos relevantes y relacionados con el fármaco incluyen: alteración de la hematopoyesis, toxicidad renal, erosión/ulceración gástrica y alteraciones de los vasos sanguíneos retinianos.<sup>18</sup>

## 2.9 CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

El captopril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este medicamento o a cualquier inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). <sup>14</sup>

Puede causar reacciones:

- ✓ Dermatológicas: erupción y prurito.
- ✓ Cardiovasculares: hipotensión.
- ✓ Gastrointestinales: disgeusia.
- ✓ Respiratorias: tos seca, persistente.
- ✓ Renales: insuficiencia renal.

## 2.10 FORMULACIONES MAGISTRALES

En la actualidad existen algunas formulaciones magistrales como las siguientes:

Captoprilo Jarabe 2mg/ml (caducidad: 7 días) <sup>19</sup>

<b>Captopril</b>	<b>200 mg</b>
<b>Agua bidestilada</b>	<b>14 ml</b>
<b>Edetato disódico</b>	<b>10 mg</b>
<b>Esencia medicinal</b>	<b>2 got</b>
<b>Jarabe csp</b>	<b>100 ml</b>

Tabla 1. Formulación de Captopril 2mg/ml

Captoprilo Solución 1mg/ml (caducidad: 45 días) <sup>20</sup>

<b>Captopril</b>	<b>100 mg</b>
<b>Agua estéril</b>	<b>100 ml</b>
<b>Ascorbato sódico</b>	<b>500 mg</b>
<b>Jarabe csp</b>	<b>100 ml</b>

Tabla 2. Formulación de Captopril 1mg/ml

Captopril solución 1mg/mL

<b>Captopril</b>	<b>100 mg</b>
<b>EDTA disodico</b>	<b>10 mg</b>
<b>Agua purificada csp</b>	<b>100 ml</b>

Tabla 3. Formulación de Captopril 1mg/ml

### 3. PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN

Casi todos los fármacos nuevos se comercializan en forma de comprimidos, cápsulas o ambos. Aunque sólo unos pocos se comercializan en forma de inyecciones, casi siempre hay que recurrir a la vía intravenosa durante los estudios preliminares de toxicidad, metabolismo, biodisponibilidad y uso clínico para poder valorar con exactitud el fármaco y el reparto de la dosis. <sup>21</sup>

Antes de proceder a desarrollar cualquier presentación, es imperativo 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>21</sup>

Esta fase inicial de la investigación se conoce como preformulación la cual se describe como los procesos por medio de los cuales 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 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>21</sup>

Esta consta de 3 procesos: <sup>21, 22</sup>

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

#### *3.1 CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO*

La caracterización del principio activo contempla todas aquellas pruebas que se deben realizar para generar datos que confirmen la estructura y pureza. <sup>21</sup>

- Descripción física
- Solubilidad
- Infrarrojo
- Ultravioleta
- Temperatura de fusión y pureza (CDB)
- Entre otros

### 3.2 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN SÓLIDO Y SOLUCIÓN

El principio activo es sometido a condiciones de estrés para conocer la estabilidad física y química teniendo en cuenta las diferentes formas de degradación que afectan al principio activo. <sup>21</sup>

Un fármaco se degrada por: <sup>22, 22</sup>

- Hidrólisis
- Oxidación
- Solvólisis
- Fotólisis
- Entre otros

Para las formulaciones magistrales esta etapa se descarta ya que al ser un preparado farmacéutico que solo tiene una vida útil de días y en gran ventaja de meses, se piensa que no se requiere probar la estabilidad del principio activo, por lo que se parte de la información presente en la literatura.

### 3.3 COMPATIBILIDAD CON LOS EXCIPIENTES

El éxito de la formulación de un preparado farmacéutico estable y eficaz depende de una cuidadosa selección de los excipientes que se le añadieran para facilitar la administración y proteger el fármaco de la degradación. <sup>21</sup>

Se puede recurrir al análisis térmico para investigar y predecir las interacciones fisicoquímicas entre los componentes de un preparado y, por consiguiente, se puede utilizar este método para escoger excipientes apropiados y compatibles químicamente. La mayor preparación y conocimiento de los análisis ayuda a identificar las pruebas de estabilidad mediante la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). <sup>21</sup>

Para determinar las compatibilidades fármaco-excipiente y excipiente-excipiente existe un método muy versátil que es el análisis térmico diferencial (ATD) o calorimetría diferencial de barrido (CDB). Además, para esta técnica sólo se precisan muestras de 2-5 mg. <sup>21</sup>

El ATD mide la diferencia de temperatura entre la muestra y una referencia en función de la temperatura o el tiempo cuando se calienta a una velocidad constante. La CDB es parecida al ATD, con la diferencia de que el instrumento mide la cantidad de energía que se necesita para mantener la muestra a la misma temperatura que la referencia; es decir, mide la entalpia de transición. En la figura 2 se muestra un ejemplo de un termograma. <sup>21</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>21</sup>

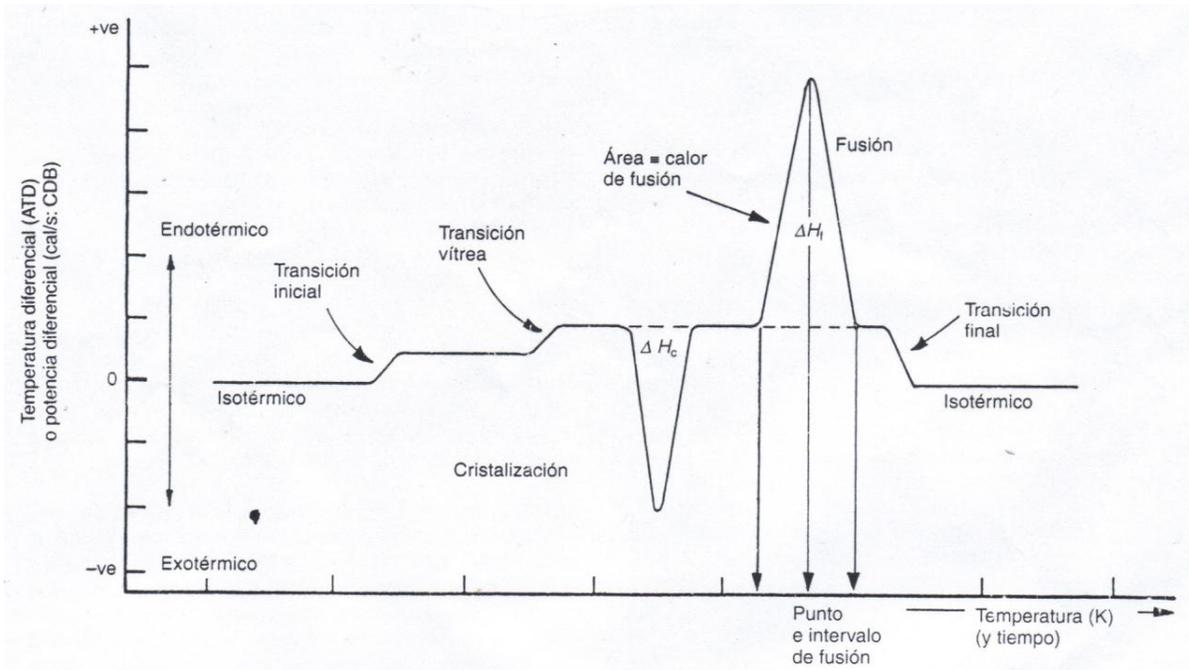


Figura 2: Termograma esquemático de un Calorímetro Diferencial de Barrido. <sup>21</sup>

## 4. FORMULACIÓN MAGISTRAL EN PEDIATRÍA

Los Medicamentos Magistrales son preparados en un establecimiento con la línea de actividad autorizada, por un profesional farmacéutico, conforme a la formulación prescrita por un médico.<sup>23</sup>

La formulación magistral (FM) es un medicamento elaborado a medida, que encarga el médico al farmacéutico, a través de la receta, y para un paciente determinado. <sup>8</sup>

Se le reconoce un gran valor en la terapéutica, fundamentalmente por tres motivos:<sup>8</sup>

- Cubre lagunas terapéuticas u optimiza prestaciones respecto de las especialidades registradas:
  - Principios activos no comercializados en presentaciones infantiles.
  - Dosificación no disponible.
  - Forma farmacéutica inexistente.
  - Asociación no comercializada.
  - Cambio de vehículo en medicamentos por vía tópica.
  - Cambio de vehículo en medicamentos por vía oral.
- Facilita la administración y el cumplimiento del tratamiento por el paciente.
- Permite la individualización de muchos tratamientos, adaptándolos a la intensidad de la patología y a las circunstancias personales de cada paciente.

### 4.1 VENTAJAS DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL <sup>8</sup>

- Puede recuperar algunas formulaciones de medicamentos que han dejado de ser fabricados.
- Permite asociar en la misma fórmula varios principios activos, hecho muy poco frecuente en especialidades.
- Formula dosificaciones no comercializados, así como seguir la evolución de la enfermedad, aplicando en cada estadio el excipiente idóneo y la concentración de principios activos adecuada.
- Se consigue elaborar un medicamento a medida, teniendo en cuenta las características y problemática del paciente.
- Evita la automedicación, porque se prescribe en poca cantidad, tiene fecha de caducidad reducida.

La FM en pediatría se encarga de proporcionar en cualquier momento, y con independencia de las disponibilidades del mercado, medicamentos con dosificación adecuada a las necesidades específicas del niño. Con frecuencia se demandan formulaciones a partir de formas farmacéuticas para adultos, porque no hay una presentación en el mercado que permita dosificar en un rango tan amplio, ni laboratorio que produzca tantas presentaciones. <sup>8</sup>

#### 4.2 CARACTERÍSTICAS DE LA FORMULACIÓN PEDIÁTRICA <sub>8</sub>

- ✓ Necesidad de una gran variedad de dosis que no se comercializan en el mercado.
- ✓ Prescripción por kilogramo: las dosificaciones en el niño se realizan proporcionalmente al peso y se tratan pacientes desde menos de 1 kilo hasta 30-40 o más kilos de peso, según su edad.
- ✓ En este grupo de pacientes se prefieren las formas farmacéuticas líquidas.

#### 4.3 VENTAJAS DE LAS FORMULACIONES LÍQUIDAS MAGISTRALES <sub>8</sub>

- ❖ Mayor fiabilidad en la dosificación.
- ❖ Facilidad y buen ajuste de dosis en una variedad de concentraciones.
- ❖ Menor posibilidad de obstrucción cuando se administra por sonda.
- ❖ Permiten una administración e ingesta más fácil.

#### 4.4 INCONVENIENTES DE LAS FORMULACIONES LÍQUIDAS MAGISTRALES <sub>8</sub>

- ❖ Poca información sobre la estabilidad de la fórmula final y sobre la biodisponibilidad del nuevo preparado.
- ❖ Son menos estables que las sólidas.
- ❖ Son más fácilmente contaminables.
- ❖ El sabor es muy importante para conseguir que se cumpla con eficacia el tratamiento.

#### 4.5 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN EN PEDIATRÍA

Las presentaciones farmacéuticas más usadas en pediatría dependiendo de la edad son:8

Lactantes:

- Solución
- Jarabe
- Gotas
- Supositorios

Preescolar:

- Solución
- Jarabe
- Gotas
- Supositorios
- Suspensiones
- Granulados o Dispersables

Escolar:

- Solución
- Jarabe
- Supositorios
- Suspensiones
- Granulados o dispersables
- Comprimidos masticables

La vía oral es la vía de elección en pediatría siempre que esta pueda utilizarse; la gran variedad de formas farmacéuticas disponibles, tanto líquidas como sólidas, hacen esta ruta extremadamente útil para la administración de medicamentos en niños de un amplio margen de edades.<sup>8</sup>

Las formas farmacéuticas líquidas orales destinadas a ser ingeridas constituyen, por su facilidad de administración, una de las formas farmacéuticas principales en pediatría, fundamentalmente en las primeras etapas de la infancia.<sup>8</sup>

Los componentes básicos de una formulación líquida son: principio activo, vehículo, conservadores, cosolventes, saborizantes, colorantes y otras sustancias auxiliares como, estabilizantes, viscosantes, antioxidantes que dependen de la formulación y las características del principio activo.<sup>24</sup>

Principio activo (fármaco): a la sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.<sup>25</sup>

Vehículo:

- agua.- es necesario utilizar agua purificada o destilada, desprovista de sales (fundamentalmente iones calcio) que puedan ocasionar precipitaciones de los fármacos incorporados.<sup>24</sup>
- Edulcorante: enmascara sabores y presenta un sabor dulce, el azúcar más frecuentemente utilizado es la sacarosa, cuya concentración de saturación es del 64-65% (p/p). La glucosa, menos soluble que la sacarosa alcanza la saturación en agua a concentraciones del 50% (p/p), la concentración de sacarosa no debe exceder el 85% para evitar crecimiento microbiano.<sup>24</sup>

Antioxidantes: se adiciona cuando el principio activo tiende a degradarse por oxidación, funcionan oxidándose primero y consumiéndose gradualmente bloqueando así la reacción de oxidación del principio activo. Se agregan solos o combinados con un agente quelante.<sup>24</sup>

Conservantes: las preparaciones líquidas son las más contaminadas por microorganismos, la infusión de azúcares y componentes de origen natural favorecen el crecimiento microbiano. Se debe tener en cuenta los siguientes aspectos para la selección adecuada del conservador no debe

ser tóxico después de su administración, compatible con el principio activo y los demás componentes de la formulación, mantenerse a un pH adecuado, ya que puede afectar la ionización y estabilidad del conservador.<sup>24</sup>

**Cosolvente:** Se adiciona un cosolvente con objeto de facilitar la disolución de componentes de baja solubilidad, alterando la polaridad del disolvente y aumentando la constante de disociación manteniendo al principio activo en solución, es frecuente añadir alcohol, propilenglicol, glicerina, polietilenglicol, sorbitol, entre otros.<sup>24</sup>

**Saborizantes:** existen ciertas sustancias que por su intenso sabor desagradable requieren además la incorporación de correctores de sabor.<sup>24</sup>

**Colorante:** se adiciona para fines estéticos, carece de beneficio terapéutico pero sí psicológico, haciendo la toma de la formulación líquida más aceptable.<sup>24</sup>

**Jarabe simple** contiene del 60 al 70% de azúcar.<sup>24</sup>

**Amortiguadores:** evitan cambios en la solubilidad del principio activo previniendo la precipitación ocasionada por cambios en el pH durante el almacenamiento debido a reacciones de degradación, se adiciona amortiguadores para estabilizar el pH en concentraciones de 1-2%, como acetatos, citratos, fosfatos.

**Viscosantes:** se emplean en la formulación con la finalidad de mejorar la consistencia o vaciado, debe usarse con precaución pues puede formar complejos o tener una alta viscosidad que impidan la dilución en el fluido gastrointestinal impidiendo la liberación y absorción del principio activo. Algunos viscosantes se utilizan para contribuir a mejorar el sabor por sus características organolépticas.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó en 2007 una resolución orientada a promover la investigación y el desarrollo de medicamentos específicos para la población pediátrica. La vigilancia de la seguridad de los medicamentos de uso pediátrico reviste especial importancia ya que, en los ensayos que preceden a la utilización clínica de un fármaco, son escasos los datos que se obtienen en relación con los niños enfermos. La OMS ha dado la voz de alarma sobre este problema con la presentación en Londres de la campaña “Medicamentos a medida para los niños”. Según la Dra. Margaret Chan, directora general de la OMS, “la falta de medicamentos adaptados a los niños afecta tanto a los países ricos como a los pobres. Para quienes tratamos de conseguir un acceso equitativo a los progresos científicos en materia de salud, la población infantil debe ser una prioridad absoluta”. Las diferencias entre la población pediátrica y los adultos como afirmó Abraham Jacobi hace ya más de un siglo, “no debe tratarse a los niños como si fueran hombres y mujeres en miniatura”.<sup>26</sup>

En el I Simposio sobre Formulación Pediátrica para Unificación de Criterios, celebrado en Sevilla el 16 de abril de 2009, se constató que en pediatría hay una importante laguna terapéutica, ya que hasta 2006 no se legisla el estudio de medicamentos dirigidos a los niños. A un gran número de pacientes pediátricos se les recetan fármacos cuya posología está prevista para un adulto y que no están disponibles ni autorizados para los menores, ante la falta de una forma de dosificación adecuada para ellos. Los medicamentos que no están adaptados al metabolismo de los niños, causan al año más de seis millones de muertes infantiles en todo el mundo.

La formulación magistral viene a cubrir en parte esta laguna. Sin embargo, la variabilidad en el diseño de fórmulas magistrales y el inconveniente de menor estabilidad de las formas líquidas conlleva la posibilidad de errores de medicación en el manejo de las dosificaciones, de aquí que la terapéutica en pacientes pediátricos dependa en gran medida de la elaboración de formulaciones adecuadas.

A la fecha, no se cuenta con formulaciones pediátricas para el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas la Hipertensión Arterial. Dentro de los fármacos utilizados para tratarla, se encuentra el captopril, pero no se tiene conocimiento de formulaciones magistrales pediátricas con este principio activo en las que se haya establecido su composición, estabilidad y conservación, entre otros parámetros de calidad necesarios para salvaguardar la salud del paciente a quien van dirigidas; por lo tanto se propone el desarrollo de una formulación magistral de captopril.

#### **IV. OBJETIVO**

Desarrollar una formulación magistral de una solución oral líquida pediátrica de captopril, estable y de fácil administración.

## V. OBJETIVOS PARTICULARES

- ❖ Caracterización fisicoquímica del captopril.
- ❖ Evaluar la compatibilidad principio activo-excipiente.
- ❖ Seleccionar los excipientes idóneos para la formulación con base a los estudios de preformulación.
- ❖ Elaborar una formulación magistral líquida oral, estable.
- ❖ Evaluar la estabilidad de la formulación magistral.

## **VI. HIPÓTESIS**

El desarrollo de una formulación magistral oral de captopril permitirá contar con una solución oral, útil y estable durante un periodo de tiempo razonable para las actuales aplicaciones clínicas en pediatría.

## VII. EQUIPO, MATERIAL Y REACTIVOS

### 1. EQUIPOS, INSTRUMENTOS:

- Autoclave EVAR EV-36
- Balanza analítica OHAUS GT2100
- Bomba de vacío Gast
- Calorímetro Diferencial de Barrido Perkin Elmer DSC 7 differential scanning calorimeter
- Espectrofotómetro UV-visible Varian Cary 50n bio
- Estufa de vacío National Appliance Co.
- Estufa Lab- Line Duo- Vac Over
- Incubadora FELISA
- Microbalanza Mettler MT5
- Milli- Q Synthesis F7MN80586
- Parrilla Barnstead Thermolyne Cimarec
- Potenciómetro Conductronic pH 20
- Refrigerador DAEWOO
- Sonicador VWR 75D
- Termómetro Brannan -10 a 400

### 2. MATERIAL

- Agitador de vidrio
- Anillo metálico
- Bureta KIMAX 5 mL
- Bureta PYREX 50 ml
- Crisol de vidrio esmerilado
- Embudo tallo corto KIMAX Mediano
- Espátula
- Frascos de vidrio c/tapa s/m 40 mL
- Gradilla metálica
- Matraz aforado DURAN 25 mL
- Matraz aforado KIMAX 10 mL
- Matraz Erlenmeyer KIMAX 25 mL
- Matraz Erlenmeyer PYREX25 mL
- Pinzas de doble presión
- Pipetas Pasteur
- Pipetas volumétricas PYREX 1, 2, 3 y 5 mL
- Probeta IVA 5 mL

- Probeta KIMAX 500 mL
- Probeta P.K. México 50 mL
- Probeta PYREX 10, 25 mL
- Probeta s/m 1000 mL
- Soporte Universal
- Tubo de ensaye s/m 18\*150
- Vasos de precipitado KIMAX 600, 100, 50 mL
- Vasos de precipitado PYREX 1000, 200, 10 mL

### 3. REACTIVOS

- Ácido clorhídrico MERCK 209353 R
- Ácido sulfúrico MERCK 604256 N
- Almidón soluble MERCK F1357752 517
- Dicromato de potasio J.T. Baker VO6637
- Hidróxido de sodio J.T. Baker B14C70
- Metanol J.T. Baker K30C59
- Peróxido de Hidrógeno Degasa, S.A. de C.V. 9865C
- Yodato de potasio J.T. Baker B20611
- Yoduro de potasio SIGMA-ALDRICH 1203CE
- Yoduro mercúrico J.T. Baker 2608
- Tiosulfato de sodio J.T. Baker 3946

### 4. MATERIAS PRIMAS

- Captopril Helm de México Lote: CT27865 (Donación)
- Ácido ascórbico Droguería Cosmopolita Lote: 114/061
- Ácido cítrico J.T. Baker Lote: s/n
- Benzoato de sodio Drog Mercurio Lote: s/n
- Celulosa microcristalina Farmacia Paris Lote: 8793
- Citrato de sodio J.T. Baker Lote: 8722
- EDTA MEYER Lote: G0810425
- m- bisulfito de sodio J.T. Baker Lote: 3556
- Metilcelulosa Adyar s/n
- Propilenglicol Farmacias Paris Lote: 4485
- Sacarina sódica Sehyex Lote: s/n
- Sorbitol s/m Lote: s/n
- Sabor grosella Deiman S.A. de C.V. Lote: 1361D06577
- Sabor cereza Coloides Duche S.A. de C.V. Lote: s/n

- Sabor Naranja Deiman S.A. de C.V. Lote: 0363D58101
- Color rojo fresa Deiman S.A. de C.V. Lote:1077D83120
- Color rojo grosella Deiman S.A. de C.V. Lote: 9096D34118
- Color amarillo naranja Deiman S.A. de C.V. Lote: 7EZ
- Agua purificada Lote: GI L034

## VIII. MÉTODO

### 1.- PREFORMULACIÓN

#### 1.1 CARACTERIZACIÓN DEL CAPTOPRIL

1.1.1 DESCRIPCIÓN: Se llevó a cabo un análisis organoléptico de una muestra de 50 mg de captopril, la cual se colocó en una caja Petri y se describieron las características físicas del mismo, como son apariencia y color.

1.1.2 SOLUBILIDAD: se colocaron 50 mg de captopril en un tubo de ensayo y se adicionaron lentamente volúmenes de 0.5 mL de agua hasta su completa disolución.

1.1.3 COMPORTAMIENTO TÉRMICO DEL CAPTOPRIL: Se pesaron aproximadamente de 3 a 5 mg de captopril en un crisol de aluminio para el calorímetro diferencial de barrido, se selló y se colocó en el Calorímetro Diferencial de Barrido, bajo las siguientes condiciones: velocidad de calentamiento 10° C por minuto y rango de calentamiento de 60 a 130 °C, flujo de nitrógeno de 15 mL/min.

#### 1.1.4 ENSAYOS DE IDENTIDAD

- A) ESPECTRO IR: Al analizar el captopril por espectrofotometría de absorción en el infrarrojo se observa como espectro de referencia, que a: 1750-1740  $\text{cm}^{-1}$ , aparece el grupo carboxilo. 1580  $\text{cm}^{-1}$ , se presenta el grupo amida. 2560  $\text{cm}^{-1}$ , se encuentra el grupo sulfidrilo
- B) ESPECTRO UV: el espectro ultravioleta presenta para el captopril un máximo de absorción a 220 – 230 nm en metanol o medio ácido al 1% (Ver anexo 1).<sup>10, 12</sup>

#### 1.2 COMPATIBILIDAD

Se pesaron aproximadamente 50 mg de captopril y 50 mg del excipiente, se mezclaron en crisoles de vidrio esmerilado haciendo movimientos circulares del centro hacia los extremos (con 20 repeticiones).

Se evaluaron sus propiedades organolépticas: color, olor y textura.

Se pesaron aproximadamente de 3 a 5 mg de la mezcla en un crisol de aluminio y se selló el crisol, se colocó en el calorímetro diferencial de barrido y se realizó la prueba.

De la mezcla anterior se pesaron aproximadamente 4.4 mg de la mezcla, se disolvió en un volumen de 25 mL, de metanol y se tomó una alícuota de 2 mL, se llevo a volumen de 10 mL y se dio lectura en el Espectrofotómetro UV.

## 2. OBTENCIÓN DEL PRODUCTO DE DEGRADACIÓN

Se pesaron aproximadamente 1.50 g de captopril y se adicionaron 10 mL de peróxido de hidrógeno, se agitó hasta solubilizar todo el captopril. La solución se almacenó a temperatura de 22 °C durante 48 horas, el producto obtenido fue filtrado a vacío y secado a 40 °C durante 24 hr. A 20 mg del disulfuro de captoprilo obtenido se les realizó el ensayo de identidad de espectrofotoscopia el cual fue comparado con la sustancia de referencia.

## 3. FORMULACIONES TENTATIVAS

A partir de los datos obtenidos en los experimentos 1 y 2, se eligieron los excipientes que no presentaron interacción, por lo que se realizaron diferentes formulaciones magistrales con los excipientes combinando y moviendo los porcentajes de estos para obtener la formulación más idónea y aceptable. Estas formulaciones serán envasadas en frascos de vidrio color ámbar con tapa de baquelita y serán almacenados a una temperatura de 25, 4 y 40 °C.

## 4. CONTROLES DE CALIDAD PARA LA FORMULACIÓN LÍQUIDA PROPUESTA <sup>27, 29</sup>

4.1 *Descripción.*- se llevó a cabo la descripción de las características físicas de la solución de captopril como son apariencia, sabor, olor y color.

### 4.2 *Densidad* MGA 0251 (FEUM 9°)

Se llevó a cabo la limpieza del picnómetro lavándolo con extran y se enjuagó con abundantemente agua. Se eliminaron los residuos de agua, enjuagando el picnómetro con varias porciones de alcohol etílico, se secó completamente.

La calibración del picnómetro se llevó a cabo a una temperatura de 25 °C, se ensambló y pesó el picnómetro vacío y seco en una balanza analítica, registrando el peso en gramos, hasta la cuarta cifra decimal. Se retiró la tapa del tubo capilar y el tapón esmerilado con el termómetro, se llenó el picnómetro con agua destilada recientemente hervida y enfriada a 20 °C, se colocó el tapón esmerilado con el termómetro adaptado cuidadosamente y se dejó que el exceso de agua saliera por el tubo capilar, verificando que no haya burbujas en el interior del cuerpo del picnómetro y del capilar. Se colocó el picnómetro lleno y ensamblado, pero sin tapa, en un baño a 25 °C. El nivel de agua del baño, quedo arriba de la marca de graduación del picnómetro. Al llevar a la temperatura exacta de 25 °C, se ajustó el volumen del tubo capilar de tal manera que el menisco del líquido quedó tangente al aforo. Se secó muy bien el exterior y boca del capilar. Se colocó la tapa ajustándola bien. Se secó escrupulosamente por todo el exterior con papel absorbente, hasta que no quedaron gotas ni rastro de humedad. Se pesó y se registró el peso hasta la cuarta cifra decimal. Se prosiguió a calcular el peso del agua contenida en el picnómetro mediante la siguiente fórmula:

$$C = B - A$$

Donde: C= Peso del agua en gramos.  
 B= peso del picnómetro lleno con agua en gramos  
 A= peso del picnómetro vacío en gramos.

Procedimiento.- las mediciones se efectuaron a 25 °C. Ensamblando y pesando el picnómetro vacío y seco en una balanza analítica, 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 la muestra a 20 °C. Se colocó el tapón esmerilado con el termómetro adaptado cuidadosamente y se dejó que el exceso de muestra saliera por el tubo capilar. Se verificó que no hubiera burbujas en el interior del cuerpo del picnómetro y del capilar. Se colocó el picnómetro lleno y ensamblado, pero sin tapa, en un baño a 25 °C. El nivel de agua del baño, quedo arriba de la marca de graduación del picnómetro. Al llevar a la temperatura exacta de 25 °C, se ajustó el volumen del tubo capilar de tal manera que el menisco del líquido quedó tangente al aforo. Se secó muy bien el exterior y boca del capilar. Se colocó la tapa ajustándola bien. Se secó escrupulosamente por todo el exterior con papel absorbente, hasta que no quedaron gotas ni rastro de humedad, se registró el peso hasta la cuarta cifra decimal. Se calculó el peso de la muestra.

La densidad relativa de la muestra se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$DR = \left( \frac{D}{C} \right)$$

Donde: DR= Densidad relativa de la muestra  
 D= peso de la muestra en gramos  
 C= peso del agua en gramos, medidas a 25 °C

#### 4.3 Límites microbianos. MGA 0571 (FEUM 9°)

En un matraz volumétrico de 1000 mL se disolvieron 34.0 g de fosfato monobásico de potasio en 500 mL de agua y se ajustó el pH a  $7.2 \pm 0.1$  con una solución de hidróxido de sodio 1.0 N, se llevó a volumen, se mezcló y se diluyó 1.25 mL de esta solución en 1000 mL de agua purificada. Se envasó en volúmenes de 90 mL y 9 mL y se esterilizó.

Preparación de la muestra. Se midieron 10 mL de la solución de captopril y se adicionaron 90 mL de la solución diluida de fosfatos.

RECUELTOS DE MICROORGANISMOS MESÓFILOS AEROBIOS.- Se inoculó por duplicado 1.0 mL de la dilución del producto en cajas Petri estériles, añadiendo a cada caja 20 mL del medio agar soya tripticaseína, con movimientos rotatorios suaves, se mezcló la alícuota de la muestra con el medio de cultivo. Se dejó que el medio de cultivo solidificara y se incubaron las placas en posición invertida entre 30° C y 35°C durante 48 h a 72 h.

Después del periodo de incubación se contabilizaron las unidades formadoras de colonias. Se calculó el promedio de las dos placas con la siguiente ecuación:

$$UFC = \left[ \frac{\sqrt{UFC_1 + 0,5} + \sqrt{UFC_2 + 0,5}}{2} \right]^2 - 0,5$$

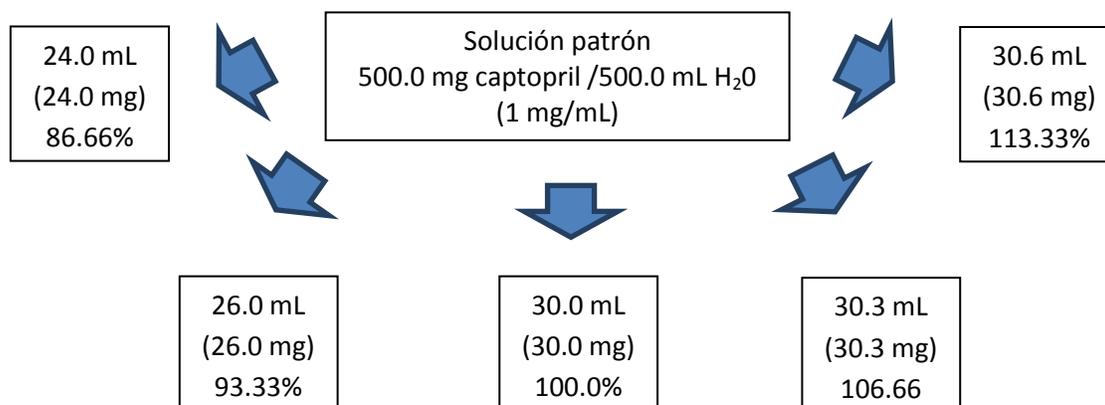
### 5. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

Para la cuantificación del captopril y la validación del método analítico se empleó el método de valoración especificado en la monografía MGA 0991. Titulación residual. (FEUM 9°).

Se preparó una solución de yodato de potasio 0.1 N, disolviendo 3.567 g de yodato de potasio previamente seco a 110 °C hasta peso constante en agua hasta 1000 mL.

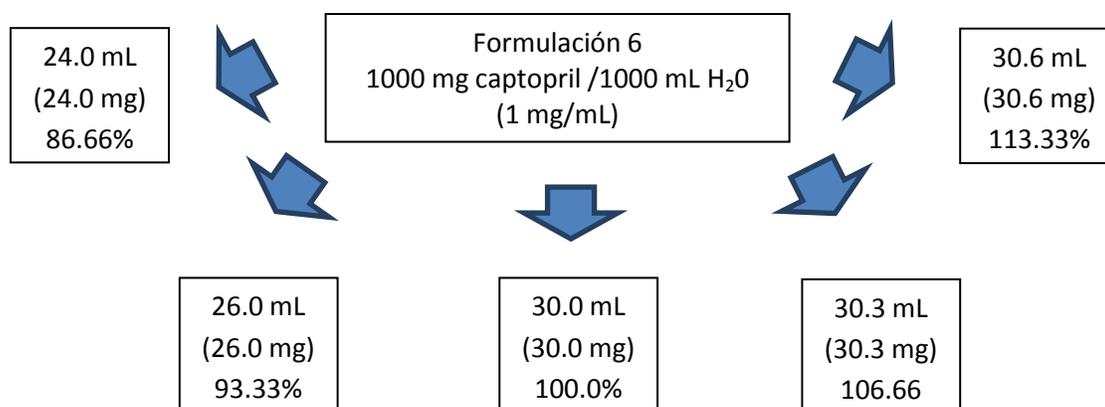
La muestra se preparó colocando 30.0 mL de la solución de captopril en un matraz Erlenmeyer, agregando 1.0 mL de ácido sulfúrico 3.6 N, 1.0 mg de yoduro de potasio y 0.2 mL de SI de almidón. Se tituló con SV de yodato de potasio 0.1 N hasta color azul, como punto final, y que persistió por lo menos durante 30 segundos. Se hizo una determinación en blanco y se efectuaron las correcciones necesarias. Cada mililitro de SV de yodato de potasio 0.1 N equivale a 21.73 mg de captopril.

Para la validación del sistema se prepararon 500 mL de una solución STOCK la cual contenía 500.0 mg de Captopril, posteriormente se colocaron 26.0, 28.0, 30.0, 32.0 y 34.0 mL que correspondían al 86.66, 93.33, 100.00, 106.66 y 113.33% respectivamente de esta solución en matraces Erlenmeyer y se adicionó 1.0 mL de ácido sulfúrico 3.6 N, 100.0 mg de yoduro de potasio y 0.2 mL de SI de almidón la cual se tituló con yodato de potasio a una normalidad de 0.1075 por triplicado cada muestra.



A estos resultados se les determinó linealidad y precisión del sistema.

Para la validación del método se preparó un litro de la formulación 6 la cual contenía 1.0 mg de Captopril/mL, colocándose 26.0, 28.0, 30.0, 32.0 y 34.0 mL que correspondían al 86.66, 93.33, 100.0, 106.66 y 113.33% respectivamente de esta formulación en matraces Erlenmeyer y se adicionó 1.0 mL de ácido sulfúrico 3.6 N, 100.0 mg de yoduro de potasio y 0.2 mL de SI de almidón la cual se tituló con yodato de potasio a una normalidad de 0.1075 por sextuplicado cada muestra.



A los resultados obtenidos se les determinó: linealidad, precisión, exactitud, repetibilidad y especificidad en la cual se prepararon muestras con el producto de degradación y el placebo de la formulación.

## IX. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 1. PREFORMULACIÓN

#### 1.1 CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DEL CAPTOPRIL:

En este periodo se evaluaron las técnicas de identidad y pureza del principio activo, así como las características organolépticas que nos ayudaron a identificar qué tipo de forma farmacéutica podría ser la adecuada, y cuales serian los principales puntos de ataque para contra restar el olor y el sabor característico del Captopril.

Los resultados de las pruebas desarrolladas para la caracterización del captopril fueron las siguientes:

- ▶ Descripción: polvo cristalino fino, libre de partículas extrañas
- ▶ Color: blanco
- ▶ Olor: característico a mercaptano
- ▶ Sabor: intenso, amargo
- ▶ Solubilidad: agua (fácilmente soluble en agua) (De 1 a 10 partes de disolvente en volumen requeridas para 1 parte de soluto). Solución incolora, el olor del captopril se mantiene.
- ▶ Punto de fusión: 104 °C (Figura 3)

Obtenido por la calorimetría, diferencial de barrido, comparado con los valores establecidos en la monografía del captopril según la FEUM los límites son entre 105 y 108 °C, pero la especificación del certificado de análisis del proveedor es de 104 a 108°C, por lo que no existió inconveniente alguno.

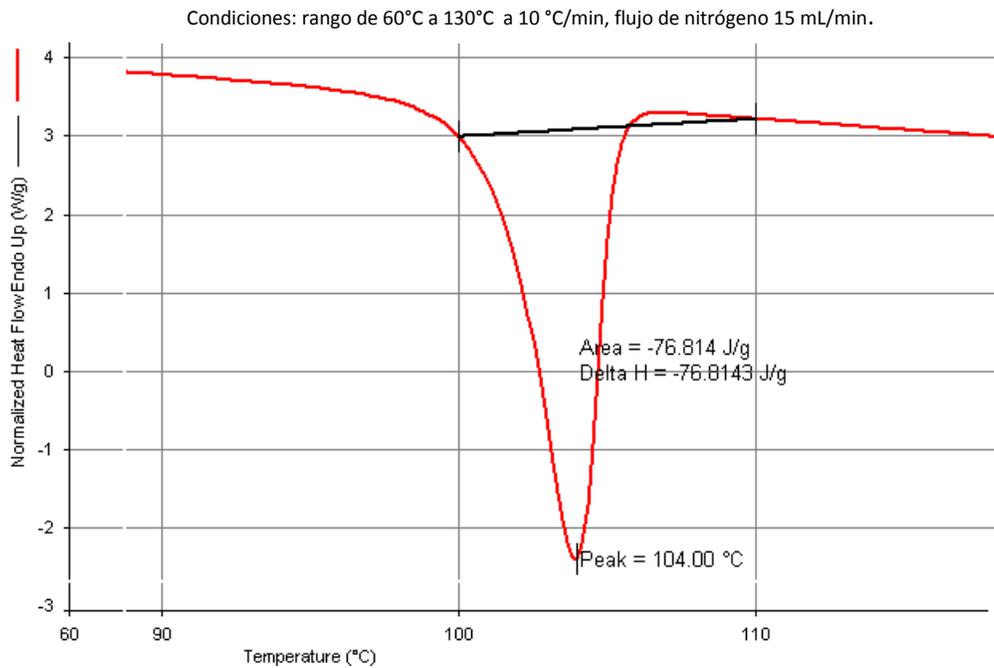


Figura 3.- Termograma del captopril

- ▶ Infrarrojo: (Figura 4) Al analizar el captopril por espectroscopía de absorción en el infrarrojo se observó que a:  $1750-1740\text{ cm}^{-1}$  aparece el grupo carboxilo.  $1580\text{ cm}^{-1}$  se presentó el grupo amida.  $2560\text{ cm}^{-1}$  se encuentro el grupo sulfhidriilo

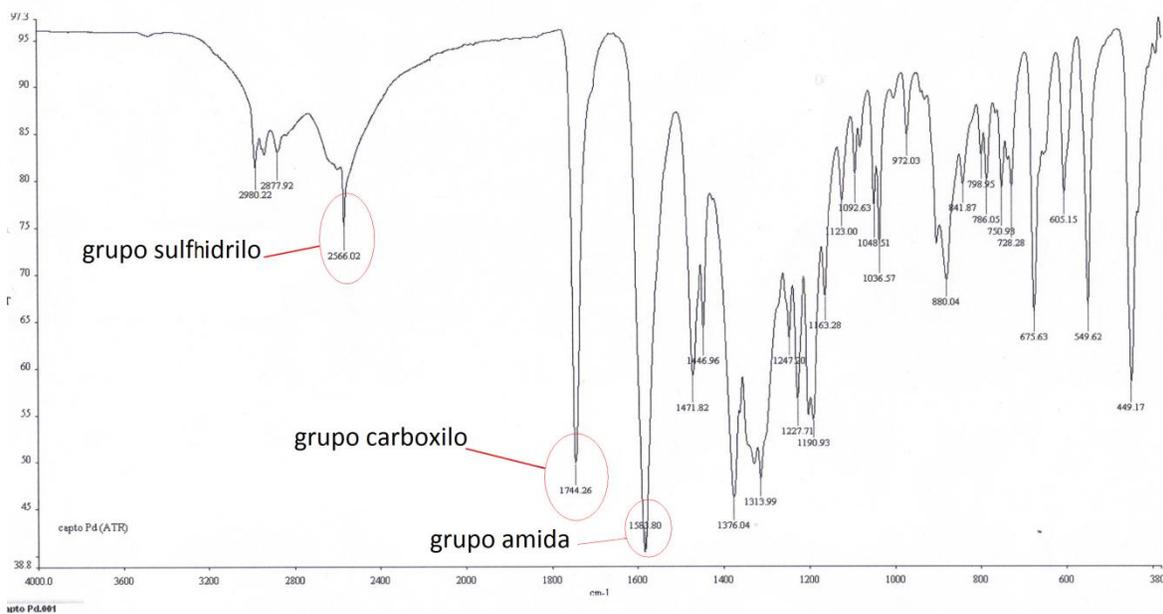
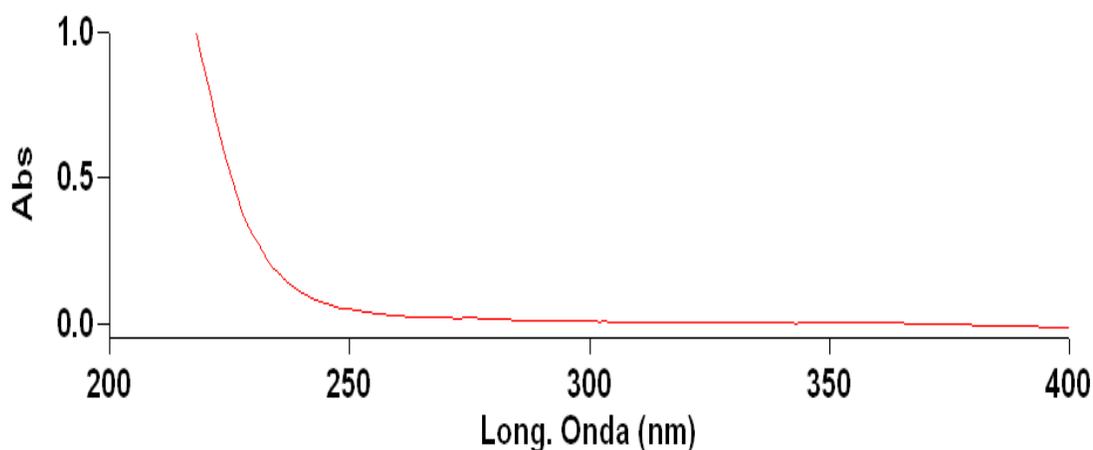


Figura 4. Espectro infrarrojo del Captopril (Anexo 1)

- ▶ UV: no presentó máximo, únicamente se observó una tendencia creciente a una longitud de onda de 230 a 240nm.



Condiciones: barrido de 200 a 400 nm a concentración de 35µg/mL en metanol

Figura 5. Espectro ultravioleta de Captopril

Con los resultados anteriores se logró identificar que la formulación debía de contener un saborizante intenso para mitigar y/o contener el aroma y sabor característico del captopril, Todas las pruebas permitieron demostrar que el principio activo correspondió al fármaco.

### 1.2. COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTE

Principalmente se evaluó una incompatibilidad física, determinando que no existiera una alteración de color ni olor, posteriormente se determinaron los termogramas de las mezclas fármaco-excipientes evaluando la incompatibilidad debida a alguna interacción como un desplazamiento de  $\pm 5$  °C del punto de fusión de los picos obtenidos (Ver Anexo 1). Finalmente se dio lectura en UV a las muestras a una concentración de 35 µg/mL con la finalidad de observar el desplazamiento de la longitud de onda del captopril (220 a 230 nm). Los resultados del estudio de compatibilidad fármaco-excipientes se refieren en el cuadro 2.

Tabla 4.- Resultados del estudio de compatibilidad a 40°C

FUNCIÓN	EXCIPIENTE	PUNTO DE FUSIÓN <sup>13</sup>	PUNTO DE FUSION CON EL CAPTOPRIL	RESULTADO
<b>Edulcorante</b>	Sacarosa	86°C	107.17 °C	Compatible
	Sacarina sódica	80°C	104.33	Incompatible
	Sorbitol	97°C	101.67	Incompatible
<b>Antioxidante</b>	metabisulfito de sodio	150°C	99.17 °C	Incompatible
	Acido ascórbico	190°C	100.83	Compatible
	EDTA	252°C	103.33	Compatible
<b>Amortiguador</b>	Ácido cítrico	75°C	100.17	Compatible
	Citrato de sodio	230°C	103.00	Incompatible
<b>Conservador</b>	Benzoato de sodio	300°C	101.50	Incompatible
	Propilenglicol	--	--	Incompatible
<b>Viscosantes</b>	Metilcelulosa	190°C	109.088	Compatible
	Carboximetilcelulosa	227°C	105.67	Incompatible
<b>Colorantes</b>	Color Amarillo-naranja	n/a	107.17	Incompatible
	Color Rojo fresa	n/a	106.33	Compatible
	Color rojo grosella	n/a	106.33	Compatible
<b>Saborizantes</b>	Sabor cereza	n/a	--	Incompatible
	Sabor naranja	n/a	--	Incompatible
	Sabor grosella	n/a	--	Compatible

## 2. DEGRADACIÓN

El producto de degradación obtenido fue identificado por medio de su espectro IR, donde al compararlo con el espectro IR del captopril se diferenció debido a la pérdida del grupo sulfhidrido a  $2560\text{ cm}^{-1}$  lo que muestra una clara degradación del captopril, a continuación en la Figura 6 se muestra el espectro IR del producto de degradación<sup>13</sup>.

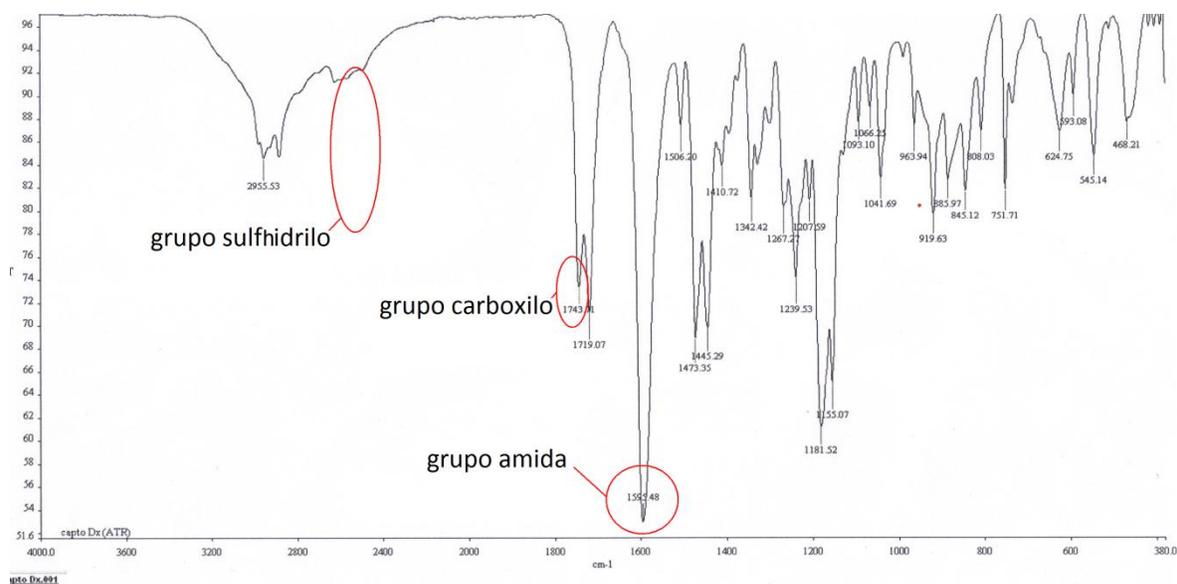


Figura 6. Espectro IR del producto de degradación del captopril.

### 3.- FORMULACIONES

A partir de los resultados obtenidos durante el estudio de compatibilidad fármaco-excipientes se propusieron diferentes formulaciones cumpliendo el objetivo de no partir de una forma comercial ya establecida, y logrando realizar una forma líquida para la población infantil las cuales se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1.- Formulaciones realizadas

EXCIPIENTE	FORMULACIONES (mg/ml)															
	1.1	1.2	1.3	1.4	2	3.1	3.2	3.3	3.4	4	4.1	4.2	5	6	7	8
Captopril	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
EDTA	10	10	10	10	--	--	--	--	--	--	--	--	--	50	50	50
Ac. Ascórbico	--	--	--	--	5	--	--	--	--	21	21	21	40	--	--	--
Sacarosa	--	--	--	--	--	--	--	--	--	5	5	5	5	5	--	--
Glucosa	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	5	--
Fructuosa	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	5	4
Sacarina Na	--	--	--	--	4	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
S. Naranja	--	--	--	2	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
S. Grosella	--	--	--	--	2	--	1	--	--	3	3	3	3	3	3	2
S. Cereza	--	--	2	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
S. tutifrutí	--	--	--	--	--	--	--	--	1	--	--	--	--	--	--	--
S. Fresa	--	--	--	--	--	--	--	1	--	--	--	--	--	--	--	--
C. Rojo Gros	--	--	--	--	2.5	--	6	--	--	30	30	30	30	--	--	--
Color Rojo	--	--	--	--	--	--	--	5	5	--	--	--	--	--	--	--
Agua purificada cbp	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	--	--	100	--	--	--
Agua purificada cbp	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	100	--	--	--	--	--
Agua Purif desgasificada	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	100	--	100	100	100
pH	2.79	2.62	1.53	--	1.61	3.32	3.30	3.42	2.18	1.56	3.01	3.33	2.63	3.73	--	--
Estabilidad (días) 25 <sup>o</sup>	10*	10*	5	0	--	10*	10*	10*	9	10	8	13	13	15	7	5

-- No se evaluaron en esa formulación.

\* Se suspende la evaluación a partir de este.

De cada una de las formulaciones se tiene que:

#### Formulación 1

En esta formulación se utilizó al EDTA como agente quelante de los iones metálicos para mejorar la estabilidad del captopril, se preparó un volumen de 100 mL pero este fue dividido en 4 secciones donde en cada una de estas se probó un saborizante diferente, y uno se mantuvo sin saborizante. Al adicionar los saborizantes se logró observar que existió una interacción visible con

el sabor naranja ya que esta se tornó de un color blanco turbio y presentó un aroma desagradable, de igual manera el sabor cereza presentó un olor desagradable hasta el día 5. Estas formulaciones presentaron un pH menor a 4, lo que retarda el proceso de degradación, dejando como único limitante el saborizante.

Cuadro 2. Formulación 1.1

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución transparente, sin partículas suspendidas	Solución transparente, sin partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Incolora	Incolora	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a mercaptano	Mercaptano y agrio	No cumple
<b>Sabor</b>	Amargo	Amargo	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	2.79	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	10 días	Cumple

Cuadro 3. Formulación 1.2

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución transparente, sin partículas suspendidas	Solución transparente, sin partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Incolora	Incolora	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a grosella	Grosella	Cumple
<b>Sabor</b>	Grosella	Grosella	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	2.62	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	10 días	Cumple

Cuadro 4. Formulación 1.3

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución transparente, sin partículas suspendidas	Solución transparente, sin partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Incolora	Incolora	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a cereza	cereza	Cumple
<b>Sabor</b>	Cereza	Cereza	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	1.53	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	5 días	Cumple

Cuadro 5. Formulación 1.4

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución transparente, sin partículas suspendidas	Solución transparente, sin partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Incolora	Blanca en suspensión	No cumple
<b>Olor</b>	Olor a naranja	Naranja putrefacto	No cumple
<b>Sabor</b>	Naranja	amargo	No cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	N/A	N/A
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	0 días	No cumple

### Formulación 2

Para esta formulación se adicionó un agente antioxidante ya que el captopril tiene como primera ruta de degradación la oxidación la cual se favorece al estar en solución, por lo que se adicionó el ácido ascórbico con la finalidad de alargar el período de la degradación del captopril, como edulcorante la sacarina sódica, y se probó solo un sabor el cual fue el grosella, esta presentó una evaluación física aceptable hasta el día 40 pero se observó que tenía contaminación fúngica, esto debido a la falta de un conservador; la ausencia de este se justifica debido a que estas preparaciones no deben llevar incorporados conservadores puesto que éstos, aún en pequeñas cantidades, pueden producir reacciones inespecíficas o incluso alergias y diversos tipos de sensibilizaciones, los prematuros, recién nacidos y niños pequeños son especialmente sensibles a estas reacciones. 7

Cuadro 6. Formulación 2.

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución transparente, sin partículas suspendidas	Solución transparente, sin partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Incolora	Incolora	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a grosella	Grosella	Cumple
<b>Sabor</b>	Grosella	Grosella	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	1.61	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	N/A	N/A

### Formulación 3

Se diseñó con la finalidad de tener una formulación sencilla por lo que sólo se contaba con el principio activo y el vehículo, a pesar de ser una formulación simple al igual que en el caso anterior se dividió en 4 secciones y se probaron diferentes saborizantes, en este caso se emplearon el

sabores tutifruiti, fresa y grosella, en los cuales se observó que el sabor tutifruiti y fresa son de composición muy cremosa lo que ocasiona que la lectura al espectro UV se eleve dando valores de absorbancias mayores a 2, a su vez la concentración de estos sabores no enmascaró por completo el sabor característico del captopril y el sabor grosella está en base de agua lo que lo hace más aceptable además que el sabor tutifruiti presenta incompatibilidad al día 9, al percibirse el sabor desagradable del captopril.

Cuadro 7. Formulación 3.1

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución transparente, sin partículas suspendidas	Solución transparente, sin partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Incolora	Incolora	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a mercaptano	Mercaptano y agrio	No cumple
<b>Sabor</b>	Amargo	Amargo	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	3.32	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	10 días	Cumple

Cuadro 8. Formulación 3.2

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución sin partículas suspendidas	Solución sin partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Rojo	Rojo intenso	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a grosella	Grosella	Cumple
<b>Sabor</b>	Grosella	Grosella	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	3.30	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	10 días	Cumple

Cuadro 9. Formulación 3.3

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución sin partículas suspendidas	Solución sin partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Roja	Rojo intenso	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a fresa	Fresa	Cumple
<b>Sabor</b>	Fresa	Fresa	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	3.42	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	10 días	Cumple

Cuadro 10. Formulación 3.4

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución libre de partículas suspendidas	Solución libre de partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Rojo	Rojo intenso	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a tutifruiti	Tutifruiti	Cumple
<b>Sabor</b>	Tutifruiti	Tutifruiti	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	2.18	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	9 días	Cumple

#### Formulación 4

Se decidió realizar una solución que contuviera sacarosa pero sin llegar al grado de ser un jarabe por lo que se adicionó 5% de sacarosa, manteniendo el saborizante grosella que es el más estable respecto a los saborizantes probados, y se evaluó el olor, sabor y color, lo que lo hizo una formulación agradable y enmascaró completamente el sabor del captopril a lo largo de 10 días, en la cual el vehículo empleado fue agua purificada marca Bonafont. (Anexo 3)

Se empleo este tipo de agua, ya que de acuerdo al Artículo 13 del RIS el agua que debe utilizar en la elaboración, fabricación, mezclado o acondicionamiento de los Insumos, debe ser potable, salvo para aquellos casos en los que se establezca en este Reglamento, en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o en la Norma correspondiente que tenga que ser purificada, destilada o de otras características.

El Agua purificada nivel 1 se establece para su uso en formas farmacéuticas orales, mientras que el Agua purificada nivel 2 (de alta pureza microbiológica) para el uso en preparaciones que requieren esta calidad.

Posteriormente se preparó la misma formulación pero con el vehículo modificado, el cual se cambió por agua purificada marca X para evaluar si existía interferencia entre las marcas empleadas, observándose que la cantidad de iones presentes en la solución preparada con agua purificada bonafont es pequeña y por ello la estabilidad del captopril es menor en la formulación que se empleo agua purificada X.

Se consideró la formulación más idónea a aquella preparada con agua bonafont ya que presentó un sabor agradable y una estabilidad de diez días, pero se decidió evaluar si se podía prolongar el tiempo de estabilidad al eliminar el oxígeno presente en el agua, por medio de una desgasificación. Al evaluar la formulación empleando agua bonafont y desgasificada se observó una mejor estabilidad, por un periodo de 13 días.

El pH que presentó la formulación 4.2 fue adecuado ya que no aceleraba la reacción de degradación por lo que era la formulación idónea y el método analítico se adaptó para esta formulación.

Cuadro 11. Formulación 4

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución libre de partículas suspendidas	Solución libre de partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Rojo	Rojo intenso	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a Grosella	Grosella	Cumple
<b>Sabor</b>	Grosella	Grosella	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	1.56	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	10 días	Cumple

Cuadro 12. Formulación 4.1

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución libre de partículas suspendidas	Solución libre de partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Rojo	Rojo intenso	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a grosella	Grosella	Cumple
<b>Sabor</b>	Grosella	Grosella	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	3.01	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	8 días	Cumple

Cuadro 13. Formulación 4.2

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución libre de partículas suspendidas	Solución libre de partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Rojo	Rojo intenso	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a grosella	Grosella	Cumple
<b>Sabor</b>	Grosella	Grosella	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	3.33	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	13 días	Cumple

#### Formulación 5

En esta formulación se decidió aumentar la proporción de agente antioxidante, con la finalidad de duplicar el tiempo de uso al disminuir la degradación del captopril, pero se pudo notar que la proporción del ácido ascórbico no lo afectaba, por lo que era indistinta la formulación 4 de la 5.

Cuadro 14. Formulación 5

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución libre de partículas suspendidas	Solución libre de partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Rojo	Rojo intenso	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a grosella	Grosella	Cumple
<b>Sabor</b>	Grosella	Grosella	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	2.63	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	13 días	Cumple

#### Formulación 6

Presentó un sabor agradable y la adición del agente quelante retrasó el proceso de degradación del captopril durante 15 días al estar en volúmenes de 100 mL, y al tener un volumen de 500 mL la estabilidad aumentó a 40 días.

El pH que presentó fue de 3.73 por lo que era adecuado para no intervenir en la reacción de degradación.

Cuadro 15. Formulación 6

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución libre de partículas suspendidas	Solución libre de partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Incoloro	Incoloro	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a grosella	Grosella	Cumple
<b>Sabor</b>	Grosella	Grosella	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	3.73	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	15 días	Cumple

#### Formulación 7

La formulación 7 se desarrolló con la finalidad de obtener un jarabe invertido, pero el sabor que presentaba era demasiado dulce, por lo que se decidió cambiar el jarabe por una solución en la que se modificó la proporción de azúcar disminuyéndose a 5g aunque el sabor no resultó tan dulce, no fue agradable a la palatibilidad junto al captopril.

Cuadro 16. Formulación 7

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución libre de partículas suspendidas	Solución libre de partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Rojo	Rojo intenso	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a grosella	Grosella	Cumple
<b>Sabor</b>	Grosella	Grosella	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	1.56	Cumple
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	10 días	Cumple

#### Formulación 8

Esta formulación al igual que la anterior se desarrolló como jarabe simple, pero el sabor que presentaba era tan dulce que resultó desagradable al estar en contacto con el sabor del captopril, además de que era la menos estable ya que al quinto día el olor que desprendió era agrio e intenso, por lo que se disminuyó el porcentaje de azúcar a 4% dejándolo como solución con la finalidad de tener un menor uso de azúcar y evitar el alto contenido de azúcares, pero el sabor era desagradable debido a la alta concentración de azúcar lo que la hizo inaceptable al paladar.

Cuadro 17. Formulación 8

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
<b>Apariencia</b>	Solución libre de partículas suspendidas	Solución libre de partículas suspendidas	Cumple
<b>Color</b>	Incoloro	Incoloro	Cumple
<b>Olor</b>	Olor a grosella	Grosella	Cumple
<b>Sabor</b>	Grosella	Grosella	Cumple
<b>pH</b>	Menor a 4	N/A	N/A
<b>Estabilidad</b>	Mayor a 5 días	15 días	Cumple

En las formulaciones desarrolladas se observó que existió una mayor interacción con los saborizantes ya que al realizar las primeras formulaciones se logró observar claramente que presentaban turbidez al ser empleados sabores ácidos y se percibía un olor desagradable, y en el caso de los sabores que eran cremosos se hizo notorio el desplazamiento del espectro de UV del captopril, además la consistencia de la solución se hacía viscosa en el fondo del envase y al paso de un lapso mayor de tiempo se percibía más el sabor amargo del captopril.

La adición de antioxidantes como ácido ascórbico, metabisulfito sódico o jarabe simple, en las soluciones preparadas no consiguió una mejora en la estabilidad de las soluciones de captopril, aunque el empleo del jarabe y la alta concentraciones de azúcar invertida ayudarían a disminuir la

cantidad de oxígeno presente en la formulación haciendo la degradación del captopril mas lenta, por lo que se determinó que el sabor era desagradable debido al intenso sabor del captopril que al mezclarse con altas cantidades de azúcar lo intensifican dejando un sabor desagradable en el paladar. Finalmente se descarto el jarabe como posible forma farmacéutica.

Para la validación del método analítico se empleó la formulación número 6 sin colorante debido a que era imperceptible el color de vire ocasionado al intenso color rojo que se estableció en la formulación, ya que solo se oscurecía mostrando un rojo más intenso. Se decidió eliminar el colorante debido a que solo era de parte de la formulación como fines estéticos.

Finalmente se evaluó la estabilidad de la formulación 6 a temperatura  $20 \pm 2$  °C,  $40 \pm 2$  °C y  $4 \pm 2$  °C. Las muestras fueron almacenadas en frascos de vidrio color ámbar con tapa de plástico de una capacidad de 40 mL, la formulación se envasó en volúmenes de 30 mL, a las condiciones anteriores, donde se observó que las muestras a 40 °C fueron las menos estables y las que se encontraron a 4 °C fueron estables dentro de los primeros 18 días, aunque las concentraciones bajas del captopril aceleran el proceso de degradación, y al evaluar una formulación de 500 mL a 4 °C sin luz en envase de vidrio transparente se observó que era estable durante un periodo de 40 días.

Adicionalmente el pH que presentaba era de 3.7, aceptable para la población pediátrica, además no favorecía la reacción de degradación<sub>20</sub>. Esta formulación fue la que cumplió con las características requeridas de una fórmula magistral, estable y adecuada para la población pediátrica facilitando el ajuste de la dosis en una gran variedad de concentraciones, produciendo una menor posibilidad de obstrucción cuando se administra por sonda y la administración e ingesta es más fácil.

#### 4. VALIDACIÓN

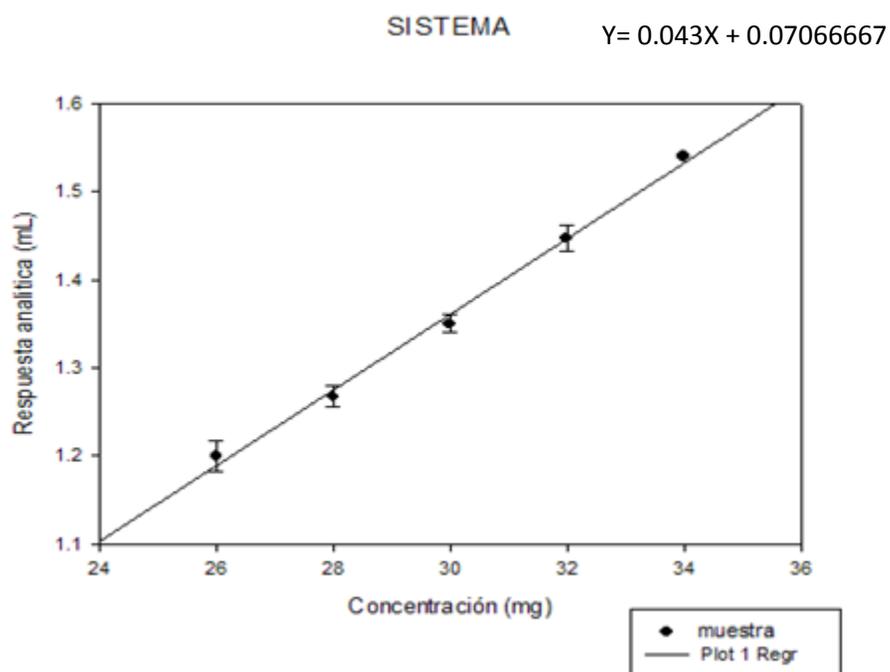
Para la validación del sistema se obtuvieron los resultados del cuadro 18, los cuales muestran los coeficientes de variación de la relación concentración vs respuesta analítica, así como los valores de la pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente de determinación (grafica 1).

Cuadro 18. Coeficientes de variación y parámetros evaluados en la linealidad y precisión

CONCENTRACIÓN	C.V. (%)
26 mg (86.66%)	1.417
28 mg (93.33%)	0.947
30 mg (100.00%)	0.741
32 mg (106.66%)	1.037
34 mg (113.33%)	0.741

PARÁMETRO	RESULTADO
$r^2$	0.988358971
<b>m</b>	0.043
<b>b</b>	0.070666667

Grafica 1. Relación concentración vs respuesta analítica para la evaluación del sistema.



Donde se muestra un coeficiente de determinación mayor a 0,98 y los coeficientes de variación para cada nivel son menores al 2%, lo que indica que el sistema era lineal y preciso.

Para la especificidad se evaluaron las muestras del cuadro 19.

Cuadro 19. Muestras analíticas evaluadas.

MUESTRA	RESPUESTA ANALÍTICA	% RECOBRO
Blanco	0.05 mL	--
Placebo	0.05 mL	--
Disulfuro de Captoprilo	0.05 mL	--
Captopril	1.35 mL	101.224

La muestra del producto de degradación al igual que el placebo de la formulación numero 6 generó una respuesta analítica igual que el blanco evaluado por lo que se mostró que no existe cuantificación alguna sobre el producto de degradación y ninguno de los excipientes empleados en la formulación, mostrando como especifico al método ya que la respuesta era únicamente debida al analito.

Se realizó la formulación 6 con la finalidad de sustituir a la formulación 4 a pesar de que se mostró muy estable y aceptable respecto a sabor y olor pero al momento de llevar a cabo la cuantificación del captopril se observó que además de cuantificar el principio activo los resultados mostraban aditividad y por lo tanto porcentajes de recobro mayores al 100%.

Exactitud.

Se obtuvo el promedio aritmético, el coeficiente variación y el intervalo de confianza para la media poblacional del porcentaje de recobro, los datos obtenidos se muestran a continuación en el cuadro 20.

Cuadro 20. Resultados de la exactitud del método

CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO
$\bar{X}$	99.814%
IC	98.77
	100.86
C.V.	0.999

En el cuadro 20 se puede observar que la media aritmética de los porcentos de recobro para la concentración del 100% es equivalente a 99.814% del contenido de captopril el cual se encuentra

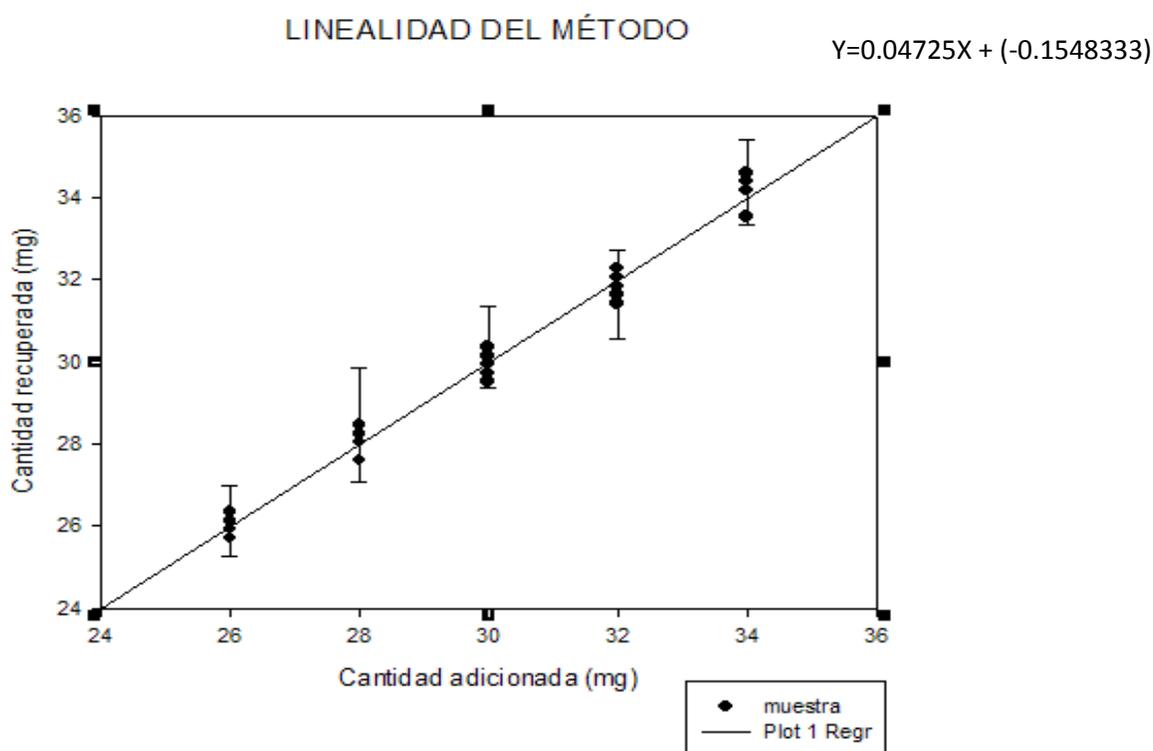
dentro del intervalo de confianza calculado que es de 98.77 a 100.86% y finalmente se muestra que se tiene un coeficiente variación menor al 2% por lo que el método es exacto.

Al evaluar la linealidad del método se obtuvieron los siguientes resultados: (ver cuadro 21) donde observamos claramente un coeficiente de determinación mayor a 0.98 y los porcentos de recobro son menores al 2%, por lo que se afirma que el método es lineal. En la gráfica 2 se puede observar la cantidad adicionada (mg) vs cantidad recuperada (mg).

Cuadro 21. Resultados de la linealidad

<b>r<sup>2</sup></b>	<b>0.9868</b>
<b>m</b>	<b>0.04725</b>
<b>b</b>	<b>-0.1548</b>

Grafica 2. Linealidad del método donde se muestra la Cantidad adicionada vs cantidad recupera



Para la evaluación de la precisión del método se observa que los coeficientes de variación por analista son menores al 2% y la F calculada según el análisis de varianza es menor a la F de tablas, como se observa en el cuadro 22, por lo que si existen precisión intermedia.

Cuadro 22. Coeficientes de variación de A1 y 2 en D1 y 2 en modelo anidado.

PRECISION INTERMEDIA		
<b>C.V.</b>	A1	1.467
	A2	0.789
<b>F cal</b>	1.0919	1.5595
<b>Ftab</b>	7.57	

Estabilidad de la muestra, para la evaluación de la estabilidad se prepararon 500 mL de la formulación numero 6 y se fracciono en 3 porciones para ser almacenada a 40, 20 y 4 °C, los resultados se observan en el cuadro 23.

Cuadro 23. Coeficientes de variación según la temperatura de almacenamiento de la muestra.

ESTABILIDAD DE LA MUESTRA		
<b>C.V.</b>	40 ±2 °C	0.352
	20 ±2 °C	0.926
	3 ±1 °C	0.997

En las muestras se logró observar una pequeña variación en los porcentos de recobro a lo largo de los días, pero el porcentaje se mantuvo dentro del rango de aceptación que especifica la monografía del captopril según FEUM 9 ed. Pero lo que frenaba el estudio de la estabilidad fue que la formulación comenzó a presentar un olor desagradable muy ligero pero característico del captopril, por lo que la formulación es estable si se evalúa a cualquier hora durante los siguientes 5 días de almacenamiento a estas temperaturas (40, 10 y 3°C).

## 5.- CONTROLES DE CALIDAD PARA LA FORMULACION

Para la formulación número 6 se realizaron los controles de calidad especificados en la Norma Oficial Mexicana NOM-R-50/2 Guía para la redacción, estructuración y presentación de las normas oficiales mexicanas, Parte 2. Materias primas y Productos farmacéuticos, así como el Aviso de la Declaración de Vigencia. Secretaria de Patrimonio y Fomento Industrial. Para una solución oral pide la evaluación de los siguientes parámetros: Nombre genérico del principio activo, contenido en %, descripción, ensayos de identidad, volumen limite, densidad, pH, valoración, conservación, indicaciones y dosis.

Donde se evaluaron los parámetros descritos en el cuadro 24.

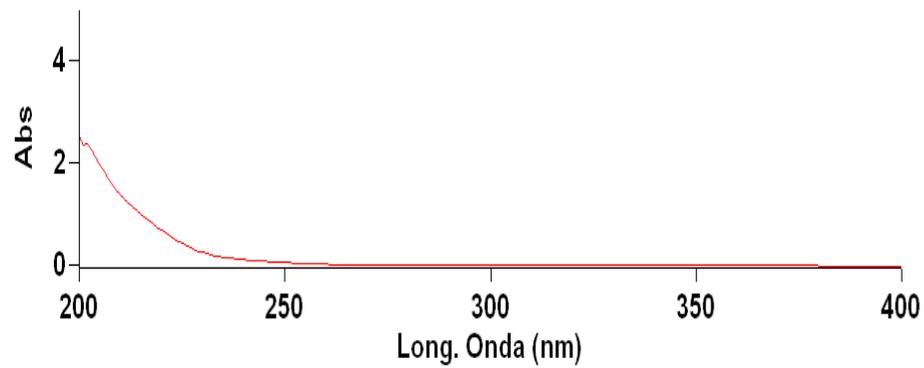
Cuadro 24. Parámetros evaluados en la formulación 6

PRUEBA	RESULTADO	ESPECIFICACIÓN
<b>Nombre genérico</b>	Captopril	Captopril
<b>Descripción</b>	Solución líquida incolora con olor a grosella libre de partículas extrañas	Solución líquida libre de partículas extrañas
<b>Volumen</b>	30 mL	Sin especificación.
<b>Densidad</b>	1.0165 1.0006	Sin especificación.
<b>pH</b>	3.70 3.76	Sin especificación.
<b>Valoración del principio activo.</b>	99.814%	99.814% ± 0.999
<b>Limites microbiano</b>	Mesofilos: menor a 10 UFC/ml	Mesofilos: Menor a 10 UFC/ml
<b>Conservación</b>	Consérvese en refrigeración ( 5 °C ±3)	Sin especificación.
<b>Dosis</b>	1mg/mL	Sin especificación.

## X. CONCLUSIONES

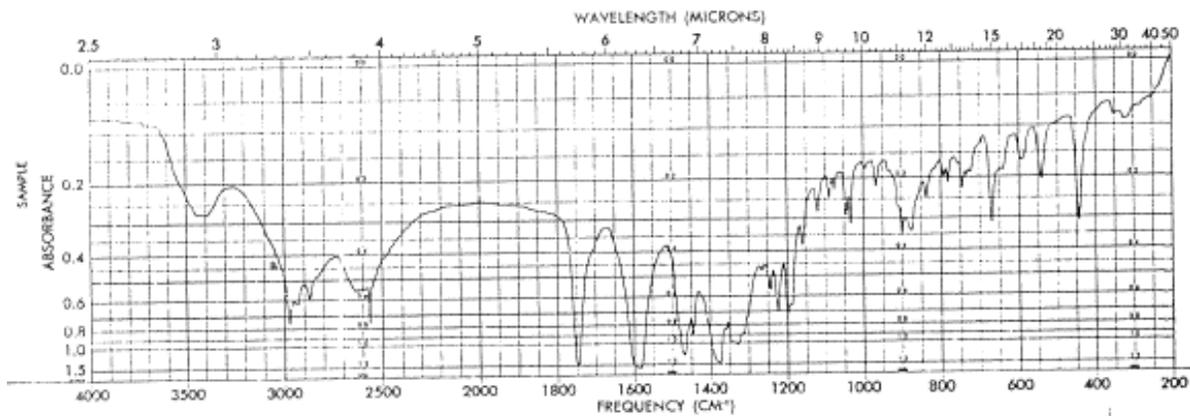
- ✓ Mediante el estudio de compatibilidad fármaco-excipiente se realizó la elección de excipientes que no presentaran interacción con el principio activo.
- ✓ Se logró desarrollar una formulación magistral (solución oral líquida) pediátrica de captopril, estable y de fácil administración.
- ✓ La formulación idónea constó de los siguientes excipientes:
  - ★ Captopril
  - ★ EDTA
  - ★ Sacarosa
  - ★ Sabor Grosella
  - ★ Agua purificada desgasificada cbp
- ✓ La formulación almacenada en volúmenes de 30 ml fue estable durante un periodo de 15 a una temperatura de 4 °C sin luz, en un envase de vidrio ámbar con tapa de plástico. Fue estable durante un periodo de 40 días almacenada en volúmenes de 500 mL a una temperatura de 4 °C sin luz en un envase de vidrio transparente.
- ✓ Se logró el objetivo, una formulación magistral de una solución oral líquida pediátrica de captopril, estable y de fácil administración.

## ANEXO 1. ESPECTRO ULTRAVIOLETA



Espectro de captopril solución acuosa 10

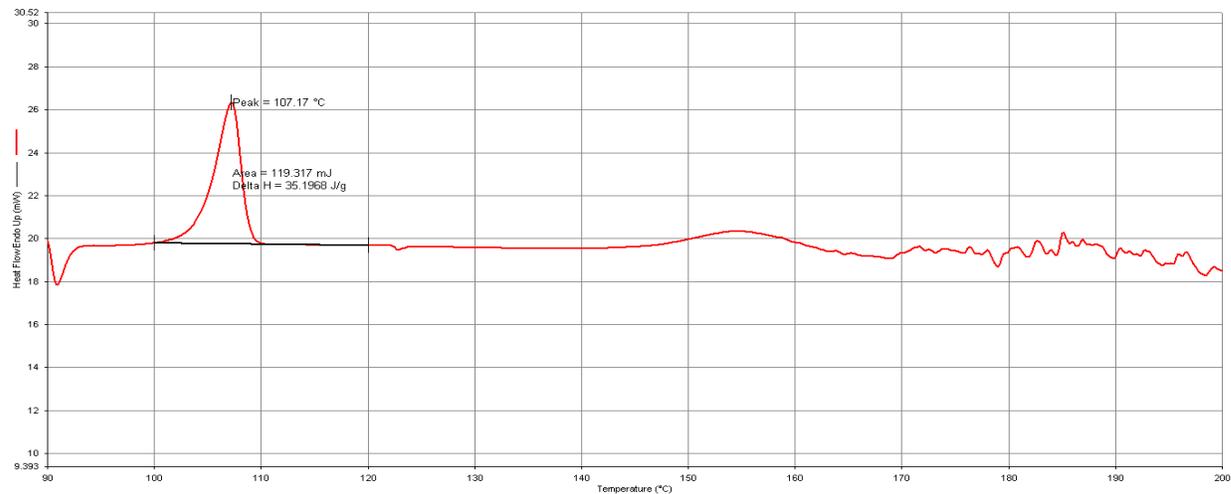
## ESPECTRO INFRARROJO DE CAPTOPRIL



Espectro infrarrojo de captopril House Standard in KBr Pellet 10

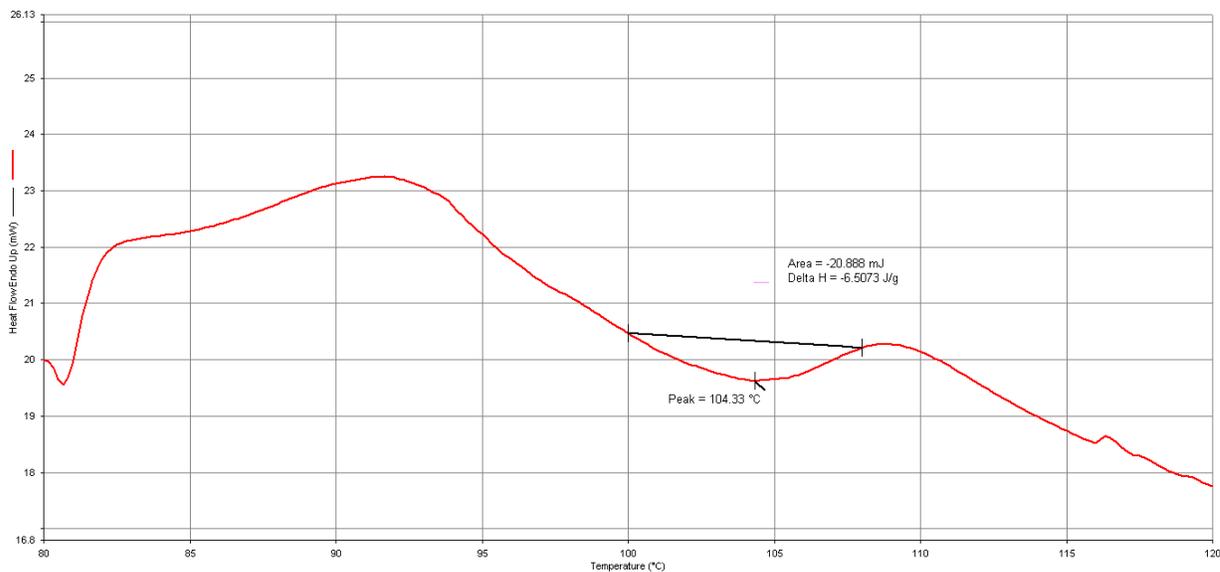
## ANEXO 2. - TERMOGRAMAS DE COMPATIBILIDAD

Imagen 1.- Captopril- Sacarosa



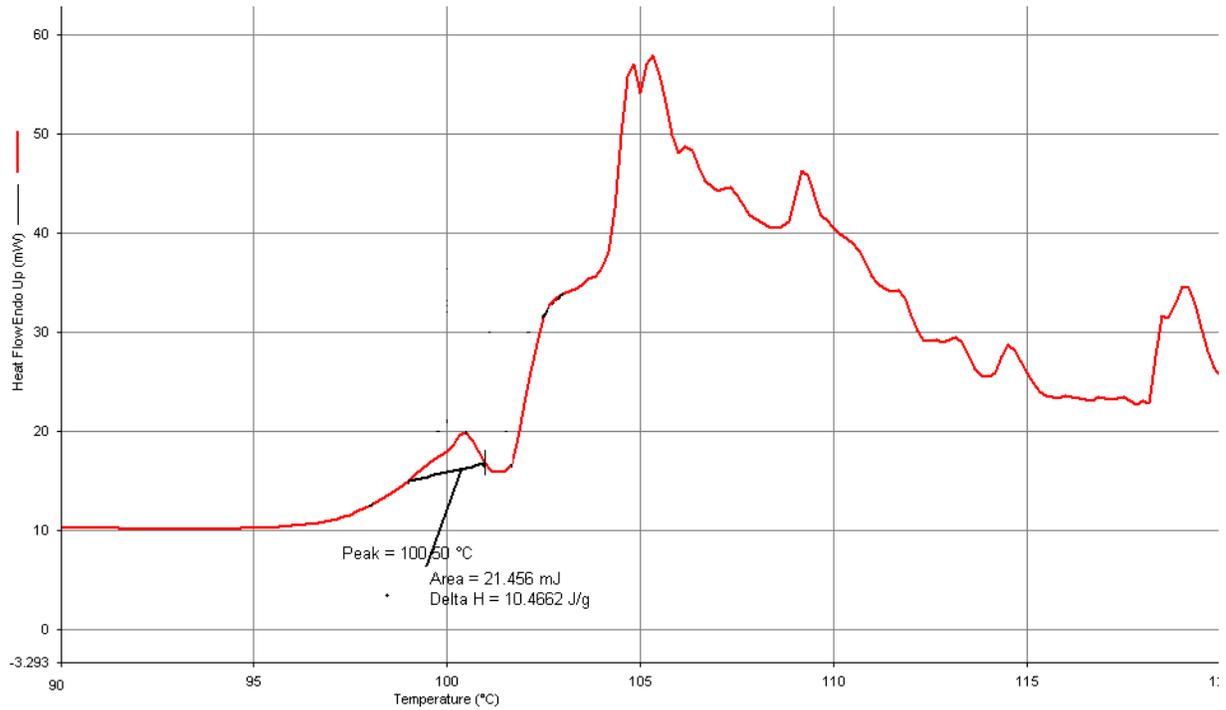
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min.

Imagen 2.-Captopril- Sacarina Sódica



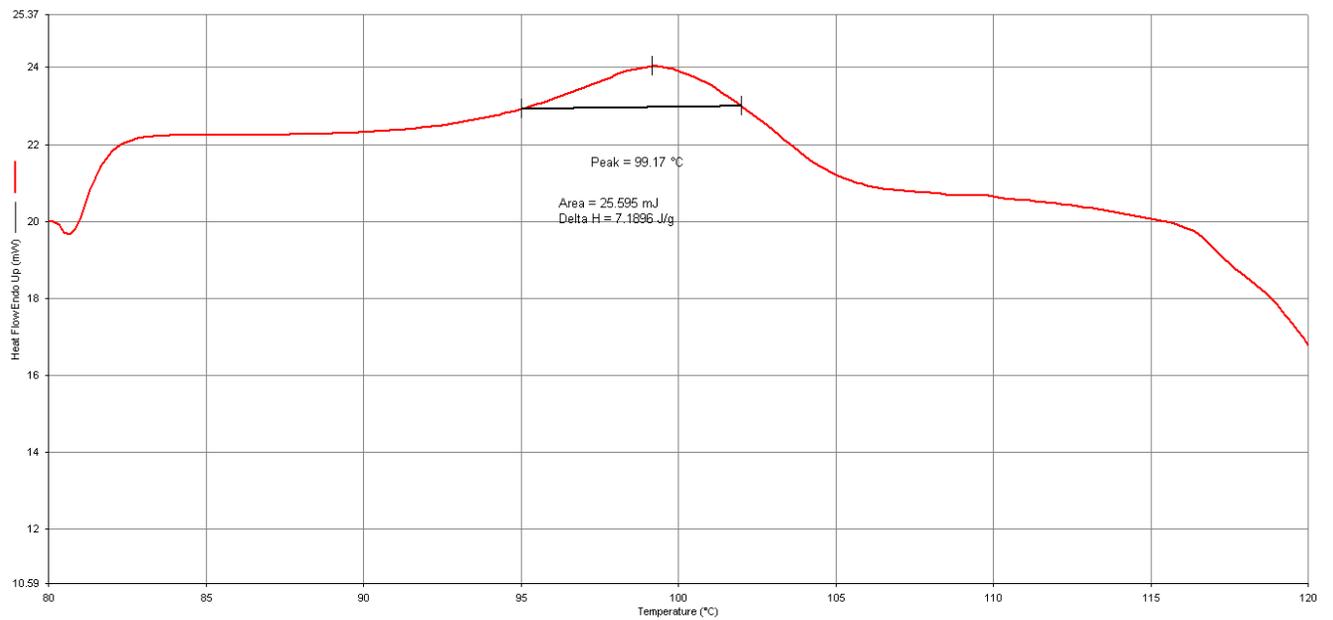
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min.

Imagen 3.- Captopril- Sorbitol



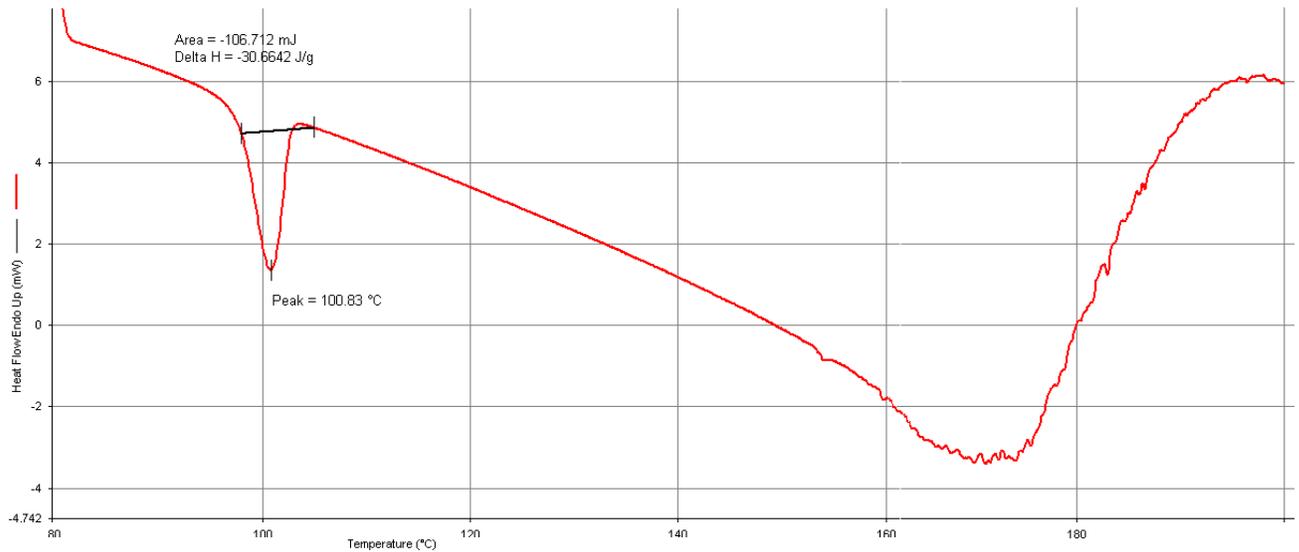
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min.

Imagen 4.- Captopril- meta bisulfito de sodio.



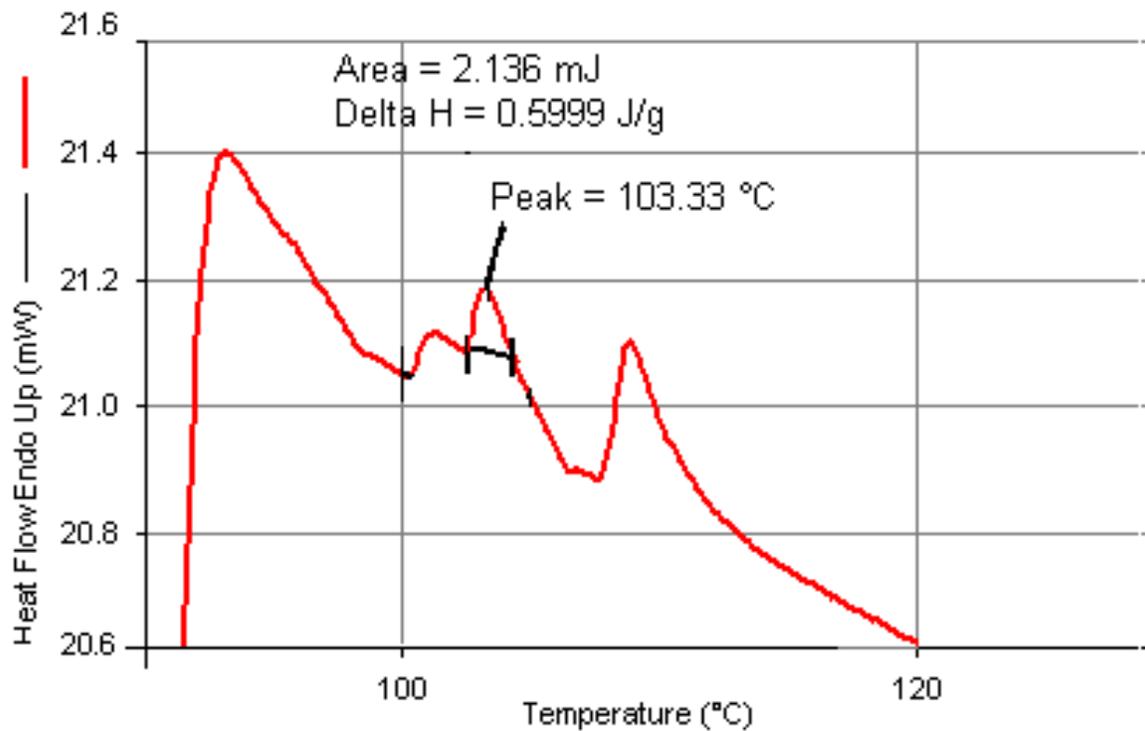
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min.

Imagen 5.- Captopril- Ácido Ascórbico



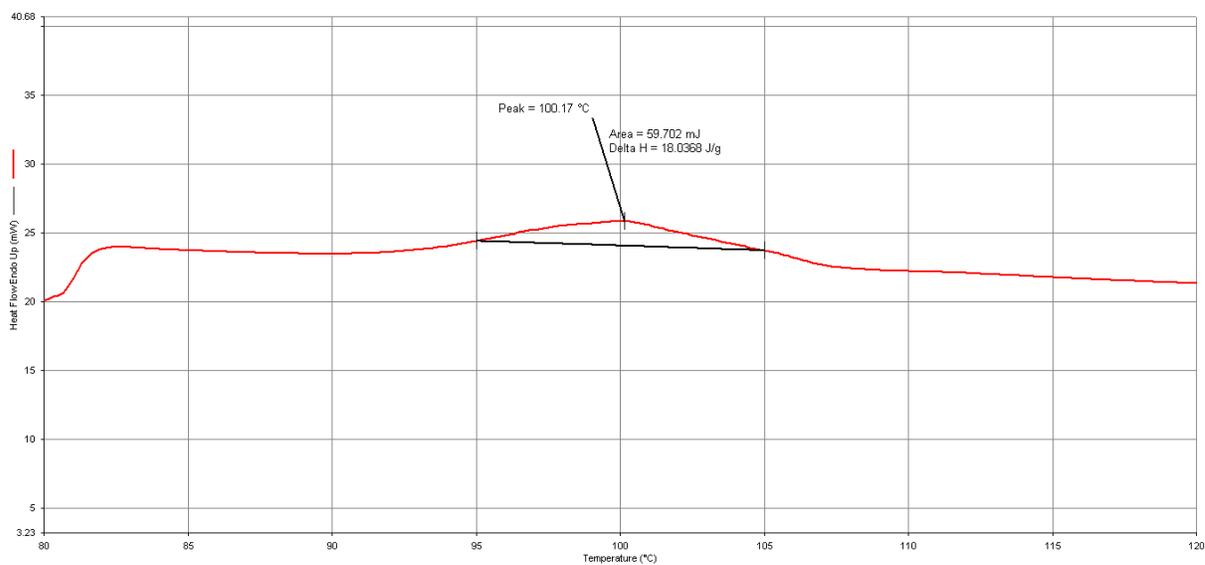
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min.

Imagen 6.- Captopril- EDTA



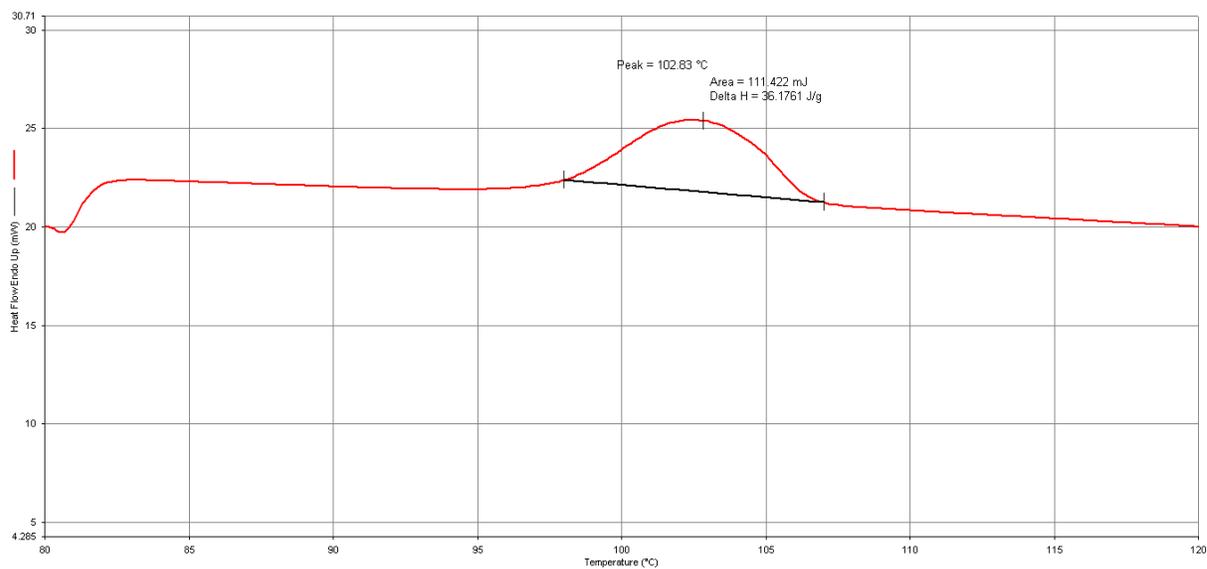
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min.

Imagen 7.- Captopril- Ácido cítrico



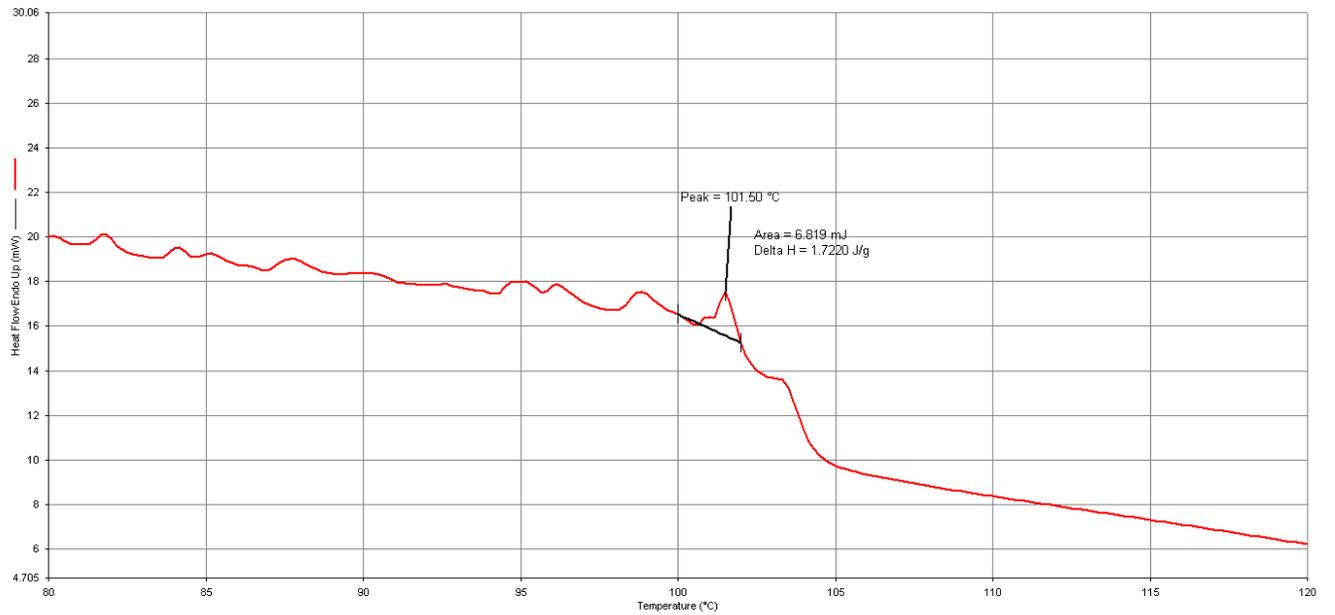
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min.

Imagen 8.- Captopril- Citrato de sodio.



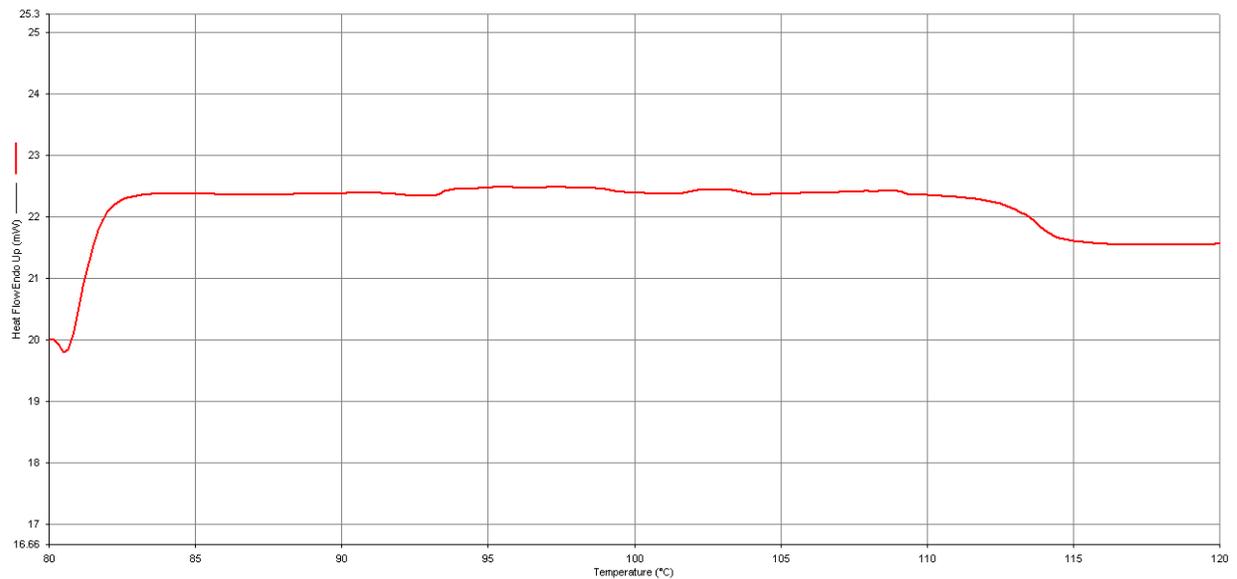
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min

Imagen 9.- Captopril- Benzoato de sodio.



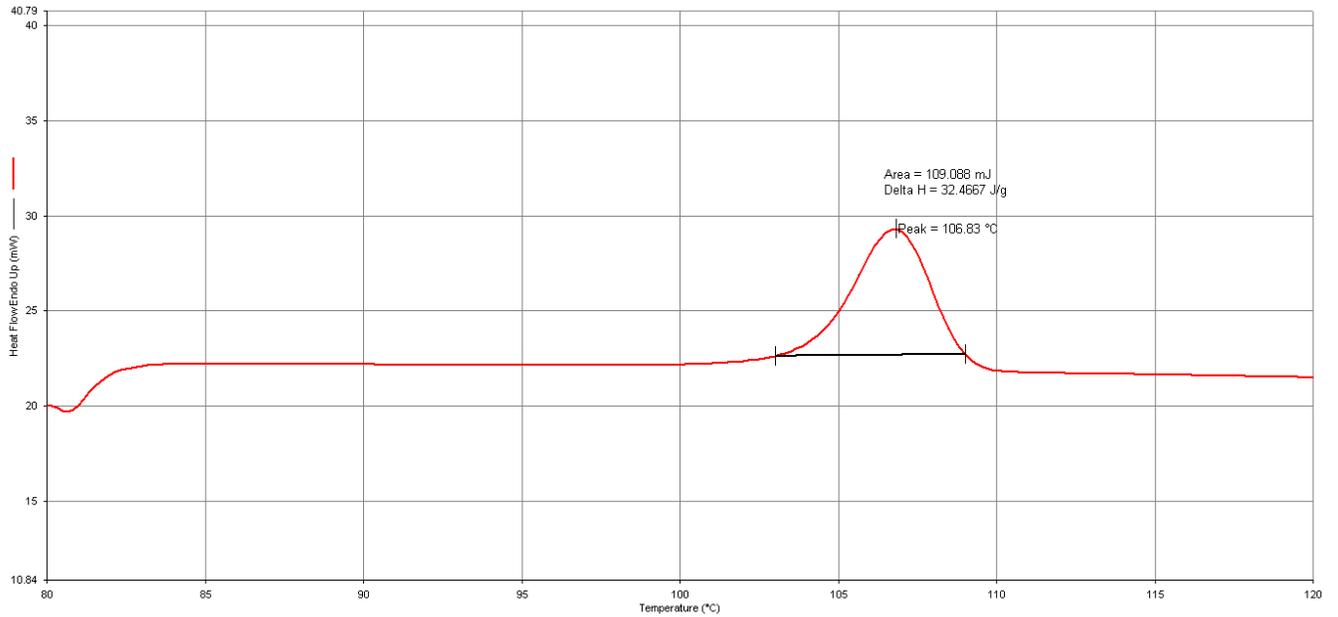
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min

Imagen 10.- Captopril- Propilenglicol



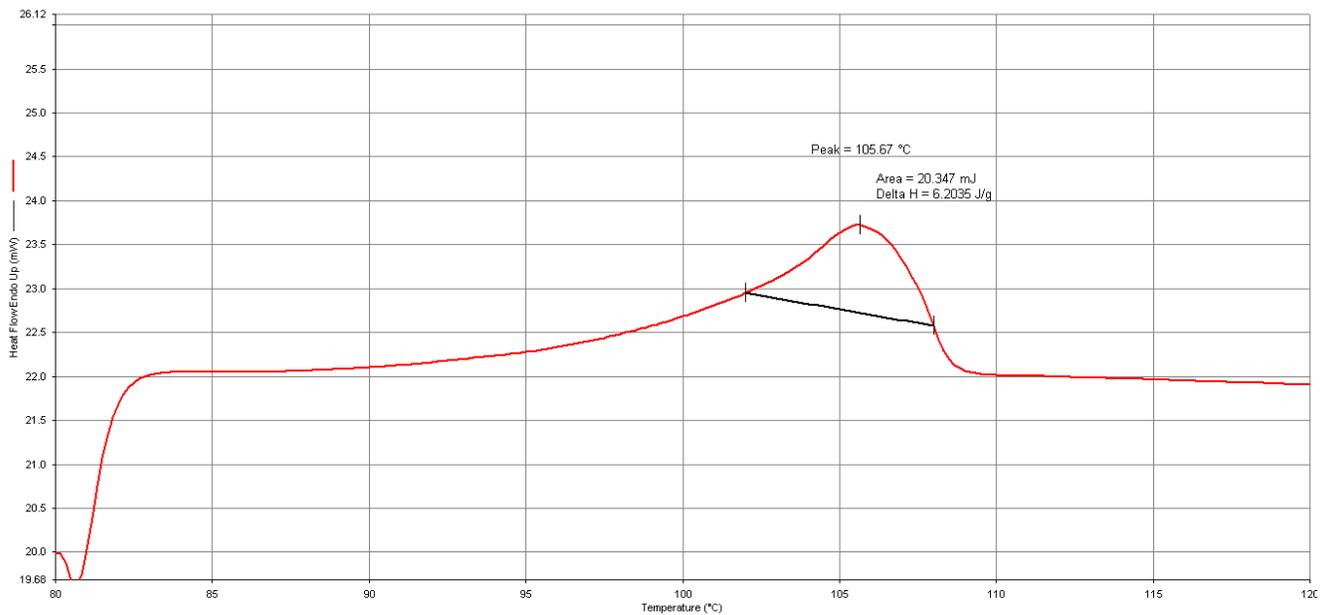
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min

Imagen 11.- Captopril- Metilcelulosa



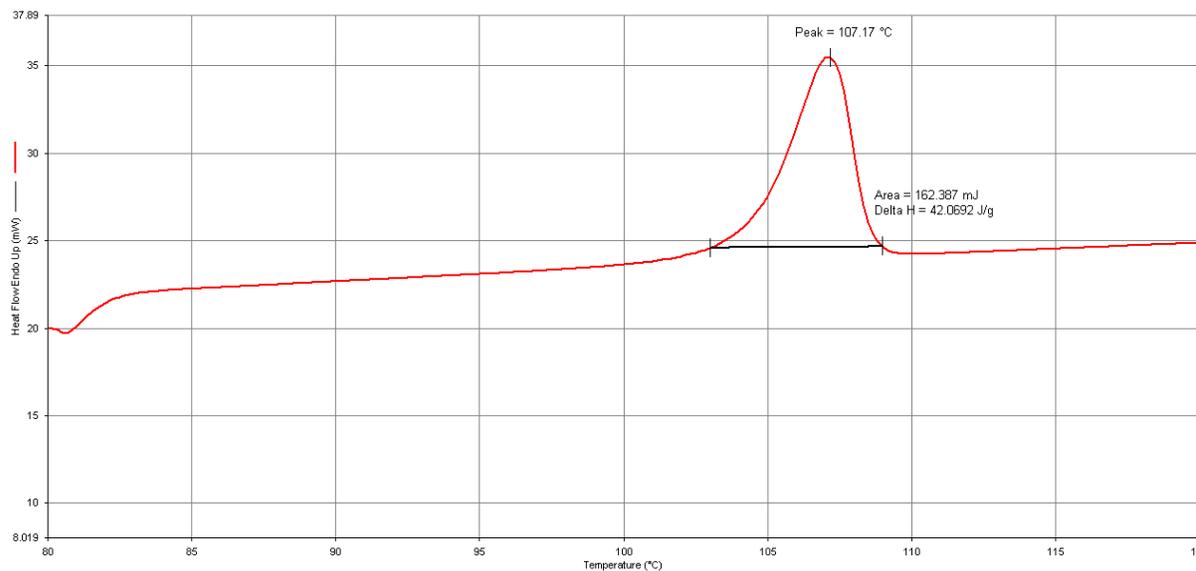
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min

Imagen 12.- Captopril- Carboximetilcelulosa



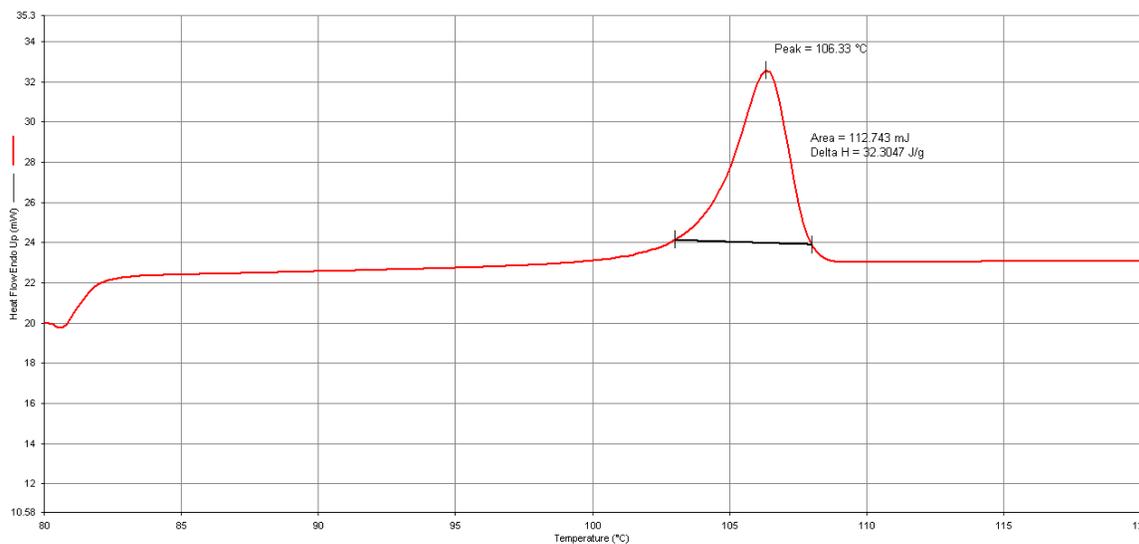
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min

Imagen 13.- Captopril- Color amarillo naranja



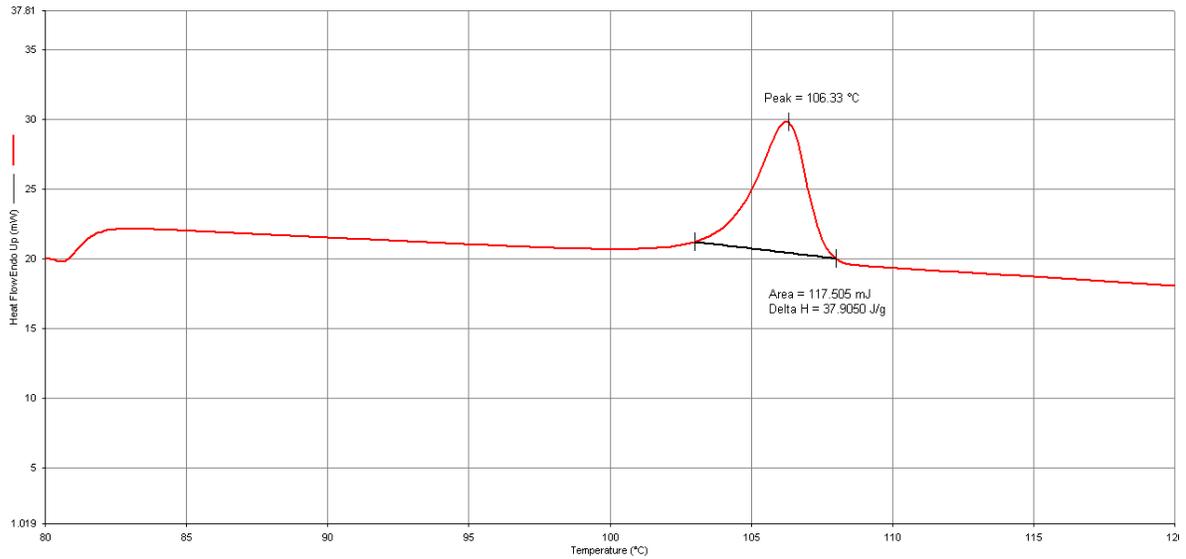
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min

Imagen 14.- Captopril- Color rojo fresa



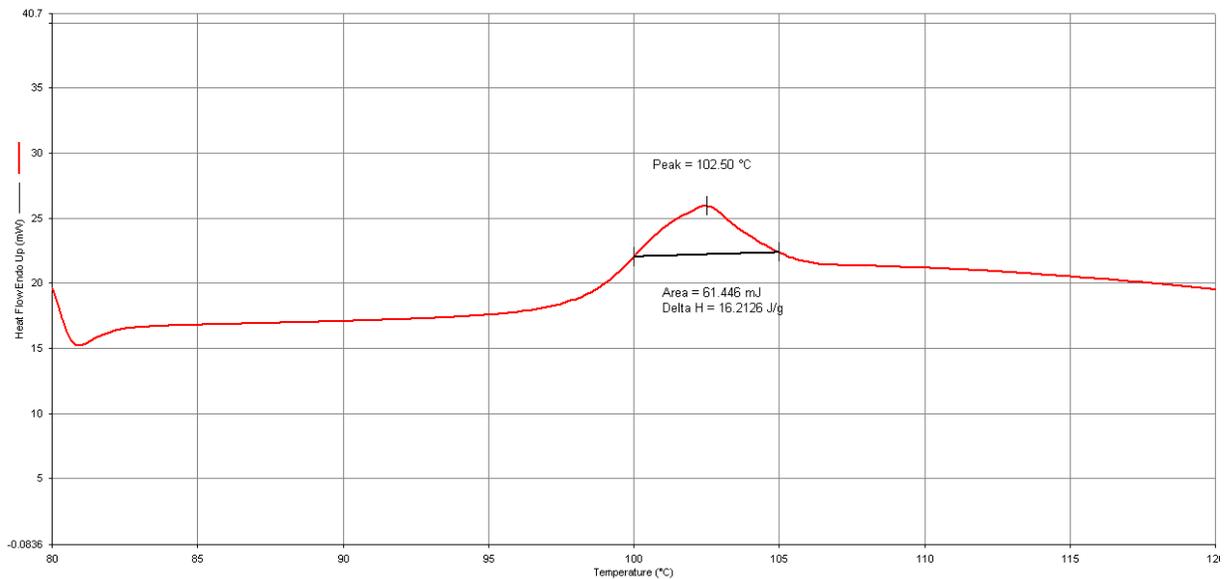
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min

Imagen 15.- Captopril- Color rojo grosella



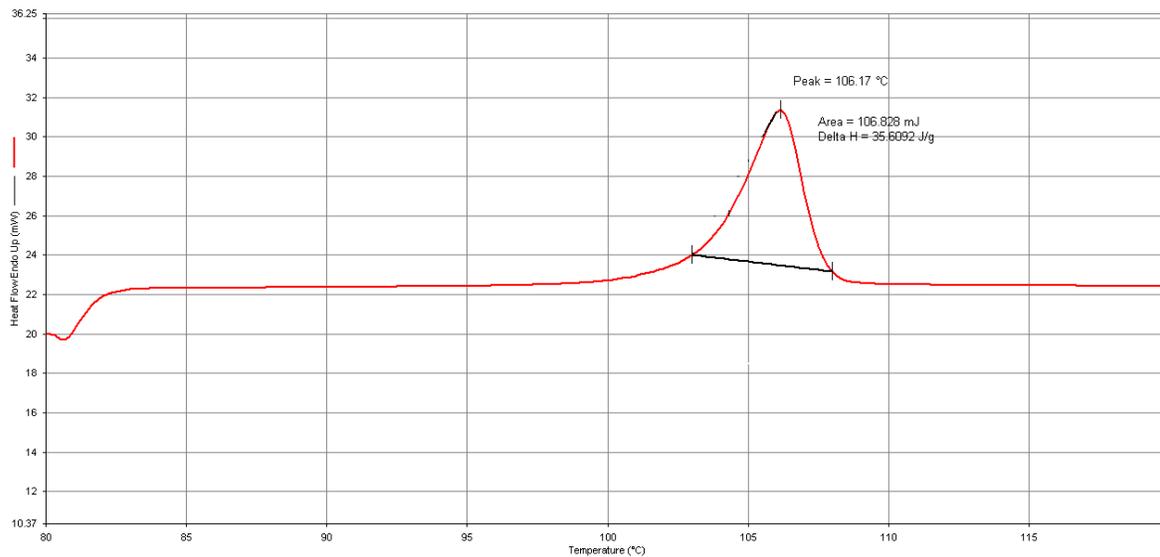
Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min

Imagen 16.- Captopril- Fructosa



Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min

Imagen 17.- Captopril- Glucosa



Condiciones: rango de 60°C a 130°C a 10 °C/min, flujo de nitrógeno 15 mL/min

### ANEXO 3. CALIDAD DE AGUA BONAFONT

El agua bonafont cuenta con certificación NSF, la cuál es aceptada por FDA, ya que FDA considera que el agua embotellada es un producto alimenticio, no agua potable. Por lo tanto, los productos de agua embotellada están sujetas a la regulación de FDA, no la regulación EPA como son los suministros públicos de agua.

El agua Bonafont cumple con los criterios de 21 CFR Part 210, 21 CFR 211.65a, 21 CFR 212

#### Calidad del agua Bonafont

- ❖ TOC 350 ppb (Criterio de aceptación 500 ppb),
- ❖ Límite de acción microbiana menos de 10 UFC/mL (Criterio de aceptación 100 UFC/mL)
- ❖ Conductividad del agua a 25°C 1.36 mcS/cm,
- ❖ Resistencia del agua 0.773 Mohms/cm,
- ❖ pH 6.12 (Criterio de aceptación 5-7)
- ❖ Nitratos cumple la prueba
- ❖ Metales Pesados cumple la prueba
- ❖ Endotoxina cumple la prueba menos (0.25 IU/mL)

Bonafont S.A. de C.V.  
 Guillermo González Camarena No. 333  
 Centro de Cd. Santa Fé  
 Distrito Federal 01210  
 Mexico  
 52 55 52 587 200

Facility : Toluca, Mexico

#### Bottled Waters and Natural Mineral Waters

Trade Name	Product Type / Flavor	Water Quality Analysis
Bonafont	Agua Preenvasada para Consumo Humano	USFDA
Levité Clásica	Jamaica/Bebida Sabor a Limón	USFDA
Levité Clásica	Limón/Bebida Sabor a Limón	USFDA

USFDA The United States Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations - Beverages and Bottled Water: Chapter I, Title 21, Part 165, Subpart B, Section 165.110.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bucay HA, Hipertensión arterial en la infancia: la importancia de tomar la presión arterial en la consulta externa. *Rev Fac Med UNAM*. 2002; 45(6):245-247.
2. Díaz BLA y cols. Hipertensión arterial en niños, hipertensión arterial en el adulto mayor, hipertensión en el embarazo. *Revista Mexicana de Cardiología*. 2005; Ene-Mar; 16(1):35-41.
3. Bautista SE, Olaya MP, Muñoz IJ, Ponce de León LF, Barbosa H. Estabilidad física y química de preparaciones líquidas extemporáneas elaboradas a partir de tabletas de captopril. *Rev Col Cienc Quím Farm*. 2003; May; 32(1):81-86.
4. Coca A, Aranda L, Redón J. Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica. Madrid: Medica Panamericana; 2009 p. 123-0.
5. Katzung BG. *Farmacología básica y clínica*. 10° ed. México: El Manual Moderno S.A. de C.V.; 2007 p.
6. D Glass B, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2006; 9 (3): 398-426.
7. INP Juárez-Olguín H. Uso de fórmulas magistrales en pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2011; 32(3):175-176.
8. Herrera CJ, Montero TJ. *Atención farmacéutica en pediatría*. Madrid: Elsevier; 2007 pp.29-34, 51,86-88, 117-122, 437-442.
9. Buendía A, Calderón J, Zabal C. Manejo médico y quirúrgico del cardiópata en edad pediátrica con insuficiencia cardiaca. *Medigraphic Artemisa. Archivos de Cardiología de México* S1-54 Vol. 77 Supl. 1/Enero-Marzo 2007:S1, 54-6
10. Florey K. *Analytical profiles of drug substances*. London: Academic Press; 1982 vol 11 pp 79-137.
11. U.S.P. 26, N. F. 21. *United States Pharmacopeial convention*. Inc, Rockville, M. D; 2007 pp.319 - 321.
12. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B. *Clarke's. Analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. 3a ed. London; 2004 vol 2 pp. 745-6
13. Martindale. *Guía completa de consulta farmacoterapéutica*. Barcelona: Pharma Editores, S.L.: 2003 pp. 1127-1128.
14. Escribano García MJ. Estabilidad de fórmulas magistrales de metadona y captopril. [Tesis de Doctorado]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica; 2004.
15. Escribano GM, Torrado DS, Torrado DJ. Estudio de estabilidad de soluciones acuosas de captopril en concentración de 1 mg/mL. *FARM HOSP*: 2005; 29(1) pp. 30-6.
16. PLM. *Diccionario de especialidades farmacéuticas*. México: PLM; 2008
17. Burg F, Bourret J. *Fármacos de uso común en pediatría*. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1994 pp. 25.

18. Esquivel RC. Vademécum Farmacéutico. 4° ed, México: Vademécum
19. UGC Farmacia Hospitalaria. Hospital Materno Infantil, Catalogo de formas Farmacéuticas no estériles
20. Atienza Manuela. Manual de Formulación en Farmacia Pediatría. 4ª ed. España.
21. Aulton ME. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. : Mosby doyma; 2004 pp.
22. Remington GA. Farmacia. 20ªed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2003 pp. 996-1035.
23. Secretaria de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y otros insumos para la salud. 4ª ed. México. Secretaria de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2010 pp. 175-196.
24. Vita .JL. Tecnología farmacéutica: Formas farmacéuticas. España: Editorial Síntesis; 2001 pp.
25. Secretaria de salud, Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
26. Valtueña A, Offarm J. Seguridad de los medicamentos pediátricos: Un reto pendiente. Elsevier; 2008; 27(05):22-7
27. Secretaria de salud, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9 ed. México: Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos, 2008 pp. 9, 854, 855
28. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Text on Validation of Analytical Procedures.
29. Secretaria de salud, Norma Oficial Mexicana NOM-R-50/2Guía para la redacción, estructuración y presentación de las normas oficiales mexicanas, Parte 2. Materias primas y Productos farmacéuticos, así como el Aviso de la Declaración de Vigencia. Secretaria de Patrimonio y Fomento Industrial.