



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE UNA SOLUCIÓN ORAL PEDIÁTRICA PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

MÓNICA JANETTE CERVANTES ARELLANO



MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: ARTURO RODRÍGUEZ PEÑALOZA

VOCAL: ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

SECRETARIO: MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD

1er. SUPLENTE: ELVIA SOSA ZAVALA

2º SUPLENTE: JORGE ESTEBÁN MIRANDA CALDERÓN

SITIO DONDE SE DESARROLLÒ EL TEMA:

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

ASESOR DEL TEMA:

M. en F. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. DAVID CALDERÓN GUZMÁN

SUSTENTANTE:

MÓNICA JANETTE CERVANTES ARELLANO



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVO	9
GENERAL.....	9
ESPECÍFICO.....	9
1 MARCO TEÓRICO.....	11
1.1 NECESIDAD DE MEDICAMENTOS EN PEDIATRÍA.....	11
1.2 DIFERENCIAS ENTRE UN ADULTO Y UN NIÑO.	12
1.3 BRONCODILATADORES.	15
1.3.1 METILXANTINAS.	16
1.3.1.1 USO DE TEOFILINA EN EL ÁREA PEDIÁTRICA.	17
1.3.1.1.2 MECANISMO DE ACCIÓN.	18
1.3.1.1.3 FARMACOCINÉTICA DE TEOFILINA.	18
1.3.1.1.4 REACCIONES ADVERSAS ¹⁶	20
1.3.1.1.5 POSOLOGÍA.....	21
1.3.1.1.6 PRESENTACIONES EN EL MERCADO.	22
1.3.1.1.7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.	23
1.3.1.1.8 PRECAUCIONES.....	23
1.4 FORMAS FARMACÉUTICAS.	24
1.4.1 FORMAS FARMACÉUTICAS EN PEDIATRIA.	24
1.4.2 FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES SÓLIDAS.....	25
1.4.3 FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS.	25
1.4.3.1 VENTAJAS.	27
1.4.3.1.2 DESVENTAJAS.	27
1.4.3.1.3 COMPONENTES DE UNA FORMULACIÓN EN SOLUCIÓN.	28
1.5 DESARROLLO FARMACÉUTICO.	31
1.5.1 DEFINICIÓN DEL PROYECTO.	31
1.5.2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	31
1.5.3 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.....	32
1.5.4 FORMULACIÓN.	32
1.5.4.1 DISEÑO DE EXPERIMENTOS SIMPLEX LATTICE.....	32
1.5.5 OPTIMIZACIÓN.	33
1.6 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.....	33
1.6.1 PRUEBAS DE CICLADO	34
2 METODOLOGÍA.	36
2.1 IDENTIFICACIÓN DE LA NECESIDAD DEL DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO.	37



2.1.1	ELECCIÓN DE DOSIS PARA LA FORMULACIÓN.....	38
2.2	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	38
2.3	ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.....	38
2.3.1	CARÁCTERÍSTICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	39
2.3.1.1	DESCRIPCIÓN.....	39
2.3.1.2	APARIENCIA.....	39
2.3.1.3	TAMAÑO DE PARTÍCULA.....	40
2.3.2	IDENTIFICACIÓN.....	42
2.3.2.1	TEMPERATURA DE FUSIÓN/PUNTO DE FUSIÓN.....	42
2.3.2.2	CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF).....	43
2.3.2.3	MÉTODO ESPECTROSCÓPICO (UV). BARRIDO DE ABSORCIÓN 200-400 NM.....	45
2.3.3	ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD.....	46
2.3.4	ELECCIÓN DE EXCIPIENTE.....	47
2.3.5	COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES.....	48
2.3.6	ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	49
2.4	ESTUDIOS DE FORMULACIÓN.....	50
2.4.1	DISEÑO DE EXPERIMENTOS “SIMPLEX LATTICE”.....	50
2.5	PRUEBAS DE ESTABILIDAD PRELIMINAR.....	55
3	RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	59
3.1	IDENTIFICACIÓN DE LA NECESIDAD DEL DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO.....	59
3.1.1	ELECCIÓN DE DOSIS PARA LA FORMULACIÓN.....	62
3.2	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	63
3.3	ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.....	63
3.3.1	CARACTERÍSTICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	63
3.3.1.1	DESCRIPCIÓN.....	63
3.3.2	IDENTIFICACIÓN.....	66
3.3.2.1	TEMPERATURA DE FUSIÓN/PUNTO DE FUSIÓN.....	66
3.3.3	ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD.....	72
3.3.4	ELECCIÓN DE EXCIPIENTES.....	75
3.3.5	COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES.....	79
3.3.6	ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	80
3.4	ESTUDIOS DE FORMULACIÓN.....	83
3.4.1	DISEÑO DE EXPERIMENTOS “SIMPLEX LATTICE”.....	83
3.5	PRUEBAS DE ESTABILIDAD PRELIMINAR.....	102
	CONCLUSIONES.....	108
	REFERENCIAS.....	112



INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

La farmacia hospitalaria es definida, como: la especialidad del área farmacéutica que se encarga de los procedimientos básicos para satisfacer las necesidades de la población, con el objetivo de beneficiar a los pacientes atendidos en el hospital.¹

En México, la farmacia hospitalaria tiene una deficiencia en el área pediátrica en cuanto a la disponibilidad de medicamentos aptos para esta población, ya que la mayoría de los medicamentos comercializados y autorizados para adultos se usan para pacientes pediátricos, generando un problema en cuanto a la terapéutica.² Esto ha generado que tanto cuidadores como los servicios hospitalarios en general, recurran al uso de formas farmacéuticas para adultos, triturando los comprimidos, disolviendo o suspendiendo en agua parte del contenido de las cápsulas. El problema radica cuando el fraccionamiento no es homogéneo, se favorece la inexactitud en la dosis ocasionando una subdosificación o sobredosificación.³

Por otro lado, muchos estudios han descrito que la población pediátrica presenta mayor susceptibilidad a la aparición de errores de medicación, por lo que corresponde extremar la vigilancia para conseguir los mejores resultados terapéuticos al menor riesgo.⁴ Debido a lo anterior, muchas empresas farmacéuticas y laboratorios de investigación se encuentran en la búsqueda de nuevas formulaciones para el suministro de fármacos en el área pediátrica, tomando en cuenta factores tales como: dosis, vías de administración y aspecto socioeconómico.

En este sentido, una herramienta factible es el desarrollo farmacéutico, que tiene como objetivo el diseño de productos especializados y su proceso de fabricación, con el fin de entregar un medicamento de calidad.² Además, se encarga de presentar en una forma farmacéutica a las moléculas con carácter terapéutico cumpliendo con los criterios de pureza y los niveles de seguridad y eficacia.

De acuerdo al Censo de Población y Vivienda de 2010 (INEGI), se contaron 112 millones 336 mil 538 habitantes de México, de los cuales el 22% se encuentran entre



los 0-19 años de edad⁵, edades pertenecientes al área pediátrica. Parte de esta población necesita algún medicamento que no se encuentra en condiciones de dosificación adecuada para ellos. Dicha población presenta peculiaridades fisiológicas, lo que afecta también en la actividad de un fármaco, en las interacciones y efectos adversos generados por los medicamentos. Cabe mencionar, que este sector ha tomado importancia creciente en las instituciones dedicadas a la promoción y el cuidado de la salud.

Por otro lado, las principales causas de muerte de menores de 5 años son las complicaciones derivadas del nacimiento prematuro (17% de los casos) y la neumonía (15% de los casos)⁶. En 2012, 6.6 millones de niños murieron antes de cumplir los 5 años (44% de la muertes ocurrieron en los primeros 28 días de vida “neonatos”), esto sucedió en países de ingresos bajos y medianos. Las causas principales fueron prematuridad, asfixia o traumatismo del parto, neumonía, y enfermedades diarreicas.⁷

Uno de los broncodilatadores usados para las enfermedades expuestas anteriormente es la teofilina que alivia el broncoespasmo y dilata las vías respiratorias. Sin embargo, las presentaciones en el mercado nacional están disponibles en cápsulas de 100, 200 y 300 mg y soluciones intravenosas en medio salino. Para proporcionar un tratamiento con este fármaco, las cápsulas se fraccionan para ser administradas en los pacientes pediátricos, por otro lado, la solución inyectable se usa y es administrada vía oral, pero el sabor a sal puede genera rechazo por parte del paciente. Por esta razón, existe la necesidad de desarrollar una formulación pediátrica que permita la dosificación del fármaco, en cantidades que van de 0,1 mg hasta 30 mg.

El presente trabajo propone, mediante el uso del desarrollo farmacéutico y diseño de experimentos, obtener una forma farmacéutica que satisfaga las necesidades de la población pediátrica administrada en el área hospitalaria, a fin de mejorar la dosificación y el apego al tratamiento, ya que no existe una presentación similar en el mercado nacional.



OBJETIVOS



OBJETIVO

GENERAL

Desarrollar una solución oral con teofilina, aplicando diseño de experimentos como estrategia para determinar las condiciones óptimas de formulación.

ESPECÍFICO

- ✓ Realizar estudios de preformulación, caracterizando al fármaco y estableciendo la compatibilidad con los excipientes, para desarrollar una formulación pediátrica de teofilina en solución.
- ✓ Realizar estudios de formulación, utilizando como estrategia el diseño de experimentos “Simplex Lattice”, para obtener una formulación que cumpla con los requerimientos especificados de solubilidad y estabilidad preliminar.
- ✓ Poner a prueba la formulación final, sometiéndola a estrés mediante pruebas preliminares de estabilidad de ciclado térmico, con el fin de evaluar la estabilidad aparente del producto terminado.



CÁPITULO 1.

MARCO

TEÓRICO



1 MARCO TEÓRICO.

1.1 NECESIDAD DE MEDICAMENTOS EN PEDIATRÍA.

En la actualidad existe una enorme deficiencia de medicamentos pediátricos en hospitales, tanto por costos como por la no existencia de éstos en una presentación infantil, por ello, es común utilizar formulas extemporáneas o fraccionando las presentaciones diseñadas para adulto, reajustando la dosis.

En ocasiones, esto se vuelve un problema por la falta de información y datos sobre compatibilidad y estabilidad del producto cuando se modifica su forma farmacéutica y la carencia de estudios de los medicamentos comercializados en la población pediátrica. Sabiendo que cualquier manipulación de un producto tiene el potencial de introducir errores en la dosificación, cambiar la disponibilidad del fármaco o administrar al infante excipientes no seguros y/o concentraciones excesivas, generando mayor probabilidad de reacciones adversas, ausencia de efectividad en el tratamiento, cambios farmacocinéticos como la absorción del fármaco, entre otras. Por ejemplo, el ácido benzoico puede generar ictericia, convulsiones y posiblemente parálisis.⁸⁻¹¹

Se ha descrito, en muchos estudios que los niños son más susceptibles a la aparición de errores, esto exige extremar la vigilancia para conseguir los mejores resultados terapéuticos con menor riesgo. Además, los estudios señalan también que aproximadamente el 50% de los fármacos empleados en niños se utilizan en condiciones diferentes a las autorizadas, aumentando el riesgo para el paciente.⁸

Por tal motivo, es de suma importancia que la industria farmacéutica tome parte en el desarrollo de nuevos medicamentos para uso pediátrico, pero debido a los elevados costos que implica un desarrollo farmacéutico, a la condición heterogénea que presenta la población pediátrica haciendo que la formulación sea



flexible en cuanto a dosificación y a que la industria está obligada a realizar estudios de eficacia y seguridad para los pacientes pediátricos antes de lanzar al mercado una formulación para niños, éstas pierden el interés de desarrollar medicamentos para el área pediátrica, a menos que sea un padecimiento muy frecuente en la población.^{8,11} A pesar de ello, las instituciones de Investigación y algunas empresas farmacéuticas consideran importante el desarrollo de formas farmacéuticas que se adapten a las necesidades de los niños, comenzando a realizar estudios sobre posibles formulaciones para diferentes padecimientos recurrentes en pediatría.

1.2 DIFERENCIAS ENTRE UN ADULTO Y UN NIÑO.

Es común en el área pediátrica escuchar la frase “Un niño no es un adulto en miniatura”, debido a las diferencias anatómicas de cada uno, generados por los cambios en la proporciones y composición del cuerpo debidas al crecimiento y el desarrollo. Estos cambios fisiológicos influyen en la eficacia, toxicidad y régimen de dosificación de los medicamentos usados en niños. En la misma población pediátrica existen diferencias debido a este desarrollo, ya que esta compuesta por un colectivo heterogeneo. Las edades que comprenden a un paciente pediátrico, va desde el nacimiento hasta los 12 ó 18 años y según algunos países, desde el neonato pretérmino hasta el adolescente. En la tabla 1.1, se muestra la clasificación de las edades pediátricas, de acuerdo al Hospital Materno Infantil Vall d’Hebron.^{2,12}

Clasificación	Edad que comprende y otras subclasificaciones.
Neonato	<ul style="list-style-type: none">• Desde el nacimiento hasta el mes de vida.• Neonato pretérmino “prematuros” con menos de 37 semanas de gestación.• Extrema inmadurez funcional, con una gran sensibilidad a todos los depresores del sistema nervioso (típicas las apneas postanestesia) y cardiovascular.
Lactante	1 mes hasta 12 meses (“infant” comprende de 1 hasta los 23 meses)
Niño	De los 2 a 12 años (“child”). Preescolares hasta los 5 años y escolares a partir de los 6 años.
Adolescente	De los 12 a los 18 años (“adolescents”)

Tabla 1.1 Clasificación de la edad pediátrica, de acuerdo con el Hospital Materno Infantil Vall d’Hebron, España.



De acuerdo a la edad, un paciente pediátrico presenta características distintas en función del grado de madurez de los diferentes procesos fisiológicos, esta adaptación produce una serie de modificaciones metabólicas, bioquímicas y fisiológicas, las cuales a su vez alteran los procesos y mecanismos farmacodinámicos y farmacocinéticos de los medicamentos administrados por alguna de las diferentes vías.¹³

La selección de la dosis del fármaco cambia tanto en neonatos, lactantes, niños y adolescentes, esta selección requiere de conocimientos farmacocinéticos, farmacodinámicos y de las afectaciones que el principio activo pueda tener en el desarrollo del paciente pediátrico.² Si comparamos el peso de un recién nacido con el de un adulto se observa que existe una gran diferencia en cuanto a masa corporal se refiere, a causa de la dificultad existente de investigar en recién nacidos y lactantes, se pueden hacer cálculos de la dosis con respecto a las ya establecidas en adultos, mediante fórmulas correctoras basadas en el peso corporal, ajustando la altura o superficie corporal. El ajuste por superficie corporal ofrece una mejor correlación con los procesos fisiológicos en los pacientes pediátricos. La superficie corporal se puede sacar mediante nomogramas o fórmulas, como Mosteller¹³:

$$\text{Superficie corporal (m}^2\text{)} = (\text{altura}_{(cm)} * \text{peso}_{(kg)} / 3600) * 0.5$$

Ecuación 1.1. Fórmula para obtener la superficie corporal con la ecuación de Mosteller.¹³

Sin embargo, es común el uso de la dosificación por ajuste con el peso, a pesar de ser menos exacta, debido a su simplicidad en el cálculo; el ajuste por superficie corporal se efectúa en caso de medicamentos más delicados.¹³

La forma más habitual para administrar un medicamento es la vía extravascular, principalmente la oral, debido a que es una vía de deglución natural, cómoda y



fácil de administrar, siempre que no haya un impedimento mayor como: vómitos, diarrea o inconsciencia. Sin embargo, los procesos farmacocinéticos son condicionados por diferentes variables al ser administrado vía oral, tales como: Dependientes del niño, dependientes del medicamento y derivadas de las interacciones entre procesos fisiológicos y del fármaco (Tabla 1.2).^{2,13}

Variables	Variables subgrupo	Característica pediátrica	Consecuencia
Dependientes del niño.	pH gástrico	Al nacer el pH es casi neutro y entre los 6 y los 8 meses de edad alcanza el valor del adulto.	Fármaco ácidos débiles pueden requerir dosis más elevadas para alcanzar niveles terapéuticos.
	Vaciado gástrico y motilidad intestinal	Son irregulares en el periodo neonatal.	El tiempo para alcanzar los niveles plásmaticos máximos se prolonga.
	Función biliar	La actividad es menor en neonatos y lactantes.	Puede afectar la absorción de fármacos liposolubles.
	Flora intestinal	Es distinta dependiendo del tipo de alimentación inicial: leche materna o artificial.	Predominan distintos tipos de bacterias: leche materna (especies bacilares, <i>Lactobacillus bifidus</i>) y artificial (anaerobias y <i>Lactobacillus acidophilus</i>).
	El principal responsable del metabolismo de los fármacos es el hígado.	Durante las primeras semanas de vida es inmaduro para la metabolización de fármacos, en esta función están involucrados 2 sistemas enzimáticos: complejo oxidativo del citocromo P-450 (reacciones de fase I) y sistema de conjugación glucurónica (reacciones fase II).	Es importante cuando se manejan dosis comprometidas del medicamento que sufre metabolismo hepático extenso.
Dependientes del medicamento.	Propiedades fisicoquímicas del principio activo	Peso molecular	Diferencias en el paso de membranas
	Formulación galénica.	Soluciones o suspensiones, son las mas utilizadas.	Cambio en la absorción y biodisponibilidad del fármaco.
Derivadas de las interacciones entre procesos fisiológicos y del fármaco.	Grado de ionización de un fármaco por el tracto gastrointestinal.	Permeabilidad en membranas.	Cambio en la absorción y biodisponibilidad.

Tabla 1.2. Variables que afectan la farmacocinética de los medicamentos en pacientes pediátricos, cuando se administran por vía oral.



Es pertinente tener en mente todas las variables al momento de dosificar un fármaco y por tanto, una formulación pediátrica debe satisfacer una amplia variedad de dosis, al prescribir por peso, se habla de pacientes de 1 kilogramo hasta 30-40 kilogramos, según la edad.¹³

En cuanto a la farmacodinámica, no se tiene información certera sobre los receptores para fármacos al nacer, ni en los primeros días de vida. De manera indirecta, el paso de fármacos a través de la leche materna durante la lactancia permite conocer la respuestas y algunas reacciones adversas que presentan los niños a los medicamentos.¹³

1.3 BRONCODILATADORES.

En los últimos años se ha estimado que las enfermedades respiratorias se encuentran entre las más comunes en los niños de México. Entre éstas se ubica la neumonía, influenza e infecciones respiratorias agudas, causantes de gripe, bronconeumonías y bronquiolitis.¹⁴

Entre el tratamiento para estas enfermedades está eliminar o disminuir los síntomas de la enfermedad, como constricción de tracto respiratorio y evitar efectos adversos del tratamiento farmacológico.²

Los broncodilatadores son medicamentos que producen la relajación de la musculatura de los bronquiolos, dilatando la luz y permitiendo el paso del aire. Son utilizados en el asma bronquial y broncoespasmos originados por diferentes causas. Existen tres clases de broncodilatadores, los β -adrenérgicos (simpaticomiméticos), metilxantinas (broncodilatadores musculotrópicos) y anticolinérgicos (parasimpaticomiméticos) (tabla 1.3).¹⁵



Clase broncodilatador	Ejemplo
β -adrenérgicos (simpaticomiméticos)	Epinefrina, isoproterenol, salbutamol
Metilxantinas (broncodilatadores musculotrópicos)	Teofilina, cafeína, teobromina
Anticolinérgicos (parasimpaticomiméticos)	Atropina y sus derivados

Tabla 1.3. Clasificación de broncodilatadores, de acuerdo con los fármacos más usados.

1.3.1 METILXANTINAS.

Proviene de vegetales como: café, té, cacao, mate, cola y guaraná y de manera sintética por la unión heterocíclica de piridina e imidazol, resultando en una purina de la forma 2,6 dioxipurina. Las moléculas más importantes en este grupo de broncodilatadores son moléculas como teofilina, teobromina y cafeína. Los tres derivados xantínicos ejercen la misma acción farmacológica, diferenciados por la intensidad sobre los sistemas orgánicos. Estos compuestos producen la estimulación respiratoria, aumentan la frecuencia, amplitud y volumen respiratorio, relajan la musculatura bronquial. Además, inhiben la respuesta por la inhalación de un alérgeno y cuando se usan en dosis bajas, tienen efecto antiinflamatorio.¹⁵

1.3.1.1 TEOFILINA.

Teofilina es un compuesto orgánico, heterocíclico de la clase de imidazopirimidinas. Es una metilxantina derivada de purina. Presentan un grupo cetona conjugado en los carbonos 2 y 6 de la fracción de purina. Es químicamente similar a la cafeína y teobromina. Los nombres químicos de teofilina o teofilina anhidra son: 1,3-dimetil-7H-purina-2,6-diona, 1-3-dimetilxantina, de acuerdo a la IUPAC 1,3-dimetil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-2,6-diona.¹⁶⁻¹⁸

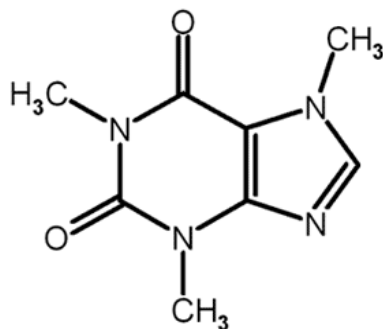


Imagen 1.1. Estructura química de teofilina. Fórmula condensada $C_7H_8N_4O_2$, número de registro CAS 58-55-9.^{16,18}

Propiedades fisicoquímicas de la teofilina.
Peso molecular: 180.2 g/mol
Solubilidad: Ligeramente soluble en agua (1 en 120 partes de agua), 1 en 80 partes de etanol, soluble en soluciones diluidas de ácidos, amonio e hidróxidos.
Punto de fusión: 269-274°C, el rango entre inicio y fin de fusión no excede a los 3°C
Apariencia: Polvo blanco o aparentemente blanco, cristalino, inodoro, con sabor amargo.
Pka1: 7.82 pka2: -0.78
Coefficiente de partición logP1: -0.26 logP2: -0.77
Degradación: Se descompone a pH extremos tanto ácidos como bajos (pH=1/pH=14).
Identificación: Se puede identificar mediante: Cromatografía en capa fina, revelado mediante fluorescencia en el UV; Espectrofotometría en UV, observando absorbancias a 270-274 nm en una solución 0.1N de HCl.

Tabla 1.4. Propiedades fisicoquímicas de teofilina.¹⁶⁻¹⁹

1.3.1.1.1 USO DE TEOFILINA EN EL ÁREA PEDIÁTRICA.

Teofilina es un broncodilatador que alivia el broncoespasmo y dilata las vías respiratorias, tiene efectos de relajación del músculo liso de los bronquios, incrementa la fuerza de contracción del diafragma, genera la dilatación pulmonar, coronaria y arterial renal, inhibe la respuesta temprana y tardía después de la inhalación de un alérgeno, a concentraciones bajas actúa como antiinflamatorio.¹⁵



Es usada para el tratamiento de la obstrucción reversible del flujo aéreo asociados con el asma crónica y otras enfermedades pulmonares crónicas como enfisema y bronquitis crónica. Es un fármaco de segunda línea en el tratamiento actual de crisis asmáticas.^{20, 21}

Es usado como tratamiento idiopático para la apnea de prematuro en neonatos, como coadyuvante en las apneas sintomáticas y en el broncoespasmo de enfermedades pulmonares neonatales, estimula la ventilación y mejora la contractilidad diafragmática.^{20,21}

1.3.1.1.2 MECANISMO DE ACCIÓN.

El mecanismo de acción mediante el cual la teofilina realiza su efecto, es por la inhibición eficaz de la fosfodiesterasa (PDE) tipo III y IV y de las prostaglandinas que actúan sobre los músculos, aumentando la concentración intracelular de 3,5 monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y bloqueando la liberación de histamina de los mastocitos. Relaja el músculo liso de las vías aéreas bronquiales y los vasos sanguíneos pulmonares y reduce la capacidad de respuesta de la vía aérea a la histamina, metacolina, adenosina, y alérgenos. También se une al receptor A2b de adenosina que media la bronco-constricción. En los estados inflamatorios, teofilina activa la histona desacetilasa para prevenir la transcripción de genes inflamatorios que requieren la acetilación de las histonas para iniciar la transcripción.^{15, 16,20}

1.3.1.1.3 FARMACOCINÉTICA DE TEOFILINA.

La farmacocinética se ocupa del estudio y conocimiento de los procesos cinéticos que le ocurren al fármaco al entrar al cuerpo (absorción, distribución, metabolismo, eliminación), cada fármaco presenta una cinética diferente y en general, solo existen estudios farmacocinéticos en adultos, por tanto, la comprensión de estas implicaciones farmacológicas en niños se vuelve una tarea difícil y necesaria.¹³



Absorción: La teofilina se absorbe de manera rápida y completa tras la administración oral en solución o bien, en sólidos orales de liberación inmediata.^{16,20}

Distribución: El volumen de distribución es de 0.5 L/kg; incrementa en neonatos prematuros. Se une en un 40% a las proteínas de la sangre, principalmente a la albúmina y este valor decrece en neonatos. Se distribuye libremente en los tejidos sin presencia de grasa.^{16,18,20}

Metabolismo: Presenta metabolismo hepático, la biotransformación se lleva a cabo a través de las enzimas pertenecientes a la familia del citocromo P450, generando diferentes metabolitos, las cuales son: la enzima CYP A1-2 y CYP 2E1, obteniéndose la 1-metilxantina, 3-metilxantina y la hidroxilación de ácido 1,3-dimetilúrico. La 1-metilxantina es hidroxilada, por la xantina oxidasa, al ácido 1-metilúrico. Alrededor del 6% de la dosis de teofilina es N-metilado a la cafeína. La cafeína y el 3-metilxantina son los únicos metabolitos de teofilina con actividad farmacológica.^{16,20}

Eliminación: La excreción renal de la teofilina en recién nacidos asciende alrededor de 50% de la dosis, en comparación con el 10% excretado por niños mayores de tres meses y en adultos. Tiempo de vida media se encuentra entre 3 a 13 horas en sujetos normales, decrece en fumadores y niños e incrementa en neonatos prematuros. La vida media se ve afectada por la ingesta de metilxantinas en la dieta diaria.^{16,20}



Aclaramiento medio (mL/kg/min)	Edad
0.29	Neonatos prematuros, edad postnatal 3-15 días.
0.64	Neonatos prematuros, edad postnatal 25-57 días.
1.7	Niños de 1-4 años.
1.6	Niños de 4-12 años.
0.9	Niños de 13-15 años.
1.4	Niños de 16-17 años.
0.65	Adultos (16-60 años).

Tabla 1.5. Tiempo de aclaración media de teofilina en pacientes pediátricos y adultos.¹⁶

1.3.1.1.4 REACCIONES ADVERSAS¹⁶.

Se han observado los siguientes efectos adversos:

- Cardiovascular: aleteo auricular (ritmo cardíaco anormal que ocurre en la aurícula cardíaca) y taquicardia.
- SNC: Cefalea, hiperactividad, insomnio, inquietud, convulsiones, estatus epiléptico.
- Endocrino:-Metabólico: Hipercalcemia (con hipertiroidismo concomitante), hiperglicemia, hiperuricemia.
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, aumento en la secreción de ácido gástrico.
- Neuromuscular-Esquelético: temblor.
- Renal: aumento en la diuresis (transitoria)

Si el paciente es hipersensible a la teofilina se recomienda evitar el uso de este fármaco.



1.3.1.1.5 POSOLOGÍA.

La dosificación debe ser individualizada con respecto al peso y masa corporal, condición, patología a tratar y patologías concomitantes del paciente. En la tabla 1.6, se muestran las dosis comúnmente prescritas dependiendo la edad y la patología.

Margen terapéutico:

Neonatos: 5-12 µg/mL

Niños: 10-15 µg/mL

Asma: 10-15 µg/mL

Apnea del prematuro: 6-14 µg/mL

Neonatología:

- Apnea del prematuro:

Dosis de descarga: 5-6 mg/kg/dosis

Dosis de mantenimiento: 2-6 mg/kg/día, dividido cada 8-12 horas

- Broncoespasmo:

Dosis de carga: 4-6 mg/kg/dosis

Dosis de mantenimiento:

Prematuro de menos de 24 días: 1mg/kg/dosis cada 12 horas.

Prematuro de más de 24 días: 1.5mg/kg/dosis cada 12 horas.

Recién nacidos a término: dosis total diaria (mg): $((0.2 \times \text{edad en semanas}) + 5) \times (\text{peso kg})$; dosis dividida entre 8 horas.

Tabla 1.6. Dosis comúnmente prescritas dependiendo la edad y la patología.^{20, 21}



La fórmula utilizada por el Handbook pediátrico, para obtener la dosificación correcta en pacientes pediátricos menores de un año, mediante el peso es:

$$Dosis\ total = ([(0.2) * (edad\ en\ semanas)] + 5) * peso_{(kg)}$$

Ecuación 1.2 Ecuación para la obtención de la dosis correcta en paciente pediátricos mediante el peso (menores de un año).

Indicaciones:

Edad postnatal 4-6 semanas: Dosis total diaria se divide para su dosificación cada 8 horas.

Edad postnatal mayor a 26 semanas: Dosis total diaria se divide para su dosificación cada 6 horas.

Cabe mencionar que los niveles plasmáticos de teofilina se presentan después de 48-72 horas de la administración, en neonatos suele ser 72 horas. Si la función renal decrece, se debe considerar la reducción de la dosis y una monitorización adicional.²⁰

1.3.1.1.6 PRESENTACIONES EN EL MERCADO.

- Teofilina sólido oral, cápsulas de liberación inmediata de 100 y 200 mg y de liberación retardada de 100, 200 mg.
- Teofilina en solución inyectable (SSI).
- Teofilina en suspensión 80mg/15mL, frasco 250 mL (extemporánea).
- Teofilina solución oral 80mg/15mL.



1.3.1.1.7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

- Ciertos fármacos aumentan los niveles plasmáticos de teofilina como: inhibidores de la CYP1A2, aciclovir, alopurinol, antihelmínticos (albendazol, mebendazol), cafeína, cefaclor, cimetidina, hormonas anticonceptivas, josamina y claritromicina (puede alcanzar niveles tóxicos), eritromicina, hormonas tiroideas, quinolonas.
- Los fármacos que ocasionan el descenso de niveles plasmáticos de teofilina son: inductores de la CYP1A2, aminoglucetina, fenobarbital, pentobarbital, carbamazepina, loperamida (disminuye la absorción), lansoprazol, omeprazol y rifampicina.
- Propanolol reduce el aclaramiento de teofilina.
- Se han registrado casos de taquicardia, al administrarse junto con dobutamina y epinefrina.
- Furosemida puede causar hipokalemia al administrarse en conjunto.
- Vacuna antigripal: En algunos casos se ha observado el aumento en niveles de teofilina al aplicarse la vacuna conjuntamente a la administración del fármaco.
- Alimentos: Existe interacción negativa con alimentos proteicos disminuyendo su vida media, contrastando con los alimentos altos en carbohidratos que aumentan su vida media.

1.3.1.1.8 PRECAUCIONES.

Se han observado efectos teratogénicos en estudios con animales. La teofilina cruza la placenta y los efectos adversos son observados en el recién nacido. Generalmente es seguro su uso en el embarazo, sin embargo, los efectos adversos pueden aumentar y la eficacia probablemente disminuirá. Las recomendaciones del uso de teofilina en el embarazo a madres con asma son similares al uso en adultos no gestantes.²⁰



La concentración de este fármaco en la leche materna es similar a la concentración en el suero de la madre, observándose irritabilidad en el infante, no es probable llegar a un efecto adverso serio en el niño a menos que la concentración sanguínea de la madre llegue a concentraciones tóxicas. La concentración tóxica de teofilina es mayor a 20 µg/mL.²⁰

1.4 FORMAS FARMACÉUTICAS.

Una forma farmacéutica es la disposición física resultante de un proceso tecnológico, ya que confiere a un fármaco y sus excipientes las características adecuadas para formar un medicamento que garantice su fácil administración, eficacia terapéutica y adecuada dosificación, en pocas palabras es la presentación de un fármaco para su administración fácil y eficaz.^{13,19}

1.4.1 FORMAS FARMACÉUTICAS EN PEDIATRÍA.

Como se ha mencionado, muchos de los medicamentos administrados a niños, son aprobados solo en adultos (poniendo en riesgo la seguridad del niño), en algunos casos estos presentan formas de dosificación sólidas y para proporcionar el tratamiento, el medicamento es sometido a trituración y/o solubilización en medio acuoso.^{3,13}

La necesidad de desarrollar medicamentos exclusivos para niños radica en la mejora de la eficacia, seguridad y apego al tratamiento por parte de los cuidadores. Un paciente pediátrico necesita de la ayuda del cuidador, por ende, al formular un medicamento se tiene que tomar en cuenta la condición del paciente, las dosis comunes y la factibilidad a la hora de administrar, debido a que en la mayoría de los casos, el paciente pediátrico abandona el tratamiento por la dificultad que presenta el cuidador al administrar y/o al ajustar la dosis del medicamento, cayendo en errores de medicación.^{3,13}



1.4.2 FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES SÓLIDAS.

Este tipo de formas tienen un uso limitado en pediatría, debido a que la mayoría de los niños no pueden deglutirlas adecuadamente, si bien, en algunos casos se ha observado que existen niños que degluten comprimidos fácilmente, no todos, ni en todas las edades pediátricas caen en esta excepción. Los sólidos más utilizados en pediatría son: polvos para reconstituir, cápsulas de gelatina dura y tabletas de liberación inmediata que se fraccionan y solubilizan en pequeñas cantidades de vehículo para ajustar y facilitar la dosificación, así como: gomas, comprimidos masticables y efervescentes.¹³

Entre las razones por las cuales las formas farmacéuticas sólidas vía oral en el área pediátrica no son recomendables, es debida a que niños menores de 6 meses no son capaces de ingerir sólidos. Por ello, la mezcla de ciertos alimentos con los triturados de tabletas o polvos de cápsulas no es una idea recomendable. Del mismo, niños de entre 6 y 8 años difícilmente degluten una cápsula o una tableta. En cambio las formulaciones líquidas de administración oral facilita este proceso para niños menores de 8 años.¹⁰

1.4.3 FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS.

En pediatría es preferible el uso de líquidos por su fácil administración, suelen dosificarse en volúmenes de 5 mL o submúltiplos de 5 mL. Sin embargo, al ser multidosis tienden a contaminarse fácilmente, además de que el acondicionamiento es voluminoso para su transportación. En el área pediátrica las formas líquidas más utilizadas son: jarabes, suspensiones, emulsiones y elixires.¹³ En la tabla 1.7, se encuentran las definiciones de las presentaciones líquidas orales comúnmente utilizadas en pediatría.



Forma farmacéutica	Características
Jarabes	Solución acuosa de consistencia viscosa, con alta concentración de carbohidratos tales como: sacarosa, sorbitol, dextrosa, entre otros; en la que se encuentra disuelto él ó los fármacos y aditivos.
Suspensiones	Preparado líquido, claro y homogéneo, obtenido por disolución de él ó los fármacos y aditivos en agua u otro disolvente, y que se utiliza externa o internamente.
Emulsiones	Sistema heterogéneo, generalmente constituido de dos líquidos no miscibles entre sí; en el que la fase dispersa está compuesto de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. Él ó los fármacos y aditivos pueden estar en cualquiera de las fases.
Elixires	Solución hidroalcohólica, que contiene el o los fármacos y aditivos; contiene generalmente sustancias saborizantes, así como aromatizantes, cuyo contenido de alcohol puede ser del 5 por ciento al 18 por ciento.

Tabla 1.7. Ejemplo de formas orales mas utilizadas en pediatría, definición de acuerdo a la FEUM 10 edición.

1.4.3.1 SOLUCIONES.

Una solución puede definirse como una mezcla de dos o más componentes que forman una sola fase molecularmente homogénea. Se denomina disolvente al componente que determina la fase de la solución y normalmente constituye la mayor parte del sistema. Los demás componentes reciben el nombre de solutos y se dispersan en forma de moléculas.²²



1.4.3.1.1 VENTAJAS.

Las formas posológicas líquidas son más fáciles de ingerir que los sólidos, suelen ser particularmente más aceptables para el uso en pediatría y geriatría. En el caso de una solución es un sistema homogéneo, el fármaco se encuentra uniformemente distribuido, por todo el preparado (uniformidad de dosis). Para esta forma farmacéutica, la irritación gastrointestinal se ve reducida debido a la dilución inmediata en el contenido gástrico.²²

En cuanto a la biodisponibilidad el fármaco debe encontrarse en solución antes de que se pueda adsorber. Para esta forma farmacéutica, el fármaco está inmediatamente disponible para su absorción y la respuesta terapéutica es más rápida que si se usará la forma posológica sólida, que primero debe desintegrarse para que el fármaco pueda disolverse.²²

1.4.3.1.2 DESVENTAJAS.

Los líquidos ocupan un gran volumen, son incómodos de transportar y almacenar, el producto se pierde de forma inmediata e irreparable si se rompe el envase. Además, la estabilidad de los componentes en una solución es menor que en una formulación sólida, en particular si son sensibles a la hidrólisis. Las soluciones proporcionan también un medio adecuado para el crecimiento de microorganismos, por lo tanto, pueden requerir la incorporación de un conservador.²²

La mayoría de los preparados líquidos están diseñados de forma que la dosis habitual del fármaco se encuentre en 5mL del producto o en múltiplos de 5, sin embargo, existen dosificadores con capacidad de medir fracciones menores a un mililitro. La posología exacta depende de la capacidad que tenga el paciente para usar una cucharilla de 5mL o un cuentagotas volumétrico (gotero). Cabe señalar que, el sabor de un fármaco, que habitualmente es desagradable, es siempre pronunciado cuando se encuentra en solución.²²



1.4.3.1.3 COMPONENTES DE UNA FORMULACIÓN EN SOLUCIÓN.

Los principales componentes para formular una solución son:

DISOLVENTE: El agua es el disolvente más utilizado como vehículo para productos farmacéuticos, debido a su compatibilidad fisiológica y a la ausencia de toxicidad. Debido a su constante dieléctrica alta, garantiza la disolución de una amplia variedad de compuestos ionizables. En algunos casos esto puede ser una desventaja, por la falta de selectividad, solubilizando sustancias no deseadas, como sales inorgánicas e impurezas orgánicas.²³

En ocasiones se reemplaza el agua por otro disolvente o mezcla de ellos con agua, esto sucede en fármacos que no son solubles en agua y su administración deba realizarse como solución. En otras ocasiones, el fármaco es soluble en el agua, pero ésta produce su descomposición, directa o catalítica.²³ Ejemplo de estos disolventes no acuosos son: etanol, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. El uso de etanol en medicamentos pediátricos está limitado debido a que puede producir intoxicación aguda o bien el uso rutinario puede contraer implicaciones hepáticas importantes, así mismo, una reacción adversa generada por etanol es la neurotoxicidad. Propilenglicol en niños menores de cuatro años tiende a acumularse, debido a que su ruta metabólica se encuentra limitada, produciendo una depresión en el sistema nervioso central.¹³

ANTIOXIDANTES: Son sustancias que se adicionan a sistemas sensibles a la oxidación. Estos elementos retardan la oxidación pero no la evitan (inhibidores). Actúan al ceder electrones y átomos de hidrógeno, los cuales pueden ser tomados por radicales libres impidiendo o rompiendo la reacción en cadena. Como ejemplos de antioxidantes para medios acuosos están: ácido ascórbico,



butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), bisulfito de sodio, ácido cítrico, también hay antioxidantes para medios no acuosos.²⁴

CONSERVADORES: Son utilizados con el fin de impedir el crecimiento de microorganismos en la formulación y evitar cambios químicos indeseados. La actividad de un conservador depende de su actividad biológica intrínseca y de su disponibilidad en fase acuosa. Un dato importante al adicionar un conservador es el crecimiento bacteriano, de acuerdo con el valor de pH, ya que se sabe que las bacterias prefieren pH de 6-7 y los hongos un pH de 5-6, sin embargo, se ha probado que el pH no es el mayor responsable de la acción antimicrobiana sino la actividad intrínseca del conservador.^{22,23}

Entre los conservadores mayormente utilizados están los parabenos, ácido sórbico y/o sorbato de potasio, benzoato de sodio y/o ácido benzoico (límite máximo permitido 0.1%), glicerina estando al 0.1%. El alcohol bencilico/ benzoato de sodio no es recomendado en formulaciones para niños, debido a que existe una inmadurez de la conjugación con glicina, donde la acumulación podría ser grave, su toxicidad va de acidosis metabólica a neurotoxicidad. En el caso de los parabenos, la Food and Drug Administration (FDA) declara la presencia de alergias.^{13, 25, 26}

EDULCORANTES: Son utilizados para proporcionar el sabor dulce, son de origen natural o artificial como algunos procesados de compuestos del azúcar. La sacarosa es un disacárido de glucosa y fructosa, es ampliamente utilizado como edulcorante, sin embargo, debe evitarse en pacientes diabéticos. Se prefiere que las preparaciones pediátricas estén libres de azúcares y evitar aquellas con capacidad cariogénicas. La fructosa debe evitarse en pacientes con diabetes o con intolerancia a la fructosa. Cuando son administradas por vía oral, en dosis altas, puede ocasionar efectos laxantes. En cuanto a manitol y sorbitol son



monosacáridos que se absorben fácilmente en el intestino, su uso es seguro en el caso de diabetes, sin embargo, fructosa es un metabolito de sorbitol, por tanto se debe tener precaución encuancto a la tolerancia de frutosa.^{13, 22}

Entre los edulcorantes naturales, se encuentra Stevia, actualmente resulta ser un sustituto de azúcar con amplio uso en alimentos, en el área farmacéutica su uso comienza a ser visto, debido a que las agencias regulatorias han confirmado que es segura, FDA emitiò un GRAS (Generally Recognized as Safe) aclarando que las pruebas no habían emitido resultados negativos en su uso. Stevia es un edulcorante no calórico a base de plantas (*Stevia rebaudiana Bertonl*), compuesto por glicosidos de steviol, que incluyen a rebaudiosidos A y B, los principales componentes causantes del poder endulcorante.²⁷

SABORIZANTES Y AROMATIZANTES: Son utilizados para mejorar el sabor del medicamento, sin embargo, en el uso de estos se recomienda conocer su identidad química, pureza, estructura, toxicidad y biotransfromación. El uso de saborizantes, permite una ventaja añadida particularmente en el área pediátrica garantizando la aceptabilidad del paciente. Generalmente el uso adecuado de los saborizantes logra enmascarar de mejor manera el sabor desagradable, comunmente se usan: cereza, anís, chocolate, menta para sabores amargos; vainilla para sabores salados o dulces; cítricos para sabores ácidos. Los aromatizantes pueden ser de origen natural o sintético, se comercializan como extractos concentrados (aromatizantes naturales), polvos (aromatizantes sintéticos) y soluciones alcohólicas o acuosas (ambos casos).²²

COLORANTES: El color generalmente va asociado al sabor que presente el medicamento mejorando el atractivo del producto y su identificación en el mercado. Sin embargo, se debe verificar que los tipos de colores usados sean aceptados por el país correspondiente.²²



1.5 DESARROLLO FARMACÉUTICO.

El desarrollo farmacéutico se puede definir como un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, tecnología, arte y ética farmacéutica, cuyo objetivo es el de obtener el mejor aprovechamiento de un medicamento en cuanto a calidad y retribución económica.²⁸

Cada medicamento debe cumplir con ciertos estándares y procedimientos que aseguren la calidad del producto, llamando calidad a la suma de los factores que contribuyen directa o indirectamente a la eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad del producto final. Definiéndose como el grado en que los atributos de un producto se ajustan al propósito para el que fue elaborado. Por otra parte, la elegancia de una presentación pretende conseguir la preferencia del consumidor y la diferenciación del producto.²⁸

El desarrollo farmacéutico comprende una serie de etapas que se interrelacionan, con la finalidad de tener una guía que ayude a optimizar el tiempo usado para la realización del proyecto.

1.5.1 DEFINICIÓN DEL PROYECTO.

Al definir el proyecto es necesario, identificar que se quiere lograr y hasta donde se quiere llegar. Si el proyecto satisface una necesidad, innovará o mejorará un producto, sin perder de vista los costos de la investigación y los materiales a disposición.²⁸

1.5.2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Al tener el tema definido y delimitado, y antes de iniciar con la experimentación es necesario realizar una investigación documental exhaustiva con respecto al principio activo a formular, el proceso y posible producto, los métodos de evaluación, el objetivo terapéutico y el mercado al que se dirige. Esta revisión no



debe limitarse a lo meramente escrito, puesto que una comunicación oportuna con colegas puede obtener información eficiente.²⁸

1.5.3 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

El conocer y entender de manera profunda (siempre que las información lo permita) las propiedades fisicoquímicas del principio activo a formular, no ayuda a saber la forma en que se podrá formular posteriormente el principio activo.²⁸

1.5.4 FORMULACIÓN.

El proceso de formulación puede ser meramente empírico a prueba y error, sin embargo, muchas dependencias optan por un método más estricto, usando diseños de experimentos, si bien, existen diversos modelos, en este trabajo se utilizará el modelo simplex lattice, el cual es comunmente socorrido en el área de formulación.

1.5.4.1 DISEÑO DE EXPERIMENTOS SIMPLEX LATTICE.

El diseño de experimentos se puede definir como una metodología con base estadística, que tiene como objetivo planear y analizar un experimento, aplicable en los estudios de simulación, con el fin de verificar la validez de una hipótesis establecida sobre un problema determinado, mediante la preparación de lotes de prueba.²⁹

El diseño que se utilizará para este desarrollo es el método de simplex lattice. Este diseño es utilizado en procesos donde se evalúan mezclas, es un modelo matemático de la superficie de respuestas de los experimentos. Fue introducido por Henry Scheffé en 1958. Para realizar modelos de mezclas multicomponentes se necesita de algunos experimentos, medir las características de calidad y posteriormente definir una ecuación polinomial que se ajuste a los resultados y además que puedan estomar la respuesta en toda la región Simplex.³⁰



1.5.5 OPTIMIZACIÓN.

Consisten en seleccionar los distintos excipientes que tendrá la fórmula final, su concentración y las etapas del proceso en que se adicionan para tener un proceso satisfactorio. En esta etapa se realizan lotes de tamaño regular en donde se varían los excipientes dentro de rangos estrechos, con la finalidad de mejorar ciertas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor número de variables que afectan al producto.²⁸

1.6 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

La estabilidad de un producto farmacéutico puede ser definida como: una medida de que el producto se mantiene dentro de los límites especificados, durante todo el período de almacenamiento y uso, y que mantiene las mismas propiedades y características que presenta en el momento de su embalaje. Las pruebas de estabilidad, evalúan el efecto de los factores ambientales sobre la calidad de una sustancia, medicamento o un producto formulado, sirviendo como predicción de su vida útil, con el fin de determinar las condiciones adecuadas de almacenamiento y colocar dichas instrucciones en el etiquetado.³¹ Además de evitar el reaccionar con los excipientes de la formulación, debe evitar que la formulación sea afectada por ácidos o álcalis.²⁸

En este trabajo no se llegará al escalamiento de la forma farmacéutica, ni a la validación de los métodos analíticos y del proceso. Se limitará a pruebas preliminares de estabilidad en las cuales se tendrá una visión global del comportamiento de la formulación y su estabilidad expuestos a estrés mediante ciclos térmicos.



1.6.1 PRUEBAS DE CICLADO

Son pruebas preliminares de estabilidad, se somete a la formulación a un estrés térmico, nos permiten conocer el comportamiento de la forma farmacéutica y sus componentes, mediante el cambio de temperaturas altas a temperaturas bajas. No es un método rutinario de estabilidad para productos comercializados, sin embargo, se trata de simular las posibles condiciones del almacenamiento. El período de ciclo es de 24 horas, las temperaturas mínimas y máximas son elegidas considerando las condiciones de almacenaje y la posible degradación físicoquímica del producto, se recomienda que la prueba conste de 20 ciclos.³¹

Sí se requiere saber la fecha de caducidad de un medicamento o la vida de anaquel de este, es necesario realizar las pruebas de estabilidad conforme a la Norma Oficial Mexicana, NOM-073-SSA1-2005 “Estabilidad de fármacos y medicamentos”.^{31,32}



CÁPITULO 2.

METODOLOGÍA

2 METODOLOGÍA.

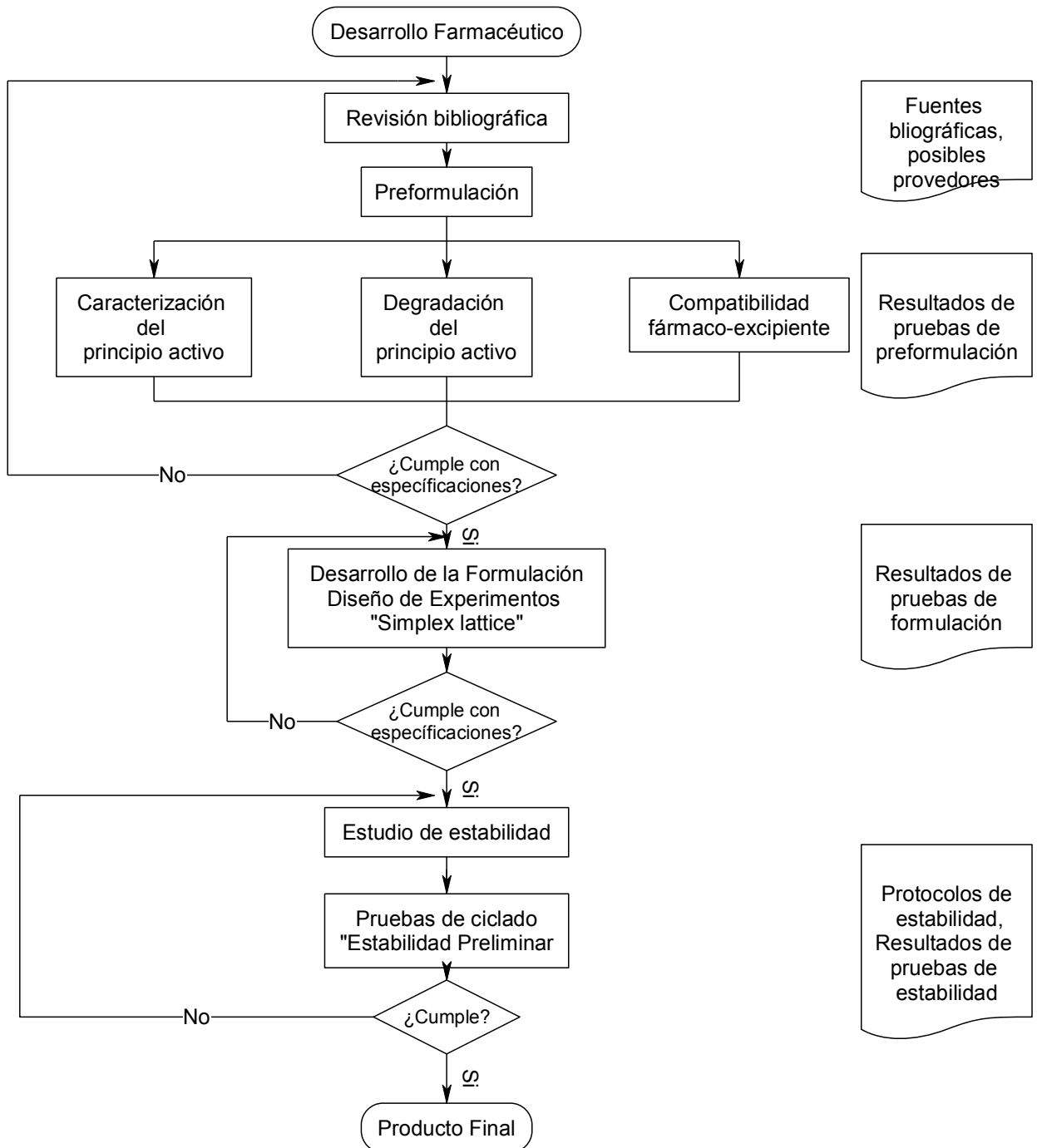


Imagen 2.1. Esquema de metodología para el desarrollo farmacéutico.



Se llevó a cabo el desarrollo de una formulación en solución oral pediátrica de teofilina, con concentración de 1mg/mL y 2 mg/mL.

La metodología seguida para el desarrollo de la formulación, se resume en el esquema anterior, (Imagen 2.1). Esta metodología consta de cinco etapas:

1. Evaluación de la necesidad del desarrollo de formulaciones pediátricas con teofilina.
2. Revisión bibliográfica.
3. Estudios de preformulación.
4. Estudios de formulación.
5. Estudios de estabilidad preliminar.

2.1 IDENTIFICACIÓN DE LA NECESIDAD DEL DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO.

Para establecer la necesidad del desarrollo de formulaciones pediátricas, se llevó a cabo un estudio de utilización de medicamentos en un Hospital Privado de Tercer Nivel de Atención. Para la cual, se realizó un análisis retrospectivo de los registros con los datos de la preparación de dosis unitarias para pacientes pediátricos, que se lleva a cabo en el servicio de Farmacia Hospitalaria. Cabe señalar, que estas dosis son preparadas a partir de las presentaciones para adultos disponibles en el mercado. El trabajo consistió en elaborar una base de datos en Microsoft Excel 2007, para determinar la frecuencia en la prescripción de fármacos y las dosis comúnmente administradas a los pacientes pediátricos.

Se analizó la base de datos de Microsoft Excel 2007 y se presentaron los datos en tablas y gráficas, con el fin de identificar que medicamentos presentaban mayor uso, justificando la necesidad del desarrollo de una nueva forma farmacéutica con teofilina para el área pediátrica.



2.1.1 ELECCIÓN DE DOSIS PARA LA FORMULACIÓN.

La elección de la concentración adecuada para la fórmula final, fue determinada mediante un análisis de las dosis unitarias de teofilina prescritas a los pacientes pediátricos en un Hospital de Tercer Nivel de Atención. De la base de datos de Microsoft Excel 2007, se generó la tabla y la gráfica con la frecuencia, de las dosis prescritas. Con base en estos resultados, se decidió realizar una solución con una concentración de 1mg/mL y otra de 2mg/mL, cubriendo así, un amplio rango de dosis para poder ser administradas a esta población.

2.2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Se revisó la literatura, para obtener información referente a las características físicoquímicas y la aplicación farmacológica del principio activo. En este caso, se tomó en cuenta la información sobre la estabilidad del fármaco²¹, incompatibilidades con excipientes; así como información de la seguridad en el uso de los excipientes en la población pediátrica y los efectos nocivos de su administración.

La revisión bibliográfica se realizó durante todo el desarrollo, con el fin de obtener la información necesaria y correcta relacionada con el fármaco, excipientes y el proceso de elaboración de la solución oral.

2.3 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

Estos estudios dieron la pauta inicial para el proceso de desarrollo, caracterizando al fármaco y evaluando la calidad del mismo, de tal modo que se obtuvo información sobre la factibilidad del desarrollo del producto.



2.3.1 CARÁCTERÍSTICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO.

2.3.1.1 DESCRIPCIÓN.

La prueba de descripción del principio activo se llevó a cabo con el propósito de corroborar que la caracterización física del fármaco corresponde con las especificaciones establecidas en la literatura, tales como: tamaño de partícula y propiedades organolépticas del fármaco, las cuales son tomadas en cuenta para la etapa de formulación. Idealmente se esperara tener un fármaco de sabor agradable o bien sin sabor, debido a que esta propiedad en solución es más perceptible, pero para muchos principios activos es necesaria la adición de excipientes que enmascaren el sabor desagradable. Por otro lado, se sabe que un tamaño de partícula pequeño (polvos finos), tiene una mayor superficie de contacto, aumenta la solubilidad del fármaco.

2.3.1.2 APARIENCIA.

Esta prueba se realizó con el fin de observar las características físicas y organolépticas del fármaco, las cuales fueron consideradas durante el proceso de formulación.

Se colocó una muestra de 0.06g de teofilina en un vidrio de reloj, en el cual se observarán las características físicas del principio activo: apariencia y color. Dichos resultados fueron comparados con lo descrito en la monografía de la teofilina anhidra como materia prima. De igual modo, se tomó en cuenta el sabor de teofilina, dato no especificado en FEUM 10ª Edición (Tabla 2.1)

Característica	Especificación
Apariencia	Polvo cristalino
Color	Blanco

Tabla 2.1. Especificaciones de acuerdo a FEUM 10ª Edición para la descripción de la apariencia de teofilina anhidra como materia prima.



2.3.1.3 TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Se realizó esta prueba con la finalidad de conocer el tamaño y distribución de las partículas presentes en la materia prima se uso como referencia la metodología de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 10^a Edición), MGA 0861 “Tamaño de partículas sólidas por tamizado”.

Se verificó el orden y la limpieza del cubículo de trabajo y se registró la información en los documentos correspondientes. Antes de realizar la prueba, se revisó que los tamices se encontraban limpios y secos. Se aseguró el adecuado funcionamiento del equipo a emplear, una tamizadora “Tyler Rotap”.

Se verificó el orden y la limpieza del cubículo de pesadas y se registró la información en los documentos correspondientes. Se pesó cada una de las mallas, incluyendo la base. Estos pesos se registraron en la bitácora correspondiente (Ver Tabla 2.2). Se colocaron en el equipo las mallas en orden descendente de acuerdo a su número: base, 325, 200, 100, 80, 60, 40 y tapa.

Letra guía	Número de malla	Abertura (nm)	Peso de los tamices vacíos (g)
C	40	634.5	402.2
D	60	298	388.9
E	80	213	340.6
E'	100	162.5	351.3
G	200	74	293.3
	325	44	351.5
	Base	44	582.7

Tabla 2.2. Abertura y masa de las malla utilizadas en la determinación de tamaño de partícula, mediante el método de tamizado.

Posteriormente se pesó una muestra de 5 gramos del principio activo por triplicado. Se colocó la muestra en el tamiz con número de malla 40, se tapó y se aseguró la torre de malla en el Rotap.



Se encendió el equipo, se dejó operando durante 5 minutos a una amplitud de 50. Se apagó el equipo y se retiró la torre de malla. Nuevamente se pesaron las mallas y se determinó la cantidad de muestra retenida (Mr), registrándose los resultados en la bitácora correspondiente.

$$\text{Cantidad retenida } (Mr) = \text{Peso de malla con muestra}_{(g)} - \text{Peso de malla sin muestra}_{(g)}$$

Ecuación 2.1. Estimación de la cantidad de fármaco retenido.

Se recuperó el principio activo y se limpiaron las mallas con una brocha. Dicho proceso se repitió con las dos muestras restantes.

Los resultados obtenidos se expresaron como porcentaje (%) de peso del principio activo retenido por cada malla y se graficó el valor promedio de los resultados de la siguiente manera: $X = \text{No. de malla}$, $Y = \%$ retenido de polvo.

$$\% \text{ polvo retenido} = \left(\frac{\text{Cantidad retenida de polvo}}{\text{Cantidad total de polvo}} \right) * 100$$

Ecuación 2.2. Ecuación para la estimación del porcentaje retenido.

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

Tabla 2.3. Clasificación de los sólido por su tamaño de partícula, de acuerdo a la FEUM 10^{ma} edición.



2.3.2 IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de identificación se llevaron a cabo con el propósito de demostrar que la muestra del fármaco posee las características de calidad esperada.

2.3.2.1 TEMPERATURA DE FUSIÓN/PUNTO DE FUSIÓN.

En esta prueba se utilizó como instrumento un equipo Fisher- Johns, el cual determina el punto de fusión mediante la elevación de la temperatura. Esta prueba se realizó utilizando una muestra del principio activo (teofilina Alpha) y como referencia una muestra de teofilina Sigma Aldrich.

Se colocó la muestra en un portaobjetos redondo, montado en la platina de calentamiento.

Se aseguró que el termómetro estuviera en correcta posición. Se encendió el equipo, se prendió la lámpara y se enfocó la muestra con la ayuda de una lente. Al observar la primera fundición del sólido se registró la primera temperatura, siguiendo hasta la fundición del último cristal como segunda temperatura del intervalo.

Los datos obtenidos se compararán con los datos descritos en la monografía para teofilina anhidra de la FEUM 10^a edición (ver Tabla 2.4). Cabe mencionar que este método sirvió para la identificación del principio activo y la posible presencia de impurezas, ya que cuando el punto de fusión se abate es por la presencia de contaminantes alargando el intervalo a más de 4°C aceptados entre la primera y segunda temperatura.

Letra de identificación	Compuesto	Punto de fusión teórico
A	Teofilina Anhidra	273-274°C FEUM 10 Ed.
B	Teofilina Sigma Aldrich	271-273°C Sigma Aldrich

Tabla 2.4. Datos de punto de fusión teóricos para teofilina, en la prueba de temperatura de fusión.



Imagen 2.2. Instrumento de medición. Fisher-Johns y el acomodo de las muestras en el plato de calentamiento.

2.3.2.2 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF).

Se realizó de acuerdo a los Métodos Generales de Análisis de FEUM 10^a Edición, MGA 0241 “Cromatografía”, como método para la identificación, pureza y estabilidad de la teofilina, tanto pura como en la formulación propuesta.

En la prueba de identificación y pureza, se solubilizaron 0.002g de las muestras de teofilina anhidra (principio activo y teofilina Sigma Aldrich) en 5 mL de metanol. Estas muestras se colocaron en una placa de silicagel 60 de 20 por 10 cm, usando un capilar.

A fin de encontrar el medio de elución adecuado, se realizaron pruebas de 4 medios de elución diferentes: Hexano: Acetato de Etilo (1:4); Hexano: Acetato de Etilo (1:6); Medio de elución de British Pharmacopoeia (BP), 2012³³: 7 partes de acetonitrilo con 93 partes de una mezcla que contenga acetato de sodio (1.36g/L) y ácido acético glacial (5 mL/L) y medio modificado de BP 2012: 20 partes de acetonitrilo con 80 partes de una mezcla que contenga acetato de sodio (1.36g/L) y ácido acético glacial (5 mL/L), este último presentó manchas más separadas, aunque aún la fase es polar, por tanto, las manchas tienden a observarse casi al final de la elución.

Se preparó el medio de elución mediante una modificación del método de la Farmacopea Británica, debido a que con el método original la polaridad hizo que el



compuesto eluyera igual que el frente de elución y con el método de la FEUM 10^a Edición, no se obtenían resultados claros con respecto a la elución.

Se colocaron 50 mL del medio de elución en una cámara de vidrio, posteriormente se colocó la placa y se tapó, dejando eluir la placa hasta el final de esta, con el propósito de separar todos los componentes que tuviese esa muestra cromatográfica, si hubiera más de uno.

Se reveló la muestra utilizando luz UV y se marcaron los compuestos presentes, midiendo el frente de elución y la distancia que recorrió cada muestra, obteniendo el R_f (relación de frentes), así como la existencia de otra mancha que implicaría impurezas para el principio activo o degradaciones.

Esta misma metodología se utilizó para las pruebas de: estabilidad en medios estresantes, compatibilidad de excipientes y pruebas de ciclado con el fin de observar la estabilidad de teofilina frente a distintos medios, observado cuales son las condiciones ideales para que la teofilina sea formulada y acondicionada (tabla 2.5).

Medios estresantes	Compatibilidad de excipientes	Pruebas de ciclado
Se llevó a cabo mediante soluciones de toefilina anhidra en medios: ácidos (HCl 5N), básicos (NaOH 5N), peróxidos, agua y metanol (como blanco), en condiciones de luz y ausencia de luz.	Se realizó mediante una solución de toefilina con agua que contenía un exceso de excipiente.	Se realizó con el producto final, posterior a someterse a condiciones de estrés (cambios bruscos de temperaturas 5°C y 40°C)
Con la finalidad de establecer las condiciones de almacenamiento, acondicionamiento y formulación.	Con el objetivo de descartar los excipientes que puedan generar una degradación o interacción no adecuada en la formulación.	Con la finalidad de evaluar la estabilidad de forma preliminar de producto final o formulación seleccionada.

Tabla 2.5. Descripción de las pruebas en las que se usó cromatografía en capa fina.



La separación en CCF ocurre cuando uno de los componentes es retenido en mayor o menor grado por la fase estacionaria en comparación a los otros componentes de la mezcla. El movimiento de cada sustancia en un determinado sistema de elución es característico y es definido como R_f (relación de frentes); además representa la distancia recorrida por el compuesto, con relación a la distancia recorrida por la fase móvil, por lo que sus valores siempre oscilan entre 0-1 (ver ecuación 2.3).

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por un compuesto desde el origen}}{\text{Distancia recorrida por el frente de la fase móvil}}$$

Ecuación 2.3. Ecuación para el cálculo de la relación de frentes (R_f).

Cabe mencionar que, para que un compuesto corresponda con otro, éstos al final de la elución debe presentar un R_f similar, además de una mancha circular que correspondan en tamaño y concentración (color), sin alargamientos, ni presencia de otras manchas en la placa.

2.3.2.3 MÉTODO ESPECTROSCOPICO (UV). BARRIDO DE ABSORCIÓN 200-400 nm.

Se realizó un barrido en el espectro de absorción del compuesto (representación gráfica de la absorbancia contra la longitud de onda) siguiendo lo decrito en la FEUM 10^a edición (MGA 0361 “Espectrofotometría visible y ultravioleta”), como otra prueba de identificación del principio activo.

Primeramente se elaboró una solución de teofilina anhidra (Alpharma) como muestra a identificar, en dos medios ácidos (HCl 0.1M y $C_6H_8O_7$ 0.1M) y otra solución en agua, colocando 0.002g de teofilina anhidra en un matraz volumético de 25 mL, llevando al aforo con el disolvente, se leyó la absorbancia en un espectrofotometro, mediante un barrido de 200 a 400 nm.

Este resultado se comparó con el de la literatura que especifica un máximo de absorción en medio ácido a 270nm.

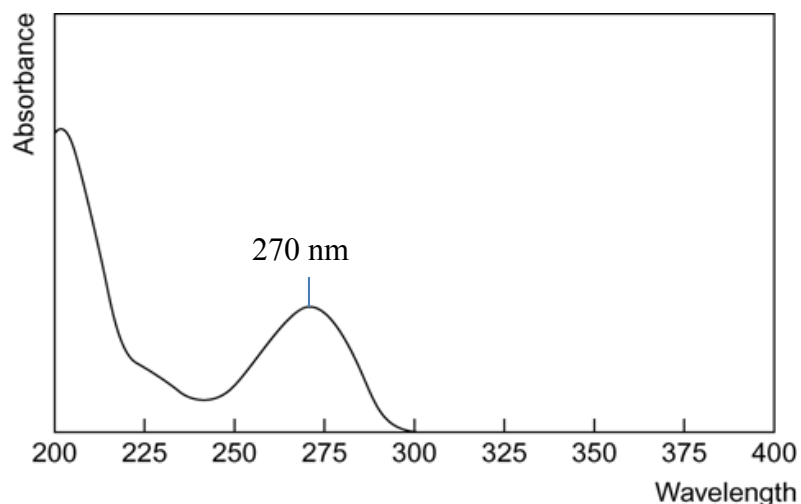


Imagen 2.3. Espectro de absorción teórico de teofilina, Clarke's Analysis of Drug and Poisons.¹⁹

2.3.3 ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD

Se realizó la prueba de solubilidad siguiendo la especificación de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 10^a Edición, "Generalidades y Monografía de teofilina anhidra". Como prueba de identificación y pruebas de solubilidad mediante cosolvencia para la formulación.

Términos	Partes de disolvente en volúmen requeridas para 1 parte de soluto.
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Poco soluble	De 31 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 101 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1001 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes

Tabla 2.6. Términos de solubilidad, respecto a la FEUM 10^a edición.



Se pesó entre 0.005g y 0.05g del fármaco, dependiendo del tipo de solubilidad a evaluar (fácilmente soluble, poco soluble, soluble y ligeramente soluble), con el fin de utilizar entre 0.5 y 5mL de cada solución como lo especifica la FEUM 10ª edición (Tabla 2.6). Se agitó vigorosamente con vortéx 2 por 30 segundos a intervalos de 5 minutos, por 30 minutos a temperatura de 27°C.

La teofilina es un fármaco de clase biofarmacéutica II, el cual es señalado como permeable pero poco soluble en agua. Con el fin de ayudarnos en la etapa de formulación se realizó la prueba de solubilidad en diferentes disolventes, usándose como referencia el valor de fácilmente soluble, por lo tanto se adicionó 0.5 mL de cada solución para 0.5 mg de teofilina anhidra: Los disolventes utilizados fueron: Glicerina, Kollidon CL-M (10%), Cremophor (10%), Tween 20 (10%). Se utilizó la menor cantidad de ellos para aminorar la generación de desechos y ahorrar materia prima.

Posteriormente, se realizaron los experimentos de solubilidad de forma aleatorizada, en el cual se adicionó el disolvente a 10mg de teofilina hasta la completa disolución. Para llevarlos a cabo se empleó: Solubilizante 1, solubilizante 2, Propilenglicol, Tween 80, Cremophor A25 y RH-40 (7%), posteriormente se realizaron mezclas de Tween 80 (2%) y glicerina (10%); Solubilizante 1 (5%) y glicerina (10%). Las muestras se mezclaron a una temperatura de 29 °C, con agitación vigorosa en vortéx 2 durante 5 min, entre cada adición de un mililitro de disolvente.

2.3.4 ELECCIÓN DE EXCIPIENTE

Mediante la revisión bibliográfica se descartó el uso de ciertos componentes de la formulación, ya que propiciaban la degradación de la teofilina. Se seleccionaron aquellos que parecían inocuos en contacto con el principio activo, además se revisó su uso en pediatría y las características de sabor agradable, principalmente



para los cosolventes usados. Los excipientes elegidos se usaron posteriormente para el desarrollo de la formulación aplicando el diseño de experimentos Simplex Lattice.

2.3.5 COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES

Con el fin de aminorar el uso de excipiente, se revisó la literatura, en donde se señala que ciertos excipientes no deben ser usados para las formulaciones en solución oral de teofilina, en algunos casos antagonizan el efecto terapéutico del fármaco, presentaban reacción entre el fármaco y el excipiente o bien, está contraindicado el uso en la población pediátrica.

Aquellos que no reportaban uso restringido o interacciones con teofilina, se probaron para verificar su posible uso en la formulación pediátrica, mediante pruebas de compatibilidad. Para ello, se pesaron muestras de 0.01g de teofilina anhidra, dichas muestras se solubilizaron de manera independiente con 10mL de agua, adicionando un exceso de excipiente, tales como: conservador, antioxidante, edulcorante, solubilizantes, saborizante (ver tabla 2.7).

Prueba	Teofilina (g)	Excipiente	Cantidad agregada de excipiente	
			cantidad	(p/v)%
1	0.0108	Conservador	0.01g	0.1
2	0.0105	Antioxidante	0.0487g	0.5
3	0.0105	Solubilizante 1	1.0 mL	10
4	0.0109	Solubilizante 2	0.0483 g	0.5
5	0.0114	Glicerina	1.0 mL	10
6	0.0112	Saborizante	0.05 mL	0.5
7	0.0109	Endulcorante "Stevia"	0.01g	0.1

Tabla 2.7. Mezclas del fármaco con excipiente señalando su concentración para la prueba de compatibilidad.

Estas muestras se conservaron a temperatura ambiente en frasco ámbar bien cerrado por una semana y para la identificación de los cambios se utilizó



cromatografía en capa fina, estas se plaquearon al inicio (día 0) y posterior a una semana de reacción. Dichas placas se eluyeron en un medio modificado con respecto a la Farmacopea Británica 2012. Aquellos excipientes que no propiciaron una degradación del fármaco se utilizaron para el desarrollo de la formulación final.

2.3.6 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Con el fin de tener un antecedente de la degradación de teofilina, se realizaron pruebas donde se hizo reaccionar a teofilina con agentes estresantes como: ácido (HCl 5N), base (NaOH 5N), peróxido (agua oxigenada), agua, metanol (cono blanco) en condiciones de luz y ausencia de luz. Se pesaron 0.02g de teofilina, la muestra se solubilizó de manera independiente en 5mL de cada uno de los medios (ver tabla 2.8). Se plaqueo en cromatoplasca de sílice el día de la elaboración de las soluciones y una semana después. Estas se eluyeron con el eluyente modificado de la Farmacopea Británica.

Requerimientos de luz	Medio (concentración)	Teofilina (g)
Presencia de luz	Ácido (HCl 5N)	0.0203
	Base (NaOH 5N)	0.0206
	Peróxido (H ₂ O ₂)	0.0217
	Agua (H ₂ O)	0.0198
	Metanol (MeOH)	0.0225
Ausencia de luz	Ácido (HCl 5N)	0.0204
	Base (NaOH 5N)	0.0202
	Peróxido (H ₂ O ₂)	0.0209
	Agua (H ₂ O)	0.0208
	Metanol (MeOH)	0.0215

Tabla 2.8. Pruebas de estabilidad para teofilina en diferentes medios.



2.4 ESTUDIOS DE FORMULACIÓN

Estos estudios de formulación tienen la finalidad de obtener los excipientes y las concentraciones adecuadas para el nuevo medicamento, mediante el uso de diseño de experimentos Simplex Lattice. Del mismo modo, conseguir que la solución no precipite con la adición de excipientes y mantenga una solubilidad de 1mg/mL de la teofilina.

2.4.1 DISEÑO DE EXPERIMENTOS “SIMPLEX LATTICE”

El diseño utilizado para el desarrollo y análisis de la formulación fue Simplex Lattice.

El Diseño Tamiz es un arreglo que consta de una serie de puntos uniformemente distribuidos en un Simplex (región experimental). Con el Diseño de Experimentos (Modelo Simplex Lattice), se pretende determinar cuáles son las proporciones de los disolventes que constituyen la formulación y finalmente se podrá seleccionar la formulación óptima.

El procedimiento para el desarrollo de un experimento Simplex Lattice de Q componentes consta de los siguientes pasos:

1. Definir el número de componentes (q), es decir, las variables que se van a modificar en el experimento.
2. Definir el orden del modelo (m), eligiéndose generalmente el de mayor complejidad, con el propósito de encontrar una ecuación matemática que describa adecuadamente los resultados, como: lineal, cuadrático, cúbico especial y cúbico completo.
3. Definir el número de experimentos (n), de acuerdo al valor de m y q se eligen los experimentos mínimos para poder obtener el modelo adecuado.
4. Determinar las proporciones de las mezclas, (tabla 2.9).



5. Elaborar la tabla de experimentos, incluyendo puntos de prueba, (tabla 2.10).
6. Aleatorizar los experimentos.
7. Realizar todos los experimentos, midiendo por lo menos una respuesta por componente.
8. Calcular los coeficientes de la ecuación, mediante el uso de un paquete estadístico "Statistics 5.1".
9. Calcular la bondad de ajuste y seleccionar el modelo más adecuado, usando un paquete estadístico "Statistics 5.1".
10. Construir la superficie de respuesta, mediante un gráfico obtenido con un paquete estadístico "Statistics".

FORMULACIÓN:

Se aplicó el diseño Simplex Lattice para el desarrollo de la formulación oral pediátrica en solución, con las siguientes especificaciones: Cúbico Completo para 3 componentes ($q = 3$), realizando 10 experimentos ($n = 10$), donde el orden del modelo es 3 ($m = 3$).

Las proporciones en cada uno de los experimentos para los excipientes a modificar se describen en las tablas de experimentación del modelo Simplex.

Mezcla	X_1	X_2	X_3
1	1	0	0
2	0	1	0
3	0	0	1
4	1/2	1/2	0
5	1/2	0	1/2
6	0	1/2	1/2
7	1/3	1/3	1/3
8	2/3	1/6	1/6
9	1/6	2/3	1/6
10	1/6	1/6	2/3

Tabla 2.10. Proporciones utilizadas por el diseño de experimentos simplex lattice.



Excipiente	Proporción DEI	Proporción DEII	Proporción DEIII	Proporción DEIV
Solubilizante 1 (polietilenglicol)	40-56%	0-25%	0-25%	-----
Solubilizante 2	-----	-----	-----	0-0.15%
Glicerina	-----	-----	0-15%	0-0.5%
Antioxidante	0.3-0.5%	0.3-0.5%	0.4%	0.4%
Endulcorante	0-0.1%	0-0.1%	0-0.5%	0-0.1%
Conservador	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
Fármaco	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%

Tabla 2.9. Proporciones utilizadas para los excipientes de la solución farmacéutica en los cuatro diseños de experimentos realizados.

Se desarrollaron 4 diseños de experimentos en los cuales se modificaron las condiciones a medir y la cantidad final de los excipientes fueron modificadas por cantidad de reactivos a utilizar y sus residuos generados.

Para el diseño de experimentos I (DEI), se realizaron 10 experimentos de 50 mL cada uno, en los cuales se modificaron las concentraciones de solubilizante 1, edulcorante y antioxidante, manteniendo constante la concentración de teofilina (para mantener una proporción uno a uno, con respecto al principio activo y solubilizante 1) y concentración de conservador (debido a que se recomienda a esa concentración para su función adecuada) al 0.1%.

Para el diseño de experimentos II (DEII), se realizaron 10 experimentos de 30 mL cada uno, en los cuales se modificaron las concentraciones de solubilizante 1, edulcorante (Galen IQ) y antioxidante, manteniendo constante la concentración de teofilina (para mantener una proporción uno a uno, con respecto al principio activo y solubilizante 1) y concentración de conservador (debido a que se recomienda a esa concentración para su función adecuada) al 0.1%. Se decidió cambiar de edulcorante con el propósito de mejorar la palatabilidad y disminuir el sabor amargo de la solución.



Para el diseño de experimentos III (DEIII), se realizaron 10 experimentos de 30 mL cada uno, en los cuales se modificaron las concentraciones de solubilizante 1, edulcorante y glicerina, esta última con el fin de mejorar la solubilidad del antioxidante y la palatabilidad, manteniendo constante la concentración de teofilina (para mantener una proporción un a uno, con respecto al principio activo y solubilizante 1), concentración de antioxidante 0.4% y concentración de conservador al 0.1%, debido a que el antioxidante y conservador se recomiendan a esas concentraciones para su función adecuada.

Para el diseño de experimentos IV (DEIV), se realizaron 10 experimentos de 20 mL cada uno, en los cuales se modificaron las concentraciones del solubilizante 2, edulcorante y glicerina, esta última con el fin de mejorar la solubilidad del antioxidante y la palatabilidad. El solubilizante 1 (polietilenglicol) fue modificado debido a que éste intensificaba el sabor amargo de teofilina y era difícil de enmascararlo, por lo tanto se utilizó el solubilizante 2. Este diseño se llevó a cabo manteniendo constante la concentración de teofilina (para mantener una proporción uno a uno, con respecto al principio activo y solubilizante 2), la concentración de antioxidante 0.4% y la concentración de conservador al 0.1% (debido a que el antioxidante y el conservador se recomiendan a esas concentraciones para su función adecuada).

Cada formulación se agitó por 15 minutos en una parrilla de agitación magnética Corning PC-4200 a 800 RPM a temperatura ambiente 27°C. Como variables dependientes cualitativas preliminares se midieron: densidad usando un picnómetro brand de 25mL; palatabilidad usando a sujetos experimentales que probaron una pequeña cantidad de la solución y describieron su sabor; pH usando tiras reactivas y la presencia de partículas suspendidas mediante un método completamente visual.



Imagen 2.4. Parrilla de agitación magnética Corning PC-4200, trabajando a 800 RPM.

Cada solución fue observada posterior a su fabricación en el caso de que presentaran partículas suspendidas blancas o cristales, las soluciones no se filtraban, sin embargo, si éstas permanecían visualmente solubles, las soluciones se filtraban mediante el uso de un filtro Millex-GS (0.22 micrometros), cabe mencionar que este proceso sirvió como método de esterilización, por tanto, no se realizaron pruebas de la actividad del conservador. Las soluciones se guardaron a temperatura ambiente y se realizó una segunda medición de todas las variables después de los siete días, con el propósito de observar si existía algún cambio.



Imagen 2.5. Ejemplo de filtración con filtro Millex-GS (22 micrometros) de la solución oral pediátrica final.



Posterior a la medición de las variables, los resultados obtenidos fueron convertidos en proporciones y se colocaron en un paquete estadístico “Statistics 5.1”, se obtuvo el análisis estadístico y los valores de los coeficientes, para generar la correspondiente ecuación, así mismo, se obtuvieron las gráficas de superficies para cada variable medida. Mediante este análisis se buscó generar la ecuación que mejor describiera a los resultados y finalmente encontrar una propuesta de formulación y si es necesario mejorarla.

2.5 PRUEBAS DE ESTABILIDAD PRELIMINAR

Las pruebas de ciclado se realizaron con el objetivo de someter a la formulación a cambios de temperatura de 4°C a 40°C, en donde se trató de identificar algún cambio en la formulación.

La formulación final se acondicionó en el empaque primario elegido (frasco gotero de 15 mL), el producto final se colocó a 4°C por 24 horas, pasando a una temperatura de 40°C por 24 horas, este proceso se repitió durante quince días.



Imagen 2.6. Frasco gotero de 15 mL acondicionamiento primario para a formulación final.

Con el fin de observar si existe la presencia de compuestos de degradación se usó cromatografía en capa fina. En esta prueba se realizó el plaqueo de la formulación inicial (día 0), una semana después del ciclado y finalmente a los 15 días del



ciclado, las placas cromatograficas se eluyeron con el medio de elución modificado de la Farmacopea Británica 2012, por triplicado, con el fin de justificar que el método usado tiene validez para la detección cualitativa del principio activo y en la estabiidad de la solución, realizandose la estadistica pertinente (%CV).

Del mismo modo se midieron varieblas como pH, índice de refracción, densidad, partículas suspendidas y sabor, al inicio, a la semana y a los quince días del ciclado.

La prueba de densidad se basa en la relación de la masa de la sustancia y la masa de un volumen igual de agua a la misma temperatura. Se realizó pesando el picnómetro (BRAND 25 mL) vacío y seco en una balanza analítica (OHAUS), se registró el peso en gramos. Se retiró el tubo capilar y se llenó con la solución oral de teofilina (26 °C) hasta la mitad del esmerilado del picnómetro, se colocó el capilar esperando que la solución cayera por el extremo superior del tubo capilar, con una gasa se limpió el exceso de solución. Posteriormente se peso el picnómetro con la solución, se registró el peso. La densidad de las soluciones se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$Densidad = \frac{Peso_{muestra} (g)}{Volumen_{pesado} (mL)}$$

Ecuación 2.4. Ecuación para la obtención de la densidad de la solución oral de teofilina.



Imagen 2.7. Picnómetro BRAND de 25 mL, usado para obtener la densidad de la solución.



La prueba de índice de refracción consistió en el uso de un refractómetro ATAGO, JAPAN, No 42993. Se hizo colocando una pequeña gota de la muestra en la placa del instrumento, cuidando que no quedaran burbujas, se cerró la placa. Se observó a través del lente, mediante el tornillo macro y micrométrico se ajustó la línea que divide una sección clara de una oscura en el vértice que forma la equis del instrumento. Al hacer coincidir esto se observó la escala y se registró la lectura. Entre cada medición se limpiaba con alcohol y un algodón.



Imagen 2.8. Refractómetro ATAGO, JAPAN, No 42993, usado para la obtención del índice de refracción



CÁPITULO 3.

RESULTADOS

Y

ANÁLISIS



3 RESULTADOS Y ANÁLISIS.

3.1 IDENTIFICACIÓN DE LA NECESIDAD DEL DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO.

La recopilación de datos de dosificación en un Hospital de Tercer Nivel de Atención, transferidos a una hoja de cálculo Microsoft Excel 2007, cuya información fue validada previamente, sirvió para observar la frecuencia y dosis de los medicamentos administrados. La información corresponde a un periodo de Abril del 2002 a Noviembre del 2012. Se puede observar que a lo largo del periodo de estudio, los fármacos mayormente prescritos fueron: omeprazol (7410 dosis), furosemida (6288 dosis), teofilina (5807 dosis), espironolactona (5555 dosis), sildenafil (3825 dosis), hidroclorotiazida (3347 dosis), cafeína (2695 dosis), ácido fólico (2451 dosis), captopril (2164 dosis), oseltamivir (1072 dosis) y fenobarbital (627 dosis) de 54834 dosis evaluadas (ver tabla 3.1).

Fármaco	No. Dosis
Omeprazol	7410
Furosemida	6288
<i>Teofilina</i>	<i>5807</i>
Espironolactona	5555
Sildenafil	3825
Hidroclorotiazida	3347
Cafeína	2695
Ácido fólico	2451
Captopril	2164
Oseltamivir	1072
Fenobarbital	627
Otros	13716
Total	54834

Tabla 3.1. Resultados obtenidos en el análisis de frecuencias de dosificación para diferentes fármacos prescritos.



De igual manera, se identificaron los 9 grupos terapéuticos con mayor presencia de dosis, los cuales fueron: Diuréticos (15424 dosis), antiulceroso (7909 dosis), antihipertensivos (7160 dosis), broncodilatadores (5809 dosis), deficiencias de folatos (4038 dosis), antiácido (2627), estimulante del SNC (2700 dosis), antiviral (1313 dosis), antiepiléptico (1159 dosis). (ver tabla 3.2).

Grupo terapéutico	No. Dosis
Diurético	15424
Antiulceroso	7909
Antihipertensivo	7160
<i>Broncodilatadores</i>	5809
Deficiencia de folatos	4038
Antiácido	2627
Estimulante del SNC	2700
Antiviral	1313
Antiepiléptico	1159
Otros	6564
Total	54702

Tabla 3.2. Resultados obtenidos en el análisis de frecuencias de dosificación para diferentes grupos terapéuticos.

Con estos datos, se puede observar que el grupo terapéutico de los broncodilatadores se encuentra entre los de mayor frecuencia (figura 3.1), uno de los fármacos que pertenecen a los broncodilatadores es la teofilina, que forma parte de los fármacos mayormente prescritos (ver figura 3.2). La teofilina se usa en el alivio de broncoespasmos y dilata las vías respiratorias, es un fármaco de segunda línea usado en crisis asmáticas, en neonatos es usado para el tratamiento de la apnea del prematuro estimulando la ventilación y mejorando la contractilidad diafragmática. Este fármaco no cuenta con una presentación pediátrica que satisfaga las dosis necesarias para niños. Por tanto, se determinó la necesidad del desarrollo de una formulación de teofilina para el área pediátrica, cuyas dosis sean capaces de satisfacer las necesidades de este amplio grupo de pacientes.

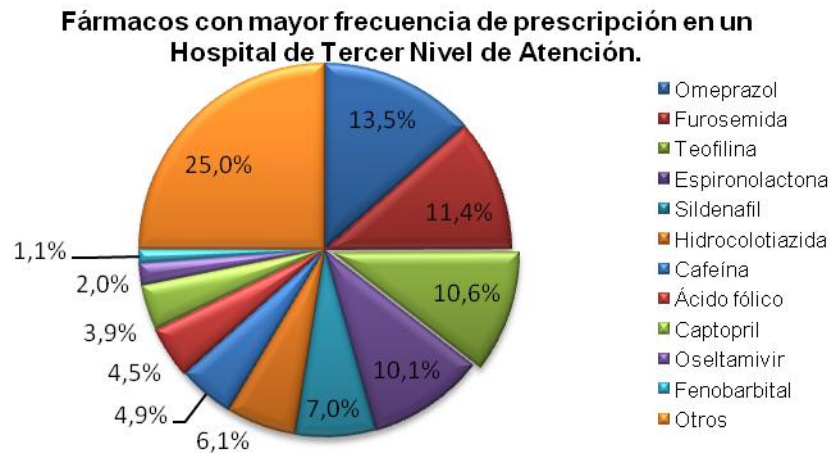


Figura 3.1. Resultados obtenidos en el análisis en porcentajes de dosificación para los diferentes fármacos prescritos.



Figura 3.2. Resultados obtenidos en el análisis en porcentajes de dosificación para diferentes grupos terapéuticos.

Cabe señalar que los pacientes pediátricos difícilmente degluten medicamentos sólidos, se ha observado que algunos niños pueden deglutir tabletas o hasta cápsulas, sin embargo, no toda la población pediátrica lo hace, en especial los neonatos. Por ello, se decidió desarrollar una formulación líquida oral, debido a las propiedades de homogeneidad y factibilidad de deglución, la forma farmacéutica que se desarrolló fue una solución.



3.1.1 ELECCIÓN DE DOSIS PARA LA FORMULACIÓN.

Posterior a la identificación de la necesidad de la formulación, se hizo un análisis sobre las dosis requeridas en el área pediátrica y la frecuencia de prescripción. De un total de 5807 dosis, las concentraciones mayormente prescritas fueron 4, 6, 2, 3 y 2.5 mg (frecuencia: 719, 677, 573, 358 y 357 respectivamente). La incidencia en la preparación de estas dosis se puede observar en la figura 3.3. Se propuso una formulación en solución con concentración de 1mg/mL y una de 2mg/mL, tomando como límite la solubilidad en medios sin alcohol y propilenglicol, con el propósito de que cubra el rango de dosis mencionados. Tomado en cuenta que la dosificación de concentraciones pequeñas y grandes tiene que hacerse en volúmenes adecuados, situación que será mencionada posteriormente.

La dosificación en neonatos prematuros (apnea del prematuro) es muy pequeña y difícil de alcanzar, por tanto, se enfocará inicialmente en una formulación que cubra estas concentraciones.

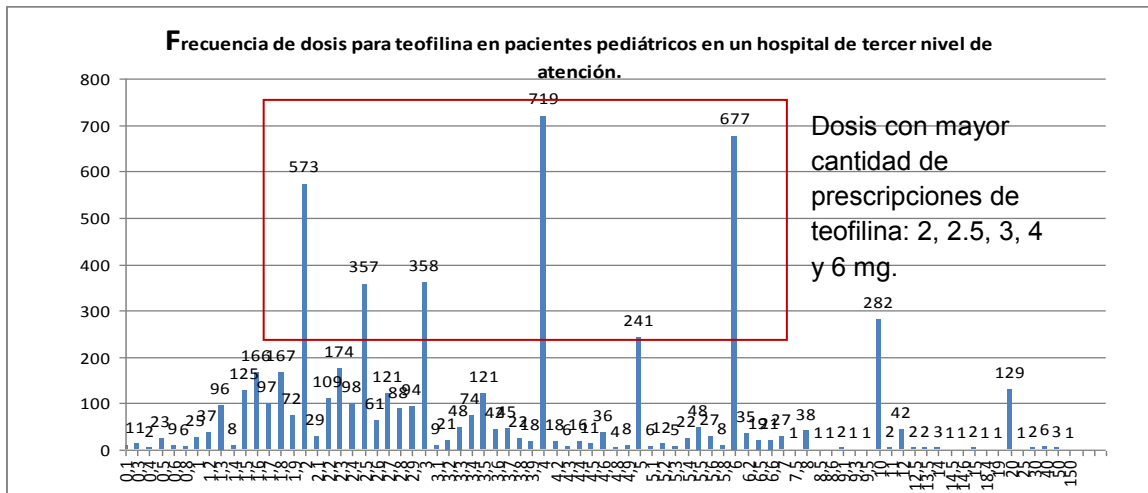


Figura 3.3. Frecuencia de dosis mayormente prescritas de teofilina en un hospital de tercer nivel de atención, en pacientes pediátricos, prescripciones de Abril 2002 a Noviembre 2012.



3.2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

En esta etapa se obtuvo la mayor cantidad de información disponible sobre las características fisicoquímicas del fármaco, en especial información referente a la solubilidad del fármaco en agua, debido a que teofilina en la clasificación biofarmacéutica es clase II (permeable, pero poco soluble), siendo un factor crítico para la elaboración de la solución (solubilidad de teofilina en agua: 1 en 120 partes de agua), así como la estabilidad en medio acuoso, siendo el pH el principal factor de degradación (pH=1 y pH=14).

No solo se revisó bibliografía y/o fuentes en la etapa previa a la experimentación, en cada etapa del desarrollo se recurrió a buscar cierta información clave: obteniéndose el uso de excipientes en medicamentos pediátricos. Los excipientes usados se justifican a través de la evaluación basada en el riesgo: reacciones con el fármaco o entre excipientes; el uso en pacientes pediátricos, de acuerdo a la literatura, descritos por FDA, Handbook pediátricos y de adultos. Esta información se menciona en la tabla 3.11.

3.3 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

Se llevaron a con el fin de tener la certeza de que el fármaco utilizado es el correcto y que está en las condiciones de pureza adecuado para su uso. Así como, los antecedentes pertinentes para la etapa de formulación, tales como: tamaño de partícula, sabor, degradación, compatibilidad con excipientes.

3.3.1 CARACTERÍSTICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO.

3.3.1.1 DESCRIPCIÓN.

En la descripción del fármaco, se engloban dos pruebas meramente físicas: apariencia y tamaño de partícula. La apariencia sirvió para demostrar visualmente que el fármaco es el correcto y que no existan impurezas visuales. En tanto el tamaño de partícula dio una idea inicial del tamaño y tipo de polvo que se tiene,



siendo éste un polvo fino, que en teórica podría ayudar a facilitar la disolución por la gran área superficial que presenta la partícula.

3.3.1.2 APARIENCIA.

Los resultados se encuentran descritos en la tabla 3.4. Observándose que los resultados obtenidos experimentalmente coinciden con la literatura, describiéndose un polvo blanco cristalino. Sin embargo, se decidió tomar en cuenta las propiedades organolépticas en este caso el sabor del principio activo, para tener una idea base de la palatabilidad que la formulación presentándose un sabor amargo, como es sabido los sabores desagradables se encuentran mayormente perceptibles en soluciones, puesto que el fármaco se encuentra completamente disuelto en el vehículo, se tomó a consideración la adición de un edulcorante y un saborizante.

Ensayo	Especificación con forme a la literatura	Resultado experimental	Observaciones
Apariencia	Polvo cristalino blanco. FEUM 10 ^{ma} Edición	Polvo cristalino blanco. 	Sabor: <i>Amargo</i>

Tabla 3.4. Resultados obtenidos en la prueba de apariencia del principio activo (teofilina).



3.3.1.3 TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Los resultados de tamaño de partícula mediante tamizado muestran una población de polvos heterogénea. Con un porcentaje de 45.32% para partículas mayores a 74 nanómetros pero menores a 44 nanómetros, (Figura 3.4), mientras que en la figura 3.5 se muestra que aproximadamente el 77% de los polvos esta acumulado en la malla 200 (abertura 74 nanómetros), constituida por polvos finos. En este caso se partió de la premisa inicial que el tamaño de partícula pequeño es factor importante debido a que existe mayor superficie de contacto, esto ayudó en parte a la solubilización del principio activo, ayudado con la adición de un cosolvente.

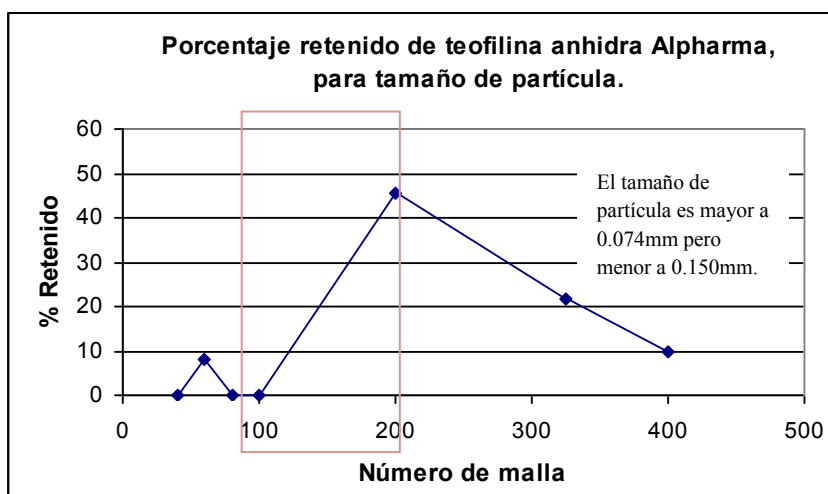


Figura 3.4 Gráfico de porcentaje retenido para teofilina anhidra en la determinación del tamaño de partícula, método tamizado de partícula (equipo rotap).

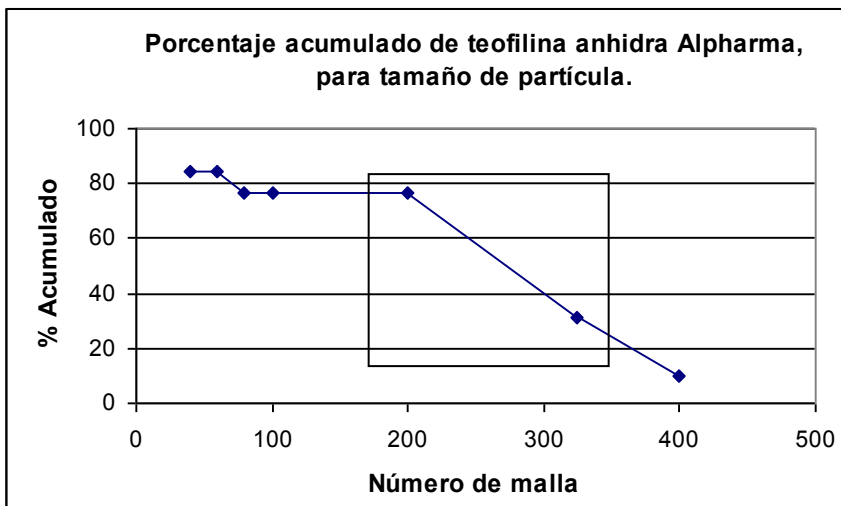


Figura 3.5. Gráfico de porcentaje acumulado para teofilina anhidra en la determinación del tamaño de partícula, método tamizado de partícula (equipo rotap).

3.3.2 IDENTIFICACIÓN.

La identificación del fármaco se llevó a cabo mediante el punto de fusión, solubilidad, cromatografía en capa fina y barrido en UV.

3.3.2.1 TEMPERATURA DE FUSIÓN/PUNTO DE FUSIÓN.

Se realizó el punto de fusión comparando el principio activo con teofilina anhidra (Sigma Aldrich). Esta comparación se hizo debido a que la prueba daba un punto de fusión abatido, por tanto, se utilizó una referencia y portaobjetos nuevos con el fin de comparar los compuestos y asegurar que no existían falsos negativos en la prueba.

La muestra de teofilina anhidra (Alharma) fundió en un intervalo de 270-272 °C, mientras que la referencia de teofilina anhidra (Sigma Aldrich) fundió a los 274°C. Con respecto a la literatura la monografía de teofilina de la FEUM 10ª edición describe un intervalo entre 270-274 °C. El valor de intervalo de fusión de teofilina Sigma Aldrich y Alharma no son iguales, pero entran en el intervalo de aceptación para el punto de fusión de dicho compuesto (tabla 3.6), por tanto, la muestra de teofilina anhidra (Alharma) si es el compuesto deseado.



Letra de identificación	Compuesto	Punto de fusión teórico	Punto de fusión	Observación
A	Teofilina Alharma	273-274°C FEUM 10Ed	270-272°C	Cumple con la especificación
B	Teofilina Sigma Aldrich	271-273°C Sigma Aldrich	274°C	Cumple con la especificación

Tabla 3.6. Resultados de temperatura de fusión para teofilina anhidra (Alharma) y su referencia, de acuerdo a la prueba de temperatura de fusión de la monografía de teofilina de la FEUM 10ª edición.

Cabe señalar que en la monografía se señala que el rango de inicio y el fin de la fusión no debe exceder los 3°C. Experimentalmente el intervalo de fusión de teofilina anhidra tiene una diferencia de 1°C, además de entrar en el intervalo de aceptación, esto indica que el fármaco no tiene presencia de impurezas.

3.3.2.2 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF).

Como otra prueba de identificación y pureza, se realizó cromatografía en capa fina, se plaqueo al fármaco y dos referencias de teofilina anhidra (Sigma aldrich) como comparación.

A fin de encontrar el medio de elución adecuado, se eluyó una cromatoplaaca en: Hexano: Acetato de Etilo (1:4), sin embargo, lo compuestos no eluyeron adecuadamente, permanecían prácticamente en el punto de aplicación (figura 3.6). Se aumetó la polaridad del medio de elución, realizando un medio de elución de Hexano: Acetato de Etilo (1:6), los compuestos eluyeron muy poco, presentando los Rf sigüientes: Teofilina anhidra (Alharma (α)) Rf=0.278; teofilina anhidra (Sigma Aldrich 120M02IIV (β)) Rf=0.264 y teofilina anhidra (Sigma Aldrich 4F-0178 (γ)) Rf=0.264, (figura 3.7) lo que demuestra que los compuestos no



eluyeron lo suficiente para identificar la existencia de ciertas impurezas, por tanto, se decidió usar un medio de elución farmacopeico.

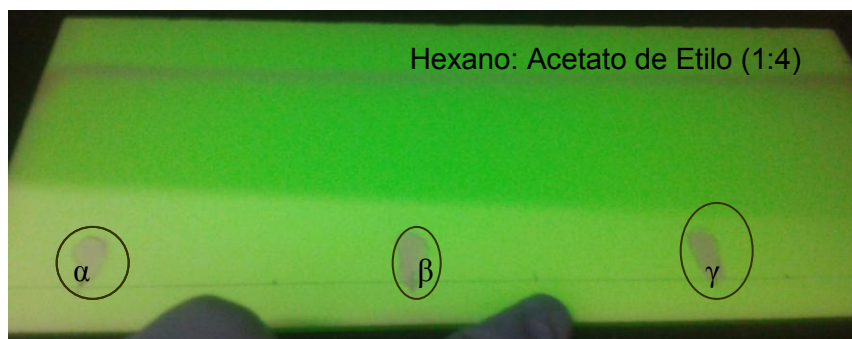


Figura 3.6. Placa cromatografica de teofilina. α:Teofilina anhidra (Alpharma), β: Teofilina Sigma Aldrich 120M02IIV, γ: Teofilina Sigma Aldrich 54F-0178. Medio de elución Hexano: Acetato de Etilo (1:4).

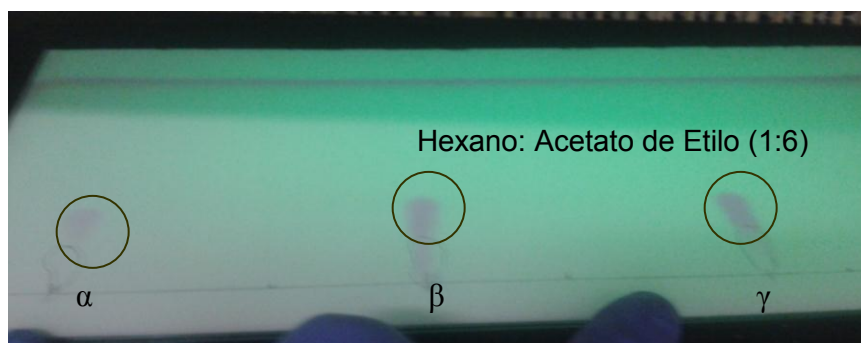


Figura 3.7. Placa cromatografica de teofilina. α:Teofilina anhidra (Alpharma), β: Teofilina Sigma Aldrich 120M02IIV, γ: Teofilina Sigma Aldrich 54F-0178. Medio de elución Hexano: Acetato de Etilo (1:6).

Por cuestiones de reactivos no se usó el de la FEUM 10ª edición, se decidió utilizar la fase móvil de British Pharmacopoeia (BP), 2012: 7 partes de acetonitrilo con 93 partes de una mezcla que contenga acetato de sodio (1.36g/L) y ácido acético glacial (5 mL/L). Esta elución dió por resultado un medio de elución muy polar, debido a que llevaba a la muestra al borde del frente de elución, presentando los Rf siguientes: Teofilina anhidra (Alpharma (α)) Rf=0.850; teofilina anhidra (Sigma Aldrich 120M02IIV (β)) Rf=0.850 y teofilina anhidra (Sigma Aldrich 4F-0178 (γ)) Rf=0.865, (figura 3.8).

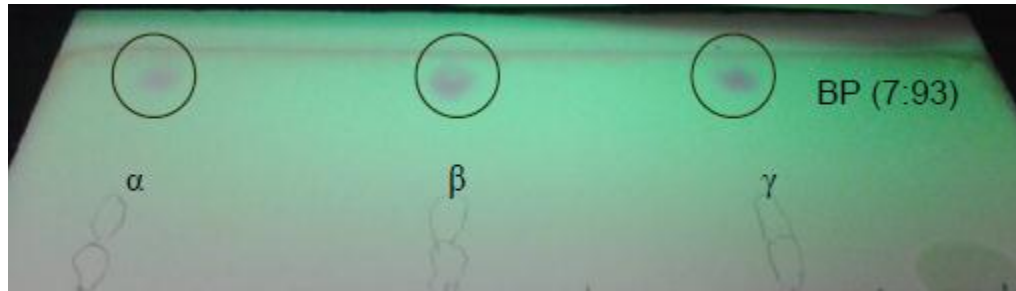


Figura 3.8. Placa cromatografica de teofilina: α :Teofilina anhidra (Alpharma), β : Teofilina Sigma Aldrich 120M02IIV, γ : Teofilina Sigma Aldrich 54F-0178. Medio de elución de British Pharmacopoeia (BP), 2012.

Posteriormente, se realizó una nueva fase móvil de la BP, 2012, con menor polaridad, 20 partes de acetonitrilo con 80 partes de una mezcla que contenga acetato de sodio (1.36g/L) y ácido acético glacial (5 mL/L). Este medio logró eluir a los compuestos menos que el medio original, presentando los Rf siguientes: Teofilina anhidra (Alpharma (α)) Rf=0.0.765; teofilina anhidra (Sigma Aldrich 120M02IIV (β)) Rf=0.750 y teofilina anhidra (Sigma Aldrich 54F-0178 (γ)) Rf=0.764, (figura 3.9).

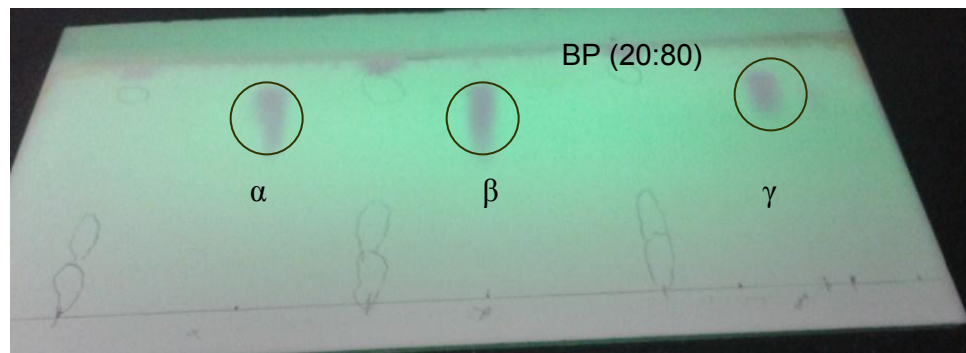


Figura 3.9. Placa cromatografica de teofilina. α :Teofilina anhidra (Alpharma), β : Teofilina Sigma Aldrich 120M02IIV, γ : Teofilina Sigma Aldrich 54F-0178. Medio de elución de British Pharmacopoeia (BP), 2012.



La elución en cada uno de los medios muestra que el principio activo a evaluar α , corresponde a teofilina, debido a que en cada uno los Rf corresponden entre sí (referencia y fármaco). Así mismo, no existen impurezas, debido a que solo existe la presencia de una mancha para cada uno de los compuestos, (tabla 3.7)

Medio de elución	Compuesto	Rf
Hexano: Acetato de Etilo (1:4)	Teofilina anhidra Alparma	0.110
	Teofilina Sigma Aldrich 120M02IIV	0.095
	Teofilina Sigma Aldrich 54F-0178	0.110
Hexano: Acetato de Etilo (1:6)	Teofilina anhidra Alparma	0.280
	Teofilina Sigma Aldrich 120M02IIV	0.270
	Teofilina Sigma Aldrich 54F-0179	0.270
British Pharmacopoeia (BP), 2012: 7 partes de acetonitrilo con 93 partes de una mezcla que contenga acetato de sodio (1.36g/L) y ácido acético glacial (5 mL/L)	Teofilina anhidra Alparma	0.850
	Teofilina Sigma Aldrich 120M02IIV	0.850
	Teofilina Sigma Aldrich 54F-0180	0.865
British Pharmacopoeia (BP), 2012 modificado: 20 partes de acetonitrilo con 80 partes de una mezcla que contenga acetato de sodio (1.36g/L) y ácido acético glacial (5 mL/L)	Teofilina anhidra Alparma	0.764
	Teofilina Sigma Aldrich 120M02IIV	0.750
	Teofilina Sigma Aldrich 54F-0181	0.764

Tabla 3.7. Resultados de Rf para identificación y pureza de teofilina anhidra Alparma y referencias.



Para cromatografía, se recomienda un Rf medio entre 0.3 y 0.5, sin embargo, para el uso de esta técnica en la compatibilidad de excipientes y prueba preliminar de estabilidad, se buscó un eluyente más polar a fin de observar si existían compuestos menos polares. Por tanto, el medio modificado de BP 2012, se eligió como el adecuado para dichas pruebas.

3.3.2.3 MÉTODO ESPECTROSCOPICO (UV). BARRIDO DE ABSORCIÓN 200-400 nm.

Se realizó un barrido en el espectro de absorción en el ultravioleta como otro método de identificación para teofilina anhidra (Alpharma). Se determinó el máximo de absorción para cada disolvente (HCl 0.1M, $C_6H_8O_7$ 0.1M y agua) en el cual se obtuvo un máximo de 275 nanómetros para teofilina en agua, 274 nanómetros para teofilina en ácido cítrico y 273 nanómetros para teofilina en ácido clorhídrico (figura 3.10). Los resultados obtenidos experimentalmente no difieren con los datos en la literatura que presentan una longitud de onda máxima a 270 nanómetros. El valor de longitud de onda máxima obtenida no es idéntica a la de la literatura en el caso de HCl 0.1N, esto es debido a la sensibilidad del equipo.

Por otro lado, no se encuentran diferencias significativas en las longitudes de onda máximas en los experimentos realizados, por tanto, el medio ácido no afecta la medición de teofilina por protonación, sin embargo, también podría estar enmascarando las señales de los posibles compuestos de degradación.

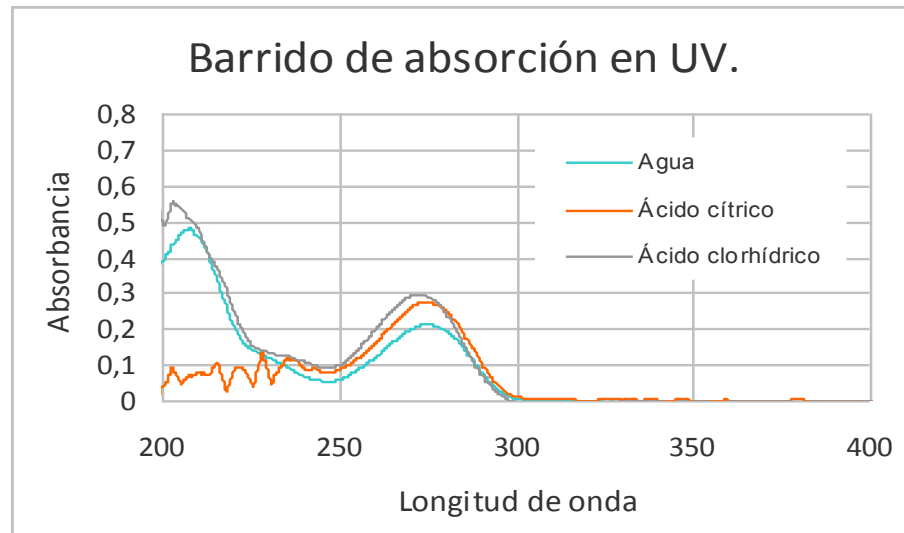


Figura 3.10. Espectro de absorción de teofilina anhidra Alharma, en medio acuoso y ácido.

3.3.3 ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD.

Ensayo	Especificación con forma la literatura	Resultado experimental	Observaciones
Solubilidad	Hidroxidos alcalinos FS	NaOH +	Cumple las pruebas de solubilidad.
	Agua LS	Agua +	
	Alcohol PS	Alcohol +	
	Cloroformo PS	Cloroformo -	

Tabla 3.8. Resultados de las pruebas de solubilidad, FEUM 10ª edición. S: Soluble; FS: Fácilmente soluble; LS: Ligeramente soluble; PS: Poco soluble; +: cumple con la prueba; -: no cumple con la prueba.

Se realizaron las pruebas de solubilidad para la identificación del principio activo de acuerdo a la monografía de teofilina de la FEUM 10ª edición. Se observó que el compuesto cumple con la solubilidad: siendo poco soluble en alcohol; en agua ligeramente soluble, en hidróxido alcalino (NaOH) fácilmente soluble y en cloroformo poco soluble, por tanto, teofilina anhidra (Alharma) cumple con la especificación de la monografía de teofilina en la solubilidad.



Con el fin de ayudarnos a encontrar el disolvente y la proporción que servirá como vehículo para la formulación, se realizó la solubilidad del fármaco en diferentes disolventes adecuados para su uso en medicamentos pediátricos. Estos disolventes se utilizaron como fácilmente solubles, sin embargo, no se obtuvo un resultado adecuado había presencia de sólidos dispersos, (tabla 3.9).


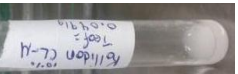
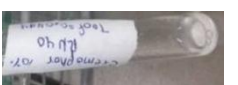
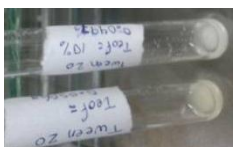
Disolvente	Observación	Resultado	Imagen
Glicerina	Líquido concentrado y disuelto al 10%.	Presencia de sólidos en ambas soluciones.	
Kollidon CL-M	Sólido, disuelto en agua al 10%	Kollidon no es soluble en agua, precipitados de fármaco y kollidon.	
Cremonphor RH 40	Sólido, disuelto en agua al 10%	Presencia de sólidos blancos.	
Tween 20	Líquido concentrado y disuelto al 10%.	Presencia de sólidos blancos en ambas soluciones.	

Tabla 3.9. Resultados de solubilidad de teofilina en diferentes solubilizantes.

Posteriormente se realizaron pruebas aleatorias de solubilidad, en donde a una determinada cantidad de fármaco se le adicionó el disolvente. (tabla 3.10). Se consideró la solubilización en agua, tomando en cuenta que es poco soluble en este medio, mostrando una buena solubilización, sin embargo, 24 horas después se observaba la formación de cristales. Dicha cristalización debe evitarse para no modificar la dosificación final del fármaco y causar ineficacia terapéutica o sobredosificación.



Las pruebas mostraron cuatro posibles disolventes a utilizar: Solubilizante 1 (polietilenglicol E-400), propilenglicol, tween 80, solubilizante 2 al 0.15% y polietilenglicol con glicerina (1:2 v/v). Mientras que con cremophor A25, cremophor RH-40 y glicerina con tween 80 y glicerina (1:5), no fue soluble el fármaco, existía presencia de sólidos dispersos en el medio (no se homogeneizó el medio). En el caso de kolliphor o cremophor RH-40 al 22.5% se observó aparentemente soluble, sin embargo, habían sólidos blancos debidos posiblemente a la baja solubilidad del mismo kolliphor, esto podría presentar problemas en la formulación y aceptabilidad del nuevo medicamento, (tabla 3.10).

El uso de propilenglicol se descartó debido a que no es recomendado en pacientes pediátricos. Sin embargo, en algunas formulaciones orales de teofilina se usa como vehículo. Por ello, se decidió realizar la prueba para llegar a una solubilidad similar o mayor con un solubilizante adecuado.



Disolvente/Mezcla	Disolvente (mL)	Teofilina (g)	Resultado	Observación una semana después
Solubilizante 1 (polietilenglicol)	3.4 (29°C)	0.0112	Soluble 0.0017g/mL	Soluble
Propilenglicol	3.4 (29°C)	0.0107	Soluble 0.0017g/mL	Soluble
Tween 80	5 (45°C)	0.0048	Soluble 0.00096 g/mL	Soluble
Glicerina	5 (29°C)	0.0047	Aparentemente soluble	Presencia de cristales apenas perceptibles
Cremonophor A25 (7%)	5 (29°C)	0.0051	No soluble	Presencia de cristales
Cremonophor RH40 (7%)	5 (29°C)	0.0056	No soluble	Presencia de cristales
Agua	5 (28°C)	0.0050	Soluble 0.001mg/mL	Es soluble pero posterior a un día comienza a formar cristales
Solubilizante 2	21mL (28°C) 0.15%	0.0487	Soluble 0.0023mg/mL	Soluble
Kolliphor RH-40 (cremonophor)	25mL (28°C) 22.5%	0.0200	Aparentemente soluble 0.0008mg/mL	Presencia de sólidos blancos, posiblemente de kolliphor RH-40
Tween 80 (2%) y glicerina (10%)	0.1 Tween 0.5 Glicerina Restante agua hasta 5mL (29°C)	0.0051	Aparentemente soluble.	Presencia de cristales apenas perceptibles
Solubilizante 1 (5%) y glicerina (10%)	0.25 polietilenglicol 0.5 Glicerina Restante agua hasta 5 mL (29°C)	0.0049	Soluble 0.00098 g/mL	Presencia de cristales

Tabla 3.10. Resultados de solubilidad de teofilina en diferentes mezclas de solubilizantes.

3.3.4 ELECCIÓN DE EXCIPIENTES.

En cuanto a la elección de excipientes se revisó en la literatura a los conservadores, edulcorantes, solubilizantes y antioxidantes más utilizados en formulaciones líquidas, principalmente para una solución oral pediátrica, con ello, se descartaron un gran número de excipientes, sea por su interacción negativa (antagonismo y/o degradación) con el principio activo y a su exclusión para pediátricos.

En la formulación pediátrica en solución oral de teofilina, se evitó colocar excipientes como: sulfitos, fosfatos, ácido benzoico, parabenos y propilenglicol, éste último no era recomendado por la FDA y se excluyó (tabla 3.11).



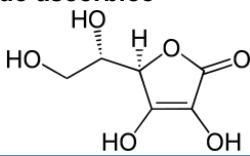
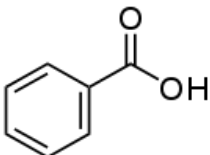
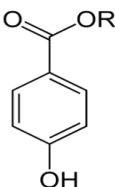
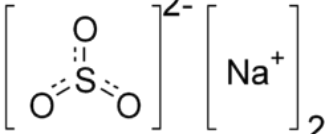
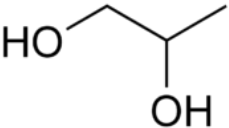
Excipiente	Uso	Efecto negativo y razón de descarte
Ácido ascórbico 	Antioxidante	Al mezclar una solución de 2 m g/mL de teofilina junto con una de 1,9 mg/mL de ácido ascórbico se produce una decoloración de la solución.
Ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencilico. 	Conservador	<p>Puede aumentar el riesgo de coloración amarillenta de la piel (ictericia) en recién nacidos y acidosis metabólica en neonatos causada por su fuerte unión a albúmina desplaza a la bilirrubina, aumenta la fracción de bilirrubina libre, se acumula al metabolito (ácido benzoico) en especial en bebés prematuros enfermos. Muertes en neonatos han sido asociados con la administración de 99-234 mg/kg/día de alcohol bencilico en soluciones parenterales e infusión intravenosa.</p> <p>Efectos tóxicos: vasodilatación respiratoria, hipertensión, convulsiones y parálisis.</p> <p>FDA recomienda evitar el uso en bebés recién nacidos, soluciones intramusculares y diluciones con este conservante.</p>
Parabenos 	Conservadores	Metilparabeno puede desplazar la bilirrubina de los sitio de unión a albumina in vitro. Puede existir acumulación de metilparabeno en neonatos pretermino.
Compuestos con sulfitos (bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metasulfito de potasio, etc).  <p style="text-align: center;"><i>Sulfito de sodio</i></p>	Antioxidantes	<p>Los sulfitos inducen reacciones adversas en pacientes con enfermedades respiratorias como asma crónica, particularmente en pacientes con hiperreactividad bronquial severa y moderada, aumenta la sensibilidad en niños con asma.</p> <p>Inducen broncoconstricción provocada prácticamente por todas las rutas de exposición (inhalables, soluciones orales, inyección subcutánea e intravenosa, dérmica y oftálmica).</p>
Propilenglicol 	Cosolvente	<p>A dosis altas y por tiempo prolongado tiene efectos depresores del sistema nervioso central y aparato cardiovascular.</p> <p>Se observó que en niños de 15 meses al ser administrados con 7.5 mL de propilenglicol con vitamina C por 8 días desarrollan un ritmo irregular en el corazón y senos arrítmicos.</p> <p>En recién nacidos de bajo peso, causa hiperosmolaridad en sangre.</p> <p>Los niños menores de 4 años presentan una limitada ruta metabólica, acumulando al propilenglicol en el organismo produciendo depresión del sistema nervioso central.</p>

Tabla 3.11. Descarte de excipiente, efectos y las razones por las cuales no fueron usadas en la formulación.^{34, 35, 36}



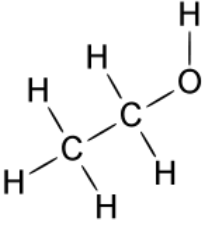
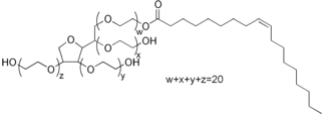
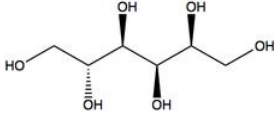
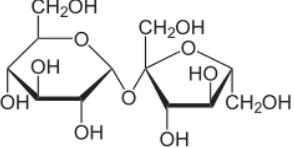
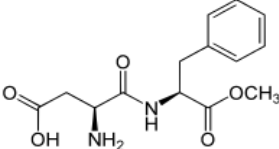
<p>Etanol</p> 	<p>Disolvente</p>	<p>Pueden producir intoxicación aguda, por sobredosis accidental e intoxicación crónica asociada al uso rutinario. La exposición crónica puede producir inducción metabólica al nivel hepático, con las implicaciones que de ello se derivan.</p>
<p>Tween 80</p> 	<p>Agente solubilizante</p>	<p>La administración de polisorbatos es asociada con el síndrome de hepatomegalia, ascitis y trombocitopenia en neonatos prematuros con peso menor a 1.5kg. La dosis más baja asociada a este síndrome es 72 mg/kg/d de polisorbato 80.</p>
<p>Sorbitol, xilitol</p>  <p>Sorbitol</p>	<p>Endulcorantes</p>	<p>Se consideran seguros para la diabetes, sin embargo, un metabolito del sorbitol es la fructosa, por lo que debe tenerse en cuenta la intolerancia a esta. Pueden causar diarrea osmótica.</p>
<p>Sacarosa, dextrosa y fructosa</p>  <p>Sacarosa</p>	<p>Endulcorantes</p>	<p>Deben evitarse en pacientes diabéticos. Se prefiere que las formulaciones pediátricas estén libres de azúcar, por sus efectos cariogénicos. Se debe evitar la intolerancia a la fructosa, Administrada vía oral puede causar efectos laxantes.</p>
<p>Aspartame</p> 	<p>Endulcorante</p>	<p>Contiene ácido aspártico y fenilalanina, este último puede ser perjudicial en paciente con fenilcetonuria. Puede producir dolor de cabeza, alteraciones neuropsiquiátricas y reacciones de hipersensibilidad.</p>

Tabla 3.11. (continuación) Descarte de excipiente, efectos y las razones por las cuales no fueron usadas en la formulación.^{34, 35, 36}

Aquellos excipientes buscados que en literatura no presentaban restricciones, fueron tomados en cuenta para la elaboración de la formulación, como: polietilenglicol, ácido cítrico, ácido sórbico/ sorbato de potasio, glicerina, solubilizante 2, stevia, galen IQ.



Galen IQ está compuesto por una mezcla de glucopiranosil-D-manitol y glucopiranosil-D-sorbitol (ver figura 3.11), también llamado isomalt o isomaltulosa hidrogenada, se utiliza como enmascarador de sabor en soluciones y suspensiones, diluyente para compresión directa, grageado de tabletas, entre otros. Frente a las regulaciones su uso es permitido, FDA emitió un GRAS para isomaltulosa en su uso como edulcorante nutritivo en alimentos, en la industria farmacéutica su uso ha ido aumentando.³⁷

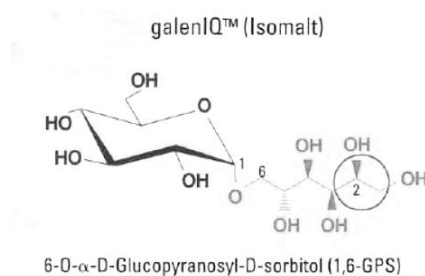


Figura 3.11. Estructura química de Galen IQ (Isomalt).

Stevia es un edulcorante natural no nutritivo, extraído de la planta *Stevia rebaudiana Bertoni* de la familia de las Asteraceas, está compuesto por glicosidos de steviol, uno de sus grupos son los stevioidos o rebaudiosidos. Los de mayor carácter endulcorante son los tipo A y B. Stevia está agregado en las listas de ingredientes incluidos para alimentos como sustituto de azúcares, su uso en la industria farmacéutica ha sido tomado en cuenta. Por ahora FDA emitió un GRAS en donde expresa que el uso de Stevia como edulcorante en alimentos está permitido, por tanto, es un compuesto seguro.²⁷

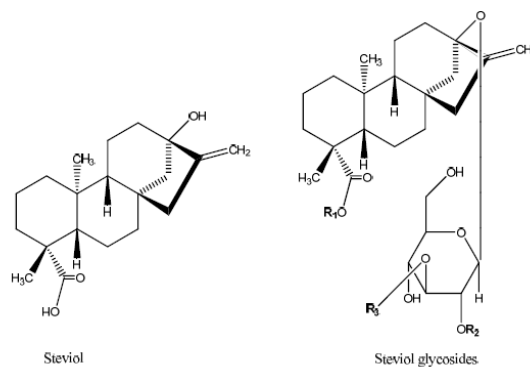


Figura 3.12 Estructura química de glicosidos de steviol (izquierda) y steviol (derecha).

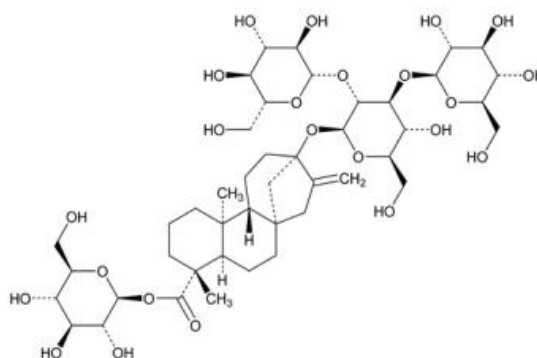


Figura 3.13 Estructura química de Rebaudiosido A.

3.3.5 COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES.

Al comparar los resultados obtenidos el día de inicio de la prueba con respecto al final de la misma, no mostraron cambios aparentes de pH y las soluciones permanecían visualmente igual. Al realizar el revelado de las placas los Rf no muestran una desviación significativa al inicio y al final de la prueba, ni con la referencia de teofilina en metanol. Por lo que se puede decir que los excipientes son compatibles con el fármaco y se pueden usar en la formulación.

Cabe mencionar que colocar teofilina con metanol en la placa sirvió como referencia para observar un cambio en el fármaco.



EXCIPIENTE	CONCENTRACIÓN	CANTIDAD	Prueba	Observaciones	pH	Rf
Conservador	0.10%	0.01	Inicial	Soluble	6	0.708
			Final	Soluble	6	0.691
Antioxidante	0.40%	0.04	Inicial	Soluble	2	0.700
			Final	Soluble	2	0.691
Edulcorante	0.10%	0.01	Inicial	precipitados	6	0.708
			Final	precipitados	6	0.713
Solubilizante 2	1.00%	0.1	Inicial	Soluble	5	0,711
			Final	soluble	5	0.691
Glicerina	10.00%	1	Inicial	soluble	6	0.689
			Final	aglomerado algodonosos	6	0.702
Saborizante	0.50%	0.05	Inicial	emulsión	4	0.716
			Final	emulsión	4	0.734
Solubilizante 1	10.00%	1	Inicial	soluble	5	0.711
			Final	aglomerado algodonosos	5	0.702
Metanol (referencia)	2mL	0.0016	Inicial	precipitados		0.736 0.723

Tabla 3.12 Cantidades agregadas y resultados obtenidos en la prueba de compatibilidad de excipientes.

3.3.6 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.

En base a la estabilidad del principio activo se obtuvo que la teofilina es inestable en medios muy ácidos y muy básicos, así como oxidantes. Permanece estable en agua y metanol. La presencia de luz no influye en la degradación del fármaco.

Para todos los casos, las soluciones permanecieron visualmente iguales, el pH tomado inicialmente fue de los disolventes solos, por tanto, al agregar el fármaco que es una base débil el pH cambió y al final las soluciones tuvieron un pH más básico.

De acuerdo a los resultados obtenidos (tabla 3.13 y 3.14) se puede observar que a un pH muy ácido (pH=1) la teofilina es soluble pero inestable, mostró la presencia de dos compuestos al revelar la placa desde el día de la preparación de la



muestra, por lo que fue necesario observar si la formulación con ácido cítrico causaría un efecto similar en la solución final, con respecto a la prueba de compatibilidad de excipientes el ácido cítrico no degrada al fármaco y se puede usar en la fórmula final.

#	Solución	Condición	Teof peso (g)	Vol. agregado (mL)	Observaciones iniciales	Observaciones a las 72 hrs después	Observaciones a la 1 semana después	pH1 inicial	pH 2 semana después
1	H2O	luz	0.0208	2	Aparentemente soluble, translúcida, presencia de cristales en baja cantidad.	Aglomerados blanquecinos y cristales en forma de agujas.	Aglomerados blanquecinos y cristales en forma de agujas.	5	7
2	H2O	sin luz	0.0198	2				5	6
3	HCl 5N	luz	0.0204	2	Aparentemente soluble, casi no se observan sólidos dispersos.	Soluble, translúcido.	Soluble, translúcido.	0	0
4	HCl 5N	sin luz	0.0203	2				0	0
5	NaOH 5N	luz	0.0202	2	Lechoso, parecido a una suspensión blanca.	Lechoso, suspensión homogénea.	Lechoso, suspensión homogénea.	14	14
6	NaOH 5N	sin luz	0.0206	2				14	14
7	H2O2	luz	0.0209	2	No solubilizó adecuadamente, sólidos dispersos y aglomerados.	Aglomerados dispersos y sedimentados (blancos), translúcida.	Aglomerados dispersos y sedimentados (blancos), translúcida.	4	6
8	H2O2	sin luz	0.0217	2				4	6
9	MeOH	luz	0.0215	2	Aparentemente soluble, presencia de sólidos blanquecinos.	Sedimentado blanco, re suspensión queda sólido adherido al fondo y cristales blancos dispersos.	Sedimentado blanco, re suspensión queda sólido adherido al fondo y cristales blancos dispersos.	-	-
10	MeOH	sin luz	0.0225	2				-	-

Tabla 3.13. Resultados cualitativos de las pruebas de degradación de principio activo en las diferentes soluciones y a diferentes condiciones de luz.



En presencia de agua con y sin luz no se observa incompatibilidades, los Rf no tienen diferencias significativas, cabe señalar que en agua la teofilina se encuentra suspendida, por lo que las interacciones son menos y esto pudo impedir una degradación. En medio básico, se muestra que el Rf inicial es diferente a Rf de las 72 hrs. y una semana después, sin embargo, para todos los casos existe una mancha expandida que puede significar una degradación para el fármaco (Figura 3.14, tabla 14). Por tanto, el fármaco es inestable a pH muy altos y muy bajos (pH=1 y pH=14).

En el caso del peróxido los Rf son aparentemente diferentes para ambos casos (presencia de luz y sin luz), mostrando degradación en medios oxidantes, haciendo indispensable el uso de un antioxidante en la solución final.

La presencia y ausencia de luz no afecta la estabilidad del fármaco. Los Rf de cada solución en ausencia y presencia de luz no muestran diferencias significativas.

#	Solución	Condición	Rf Día 0	Rf 72hrs	Rf 1 semana
1	H ₂ O	luz	0.89	0.87	0.88
2	H ₂ O	sin luz	0.89	0.87	0.89
3	HCl 5N	luz	0.00	0.85	0.00 0.91 0.00 0.88
4	HCl 5N	sin luz	0.00	0.88	0.00 0.92 0.00 0.88
5	NaOH 5N	luz	0.76	0.70	0.70 (barrido)
6	NaOH 5N	sin luz	0.80	0.72	0.74 (barrido)
7	H ₂ O ₂	luz	0.95	0.88	0.90
8	H ₂ O ₂	sin luz	0.86	0.90	0.91
9	MeOH	luz	0.87	0.88	0.91
10	MeOH	sin luz	0.87	0.90	0.92

Tabla 3.14. Resultados de Rf de las pruebas de degradación de principio activo en las diferentes soluciones y a diferentes condiciones de luz, mediante cromatografía en capa fina.

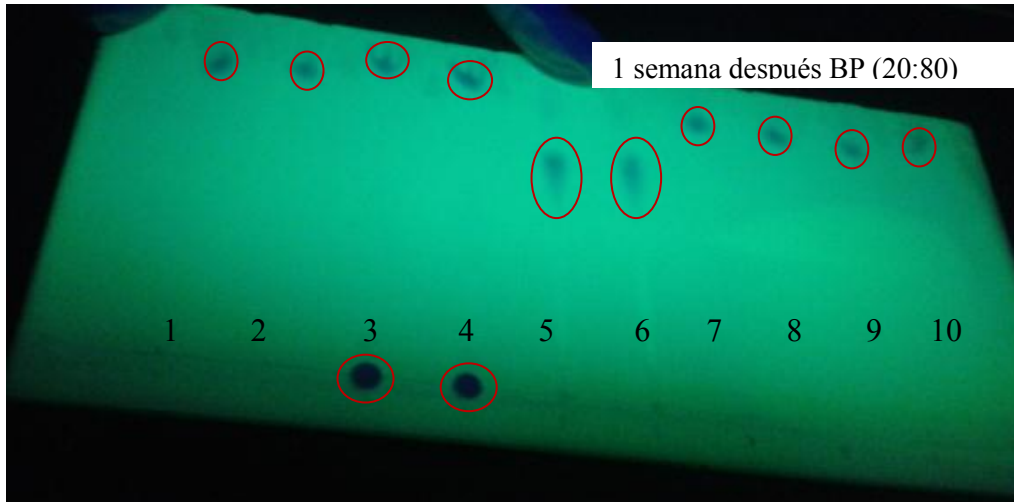


Figura 3.14. Cromatoplaqueta revelada mediante UV, para la prueba de degradación del principio activo.

3.4 ESTUDIOS DE FORMULACIÓN.

3.4.1 DISEÑO DE EXPERIMENTOS “SIMPLEX LATTICE”.

Para obtener la mejor formulación, fue necesario establecer los modelos matemáticos que describieran el efecto que tienen los factores (variables independientes) con respecto a cada una de las variables de respuesta (variables dependientes) y con base en los resultados de este análisis, obtener conclusiones y realizar predicciones. El análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo utilizando el programa denominado “STATISTICA” versión 5.1.

Previo al análisis de los resultados, es necesario diseñar una base de datos que describa las condiciones de prueba del Diseño Simplex y contenga el promedio de los resultados obtenidos para cada una de las variables de las respuestas evaluadas.

En la búsqueda de la formulación correcta tanto en proporciones permitidas para el área pediátrica, solubilidad, estabilidad aparente y palatabilidad, se tuvieron que modificar tanto excipientes, volúmenes y concentraciones.

***Diseño de experimentos I (DEI).***

En el primer diseño de experimentos, existía una adecuada solubilidad para los experimentos: 1, 4, 5, 8 y 9. En los experimentos 1, 4 y 9 se observaron pelusas, lo que significa que los viales usados tenían residuos de papel o textiles empleados en el secado, se realizó la filtración correspondiente, sin embargo, para cada uno de ellos el sabor amargo saturaba la papilas gustativas y permanecía un largo tiempo, siendo un sabor muy potente difícil de enmascarar, (tabla 3.15).

Una semana posterior a la elaboración, no se midieron todas las variables, por cuestión de factibilidad, aquellas soluciones con precipitados y mal sabor se descartaron, siendo la mayoría de ellas, (tabla 3.15). El experimento 5 y 8 fueron usados en un nuevo experimento, con el fin de enmascarar el sabor amargo se agregó 0.02g de stevia, dichas soluciones se mantenían solubles y con pH aparentemente estable, el problema fue que al aumentar el edulcorante el sabor se intensificaba, (tabla 3.16).

La cantidad de solubilizante ocupado se encontraba dentro de especificaciones para adultos, en pediátrico no existe este un dato adecuado y posterior al diálogo con expertos en el tema se llegó a la conclusión de disminuir la proporción del solubilizante polietilenglicol E-400, aunado al desagradable sabor amargo que aumenta el sabor amargo de teofilina, dejando un sabor desagradable por tiempo prolongado, lo que generaría en el rechazo del medicamento por parte de los niños. Tomando en cuenta que los experimentos 5 y 8 fueron solubles a esas condiciones y permanecían estables, se manejó una proporción de 50% con respecto a la inicial (25% de polietilenglicol en la formulación).



Mezcla	Solubilizante	Antioxidante	Edulcorante	Y _{pH}	Y _{Sabor}	Y _{PD}	Y _d	Y _{pH}	Y _{Sabor}	Y _{PD}
	1						(g/mL)			
1	1	0	0	7	S ⁻	P0.5	1.07	-	S ⁺	P0
2	0	1	0	2	S [/]	P0	0.99	-	S [/]	P0
3	0	0	1	6	S ⁺	P0	1.00	-	S ⁺	P2
4	1/2	1/2	0	3	S ⁻	P0.5	1.05	-	S ⁺	P0
5	1/2	0	1/2	6	S⁺	P1	1.08	5	S⁺	P1
6	0	1/2	1/2	2	S [/]	P0	0.99	-	S [/]	P0
7	1/3	1/3	1/3	4	S ⁺	P0	1.07	-	S ⁺	P0
8	2/3	1/6	1/6	4	S⁺	P1	1.09	4	S⁺	P1
9	1/6	2/3	1/6	4	S ⁺	P0.5	1.05	-	S ⁺	P0
10	1/6	1/6	2/3	4	S ⁺	P0	1.07	-	S ⁺	P0

Tabla 3.15. Resultados del diseño de experimentos I, Simplex Lattice, Y_{PD}: Resultado visual de presencia de partículas sólidas; Y_d: Densidad de la solución; S⁻: Sabor amargo; S[/]: Sabor ácido; S⁺: Sabor dulce; P0: Partículas suspendidas; P0.5 Peluzas; P1 Sin partículas; P2 filamentos. La cantidades son descritas en la tabla 2.9 de metodología.

Experimento	pH	Solubilidad	Sabor	pH	Solubilidad	Sabor
DEI	inicial			final		
5	6	Soluble	Amargo/dulce	6	Soluble	Amargo/dulce
8	4	soluble	Amargo/dulce	4	soluble	Amargo/dulce

Tabla 3.16. Resultados de la prueba de enmascaramiento de sabor para las pruebas aceptables del diseño de experimentos.

Diseño de experimentos II (DEII).

El nuevo diseño de experimentos pretendía mejorar no solo solubilidad, también la palatabilidad. En la literatura se encontró un nuevo edulcorante (Galen IQ), prometía enmascarar sabores desagradables y permanecer con el sabor dulce por mas tiempo. El uso de este edulcorante no mejoró la palatabilidad de los experimentos. Se indentificó que los experimentos 1 y 5 permanecían estables, sin embargo, su sabor era desagradable (aún mas que al adicionar stevia). En el caso particular del experimento 4, al inicio era no soluble y al pasar el tiempo se



solubilizó, esto puede ser debido a que necesitaba mas tiempo de solubilización o bien, una modificación por degradación que mejoró la solubilidad, tomando en cuenta que ni pH, densidad y ni sabor se modificaron, es difícil asegurar una degradación, se necesitaría realizar un estudio de degradación, (ver tabla 3.16).

Mezcla	Solubilizante	Antioxidante	Edulcorante	Y _{pH}	Y _{Sabor}	Y _{PD}	Y _d	Y _{pH}	Y _{Sabor}	Y _{PD}	Y _d
1				(g/mL)							
1	1	0	0	6	S ⁺	P1	1.04	6	S ⁺	P1	1,04
2	0	1	0	3	S [/]	P0	1.00	2	S [/]	P0	1,00
3	0	0	1	6	S ⁰	P1	1.00	6	S ⁻	P0	1,00
4	1/2	1/2	0	3	S ⁻	P0	1.02	3	S ⁻	P1	1,02
5	1/2	0	½	6	S ⁻	P1	1.02	6	S ⁻	P1	1,02
6	0	1/2	½	3	S [/]	P0.5	1.00	3	S ^{/-}	P0.5/1	1,00
7	1/3	1/3	1/3	3	S ⁻	P0	1.01	3	S ⁻	P0	1,01
8	2/3	1/6	1/6	3	S ⁻	P0	1.03	3	S ⁻	P0	1,03
9	1/6	2/3	1/6	3	S ⁻	P0	1.01	3	S ⁻	P0	1,01
10	1/6	1/6	2/3	3	S ⁻	P0	1.01	3	S ⁻	P0	1,01

Tabla 3.17. Resultados del diseño de experimentos II, Simplex Lattice, Y_{PD}: Resultado visual de presencia de partículas sólidas; Y_d: Densidad de la solución; S⁺: Sabor amargo; S[/]: Sabor ácido; S⁰: Sin sabor; S⁻: Sabor dulce; P0: Partículas suspendidas; P0.5 Peluzas; P1 Sin partículas. La cantidades son descritas en la tabla 2.9 de metodología.

En este diseño se utilizaron los dos experimentos con mejor solubilidad (1 y 5), con el fin de mejorar sus propiedades organolépticas. El resultado fue negativo, no se mejoró el sabor. Las pruebas a la semana posterior se suspendieron debido a que en el medio se encontraba un sólido similar a un filamento de colonia de hongos, común en las soluciones orales. Dicha contaminación pudo ser por la manipulación de la solución para las diferentes pruebas y que galen IQ es un disacárido de glucopiranosil-D-sorbitol y glucopiranosil-D-manitol azúcares con alto contenido calórico. A fin de evitar esto en un futuro, se esterilizaron los frascos en donde se almacenaba la formulación mediante luz UV y las soluciones se filtraron con filtro Millex de 0.22 micrometros (esto impediría contaminaciones



debido a que el tamaño de un hongo y una bacteria es mayor tamaño a 0.22 micras).

Experimento DEI	pH inicial	Solubilidad	Sabor	Densidad (mg/mL)	Solubilidad posterior
1x	6	Presencia de sólidos	Amargo	1.12	Filamentos
5x	6	soluble	Amargo	1.03	Filamentos

Tabla 3.18 Resultados de la prueba de enmascaramiento de sabor para las pruebas aceptables de DEI.

Se decidió cambiar de edulcorante. Cabe señalar que en los dos diseños anteriores principalmente en el DEI se observó que aquellos experimentos con adición de antioxidante mostraban precipitados o formación de cristales, inicialmente se pensó que era el fármaco el que precipitaba, pero por esta secuencia de resultados se concluyó que quien mostraba problemas de solubilización era el antioxidante. Esto puede suceder, debido a que al colocar el solubilizante 1 se cambia la constante dieléctrica de agua y los enlaces que puede hacer el agua con el antioxidante se pierden, el ser un ácido débil su solubilización es por disociación parcial en agua, al competir con el solubilizante parte del antioxidante no puede hacer enlaces con el agua, precipitando en el medio, una vez formado un cristal de antioxidante este atraerá moléculas iguales y hará crecer el cristal.

Con lo anterior, se buscó un medio para hacer soluble al antioxidante, este no se cambió puesto que es un antioxidante adecuado en pediátricos y a pesar de su pH ácido es funcional en la solución. En las pruebas de solubilidad se encontró que glicerina y solubilizante 1 (uno de glicerina por dos de solubilizante 1) solubilizaban a teofilina (ver tabla 3.10).

**Diseño de experimentos III (DEIII).**

En este diseño se decidió usar glicerina, sin embargo, no se logró observar si podía solubilizar al antioxidante, debido a que, en todos se observaba la presencia de sólidos dispersos (tabla 3.19). En este caso se mantuvo constante al antioxidante en 0.4% en la solución y se variaron solubilizante 1, glicerina y edulcorante.

Mezcla	Solubilizante	Glicerina	Edulcorante	Y _{pH}	Y _{Sabor}	Y _{PD}	Y _{pH}	Y _{Sabor}	Y _{PD}
1									
1	1	0	0	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P0
2	0	1	0	3	S [/]	P0	3	S ⁺	P0
3	0	0	1	3	S ⁻	P0	3	S ⁺	P0
4	1/2	1/2	0	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P0
5	1/2	0	1/2	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P0
6	0	1/2	1/2	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P0
7	1/3	1/3	1/3	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P0
8	2/3	1/6	1/6	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P0
9	1/6	2/3	1/6	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P0
10	1/6	1/6	2/3	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P0

Tabla 3.19. Resultados del diseño de experimentos III, Simplex Lattice, Y_{PD}: Resultado visual de presencia de partículas sólidas; S⁻: Sabor amargo; S[/]: Sabor ácido; S⁰: Sin sabor; S⁺: Sabor dulce; P0: Partículas suspendidas; P0.5 Peluzas; P1 Sin partículas; P2 filamentos. Las cantidades son descritas en la tabla 2.9 de metodología.

Los resultados obtenidos no mostraron una mejora, puesto que ninguno solubilizo adecuadamente y el sabor no mejoró, en los experimentos 2 y 3 de sabores ácido y amargo dieron en la semana posterior un sabor dulce, posiblemente a un falso positivo por parte del sujeto experimental que provó la solución (si provó una solución más amarga estas pudieron parecer menos desagradables), o bien, la adición de glicerina y stevia no fueron homogéneas y al inicio aun no se disolvían por completo dando un sabor amargo, se puede observar que no se homogeneizaron en ningún momento, pero el cambio de temperatura y humedad pudieron modificar la solubilidad de glicerina (experimento 2) y edulcorante



(experimento 3), estos excipientes no eran causantes de los precipitados, por tanto, la solución permanece con sólidos dispersos, (ver tabla 3.19)

Diseño de experimentos IV (DEIV).

En el último diseño de experimentos “DE IV”, se cambió de solubilizante debido a que el solubilizante 1 (polietilenglicol) presenta un sabor amargo intenso que aunado con teofilina de sabor amargo potenciaban dicho sabor, generando el rechazo de la solución. El nuevo solubilizante fue adquirido tiempo después de los tres diseños de experimentos con el solubilizante 1. Se siguió con el uso de glicerina, debido a que el solubilizante 2 presentaba un sabor aceitoso. Se mantuvo la solubilidad de 1mg/mL.

Mezcla	Solubilizante	Glicerina	Edulcorante	Y _{pH}	Y _{Sabor}	Y _{PD}	Y _{pH}	Y _{Sabor}	Y _{PD}
2									
1	1	0	0	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P0
2	0	1	0	3	S[/]	P0.5	3	S⁻	P0
3	0	0	1	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P1
4	1/2	1/2	0	3	S⁺	P0.5	3	S⁺	P0
5	1/2	0	1/2	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P0
6	0	1/2	1/2	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P0
7	1/3	1/3	1/3	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P0
8	2/3	1/6	1/6	3	S ⁻	P0	3	S ⁻	P0
9	1/6	2/3	1/6	3	S ⁺	P2	3	S ⁺	P0
10	1/6	1/6	2/3	3	S ⁻	P2	3	S ⁻	P0

Tabla 3.20 Resultados del diseño de experimentos IV, Simplex Lattice, Y_{PD}: Resultado visual de presencia de partículas sólidas; Y_d: Densidad de la solución; S⁻: Sabor amargo; S[/]: Sabor ácido; S⁰: Sin sabor; S⁺: Sabor dulce; P0: Partículas suspendidas; P0.5 Peluzas; P1 Sin partículas; P2 turbio. La cantidades son descritas en la tabla 2.9 de metodología.

Para este diseño, se mostrará el análisis de los resultados mediante el uso de paquete estadístico STATISTICS version 5.1.



Como primer paso, se llevó a cabo la evaluación de los resultados obtenidos para la respuesta Y_{pH} = Medición del pH, mediante un análisis estadístico por ANOVA se determinó cual es el modelo que mejor describe a la respuestas, para lo cual inicialmente se realizó un análisis de los datos con el modelo de mayor orden (Cúbico completo). Cabe mencionar, que para establecer su significancia estadística; en caso de que el modelo cúbico completo no sea el más adecuado, se procede a analizar los datos con uno de menor orden y continuar hasta seleccionar aquel que sea significativo estadísticamente.

Para establecer que un modelo sea estadísticamente significativo, en cada una de las respuestas analizadas los valores calculados de p deberán ser menores a 0.05 (para alguno de los modelos) analizados con la prueba de ANOVA; otro indicador de la significancia estadística es el valor de F de Fisher ($\alpha=0.05$) de cada modelo, determinando que el valor de $F_{exp} > F_{teo}$ para la siguiente prueba de hipótesis:

$$H_0: E = 0$$

$$H_a: E \neq 0$$

En caso de que cumplir con dichos requisitos, ese es el modelo que describe mejor a los resultados y entonces se procede a determinar los coeficientes que se incluyen en la ecuación.

SIMPLEX-LATTICE DESIGN (DEGREE $M = 3$)

FACTORS = 3

**MODELO CÚBICO COMPLETO.**

ANOVA: Var.: pH

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs=10

Factor=3

Sequential fit of models of increasing complexity

Modelo del Diseño de Experimentos	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	2	0,000027	0,000597	7	0,000085	0,312849	0,741079	0,082051	0,000000
Quadratic	3	0,000148	0,000152	4	0,000038	3,887500	0,111324	0,765568	0,472527
Special Cubic	1	0,000000	0,000152	3	0,000051	0,000000	1,000000	0,765568	0,296703
Cubic	3	0,000051	0,000000	0	0,000000	--	--	1,000000	1,000000
Total Adjusted	9	0,000072							

Tabla 3.21. Resultados del análisis de varianza ANOVA, con los cuatro modelos utilizados del Simplex, para la variable pH del diseño de experimentos 4.

Al realizar la prueba de análisis de varianza (ANOVA), con el fin de seleccionar el modelo que describe adecuadamente los resultados con respecto a la variable de respuesta pH (Probando la bondad de ajuste del modelo), puede observarse que no existe un modelo específico que describa los datos, ya que los valores de p son mayores a 0.05 ($p > 0.05$), para cada uno de ellos, por lo tanto, nos indican que no son estadísticamente significativos (Tabla 3.21).

Del mismo modo, se pueden observar los valores de F_{exp} que en todos los casos con menores que $F_{teo} = 5.391$ ($F_{teo} > F_{exp}$), indicando que no existe evidencia significativa para rechazar H_0 , por tanto, no hay un modelo estadísticamente significativo (Tabla 3.21).



Overall Fit of Model; Var.: pH

Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 10

Factor = 3 Modelo cúbico completo

	SS	df	MS	F	p
Model	0,00065	9	7,2222E-05	--	--
Total Error	0	0	0		
Total Adjusted	0,00065	9	7,2222E-05		

Tabla 3.22. Resultados del análisis de varianza ANOVA, con el modelo cúbico completo del diseño Simplex, para la variable pH del diseño de experimentos 4.

Al desarrollar por separado la tabla de ANOVA para el Modelo Cúbico Completo, teniendo como respuesta el vaor del pH, se puede observar que los resultados de F y p no pueden ser determinados, debido a que es un modelo saturado, confirmándose que él, no es estadísticamente significativo, porque no se ajusta a los datos (Tabla 3.22). La tabla que se presenta a continuación, tiene la finalidad de observar el reporte dado por el programa estadístico para los pseudocomponentes (Tabla 3.23).

Coeffs (recoded comps); Var.: pH; R-sqr = 1.0

Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 10

Factor = 3

DV: pH

	Coeff.
(A)SOLUB	0,21
(B)GLIC	0,22
(C)EDULC	0,23
AB	0,0675
AC	0,045
BC	-0,0225
ABC	2,0091E-15
AB(A-B)	-0,1125
AC(A-C)	0,045
BC(B-C)	0,0225

Tabla 3.23. Resultados obtenidos mediante el programa estadístico de los pseudocomponentes, con el modelo cúbico completo del diseño Simplex, para la variable pH del diseño de experimentos 4.

Ecuación final en términos de pseudocomponentes.

Por otro lado, el programa STATISTICA calculó los valores de los coeficientes de la ecuación que describe el Modelo Cúbico Completo, sin embargo, en este caso no es correcto utilizarlo al no existir la bondad de ajuste.

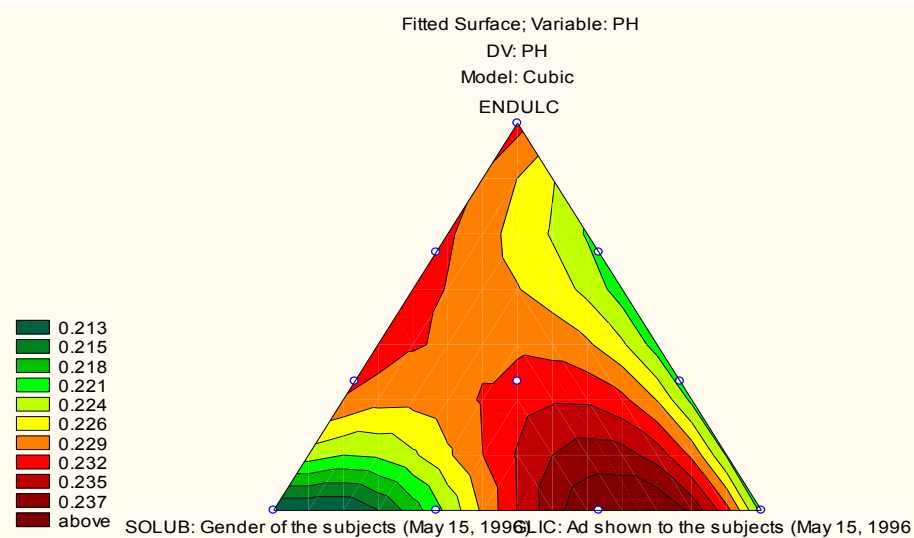


Figura 3.15. Gráfica de superficie de respuesta para la variable de respuesta pH con el Modelo Cúbico Completo.

La gráfica anterior, muestran la superficie de respuesta para el Modelo Cúbico Completo. En ella se puede determinar el pH óptimo para la solución, en el que es más estable la solución de acuerdo a la proporción de los componentes ácidos añadidos en la formulación de una solución oral de teofilina (Gráfica Demostrativa 3.15).

De acuerdo con el análisis estadístico de los resultados obtenidos para la respuesta pH, no hay un modelo matemático adecuado. Por lo tanto no podemos obtener una ecuación final en términos de los pseudocomponentes.

Por lo tanto, se selecciona la región experimental óptima de acuerdo con las evaluaciones y observaciones escogiendo aquella formulación que cumple mejor



con los requisitos establecidos para el producto, sin embargo, los resultados de pH no varían significativamente. Se analizarán las otras 2 variables de respuesta.

MODELO CÚBICO COMPLETO.

ANOVA: Var.: PD (Partículas Dispersas)

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs=10

Factor=3

Sequential fit of models of increasing complexity

	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	0,233333	2	0,116667	0,166667	7	0,023810	4,900000	0,046694	0,583333	0,464286
Quadratic	0,100000	3	0,033333	0,066667	4	0,016667	2,000000	0,256387	0,833333	0,625000
Special Cubic	0,001190	1	0,001190	0,065476	3	0,021825	0,054545	0,830364	0,836310	0,508929
Cubic	0,065476	3	0,021825	0	0	0	--	--	1	1
Total Adjusted	0,400000	9	0,044444							

Tabla 3.24. Resultados del análisis de varianza ANOVA, con los cuatro modelos utilizados del Simplex, para la variable PD del diseño de experimentos 4.

Al realizar la prueba de análisis de varianza (ANOVA), con el fin de seleccionar el modelo que describe adecuadamente los resultados con respecto a la variable de respuesta PD (Probando la bondad de ajuste del modelo), puede observarse que no existe un modelo específico que describa los datos, ya que los valores de p son mayores a 0.05 ($p > 0.05$), para cada uno de ellos, por lo tanto, nos indican que no son estadísticamente significativos (Tabla 3.24).

Del mismo modo, se pueden observar los valores de F_{exp} que en todos los casos con menores que $F_{teo} = 5.391$ ($F_{teo} > F_{exp}$), indicando que no existe evidencia significativa para rechazar H_0 , por tanto, no hay un modelo estadísticamente significativo (Tabla 3.24).



Overall Fit of Model; Var.: PD

Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 10

Factor = 3 Modelo cúbico completo

	SS	df	MS	F	p
Model	0,4	9	0,044444444	--	--
Total Error	0	0	0		
Total Adjusted	0,4	9	0,044444444		

Tabla 3.25. Resultados del análisis de varianza ANOVA, con el modelo cúbico completo del diseño Simplex, para la variable PD del diseño de experimentos 4.

Al desarrollar por separado la tabla de ANOVA para el Modelo Cúbico Completo, teniendo como respuesta la medición del PD, se puede observar que los resultados de F y p no pueden ser determinados, debido a que es un modelo saturado, confirmándose que este no es estadísticamente significativo, por que no se ajusta a los datos (Tabla 3.25).

La tabla que se presenta a continuación, tiene la finalidad de observar el reporte dado por el programa estadístico para los pseudocomponentes (Tabla 3.26).

Coeffs (recoded comps); Var.: PD; R-sqr = 1.0

Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 10

Factor = 3

DV: PD

	Coeff.
(A)SOLUB	0,0000000
(B)GLIC	0,5000000
(C)EDULC	0,0000000
AB	0,0000000
AC	0,0000000
BC	-1,1250000
ABC	-1,1250000
AB(A-B)	-2,2500000
AC(A-C)	0,0000000
BC(B-C)	-1,1250000

Tabla 3.26. Resultados obtenidos mediante el programa estadístico de los pseudocomponentes, con el modelo cúbico completo del diseño Simplex, para la variable PD del diseño de experimentos 4.

Ecuación final en términos de pseudocomponentes.

Por otro lado, el programa STATISTICA calculó los valores de los coeficientes de la ecuación que describe el Modelo Cúbico Completo, sin embargo, en este caso no es correcto utilizarlo al no existir la bondad de ajuste.

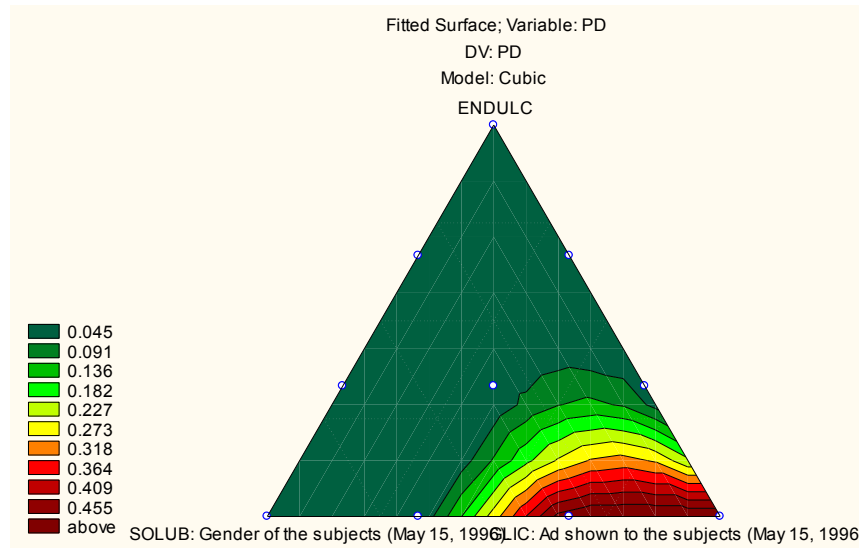


Figura 3.16. Gráfica de superficie de respuesta para la variable de respuesta PD con el Modelo Cúbico Completo.

La gráfica anterior, muestran la superficie de respuesta para el Modelo Cúbico Completo. En ella se puede determinar la solubilidad que presentan las soluciones de acuerdo a la proporción del solubilizante añadidos en la formulación de una solución oral de teofilina (Gráficas Demostrativas 3.16).

De acuerdo con el análisis estadístico de los resultados obtenidos para la respuesta PD, no hay un modelo matemático adecuado. Por lo tanto no podemos obtener una ecuación final en términos de los pseudocomponentes.

Por lo tanto, se selecciona la región experimental óptima de acuerdo con las evaluaciones y observaciones escogiendo aquella formulación que cumple mejor con los requisitos establecidos para el producto que corresponden a los experimentos 2 y 4, mostrando una mayor solubilidad



MODELO CÚBICO COMPLETO.

ANOVA: Var.: Sabor

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs=10

Factor=3

Sequential fit of models of increasing complexity

	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	0,325000	2	0,162500	0,331250	7	0,047321	3,433962	0,091370	0,495238	0,351020
Quadratic	0,152679	3	0,050893	0,178571	4	0,044643	1,140000	0,434045	0,727891	0,387755
Special Cubic	0,007440	1	0,007440	0,171131	3	0,057044	0,130435	0,741917	0,739229	0,217687
Cubic	0,171131	3	0,057044	0	0	0	--	--	1	1
Total Adjusted	0,656250	9	0,072917							

Tabla 3.27. Resultados del análisis de varianza ANOVA, con los cuatro modelos utilizados del Simplex, para la variable Sabor del diseño de experimentos 4.

Al realizar la prueba de análisis de varianza (ANOVA), con el fin de seleccionar el modelo que describe adecuadamente los resultados con respecto a la variable de respuesta Sabor (Probando la bondad de ajuste del modelo), puede observarse que no existe un modelo específico que describa los datos, ya que los valores de p son mayores a 0.05 ($p > 0.05$), para cada uno de ellos, por lo tanto, nos indican que no son estadísticamente significativos (Tabla 3.27).

Del mismo modo, se pueden observar los valores de F_{exp} que en todos los casos con menores que $F_{teo} = 5.391$ ($F_{teo} > F_{exp}$), indicando que no existe evidencia significativa para rechazar H_0 , por tanto, no hay un modelo estadísticamente significativo (Tabla 3.27).



Overall Fit of Model; Var.: Sabor

Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 10

Factor = 3 Modelo cúbico completo

	SS	df	MS	F	p
Model	0,65625	9	0,07291667	--	--
Total Error	0	0	0		
Total Adjusted	0,65625	9	0,07291667		

Tabla 3.28. Resultados del análisis de varianza ANOVA, con el modelo cúbico completo del diseño Simplex, para la variable pH del diseño de experimentos 4.

Al desarrollar por separado la tabla de ANOVA para el Modelo Cúbico Completo, teniendo como respuesta el sabor de la solución, se puede observar que los resultados de F y p no pueden ser determinados, debido a que es un modelo saturado, confirmándose que esté, no es estadísticamente significativo, porque no se ajusta a los datos (Tabla 3.28).

La tabla que se presenta a continuación, tiene la finalidad de observar el reporte dado por el programa estadístico para los pseudocomponentes (Tabla 3.29).

Coeffs (recoded comps); Var.: pH; R-sqr = 1.0

Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 10

Factor = 3

DV: Sabor

	Coeff.
(A)SOLUB	-7,4537E-17
(B)GLIC	0,5
(C)EDULC	-1,007E-16
AB	0,5625
AC	4,1281E-16
BC	-1,125
ABC	-2,8125
AB(A-B)	-3,9375
AC(A-C)	-9,7023E-17
BC(B-C)	-1,125

Tabla 3.29. Resultados obtenidos mediante el programa estadístico de los pseudocomponentes, con el modelo cúbico completo del diseño Simplex, para la variable Sabor del diseño de experimentos 4.

Ecuación final en términos de pseudocomponentes.

Por otro lado, el programa STATISTICA calculó los valores de los coeficientes de la ecuación que describe el Modelo Cúbico Completo, sin embargo, en este caso no es correcto utilizarlo al no existir la bondad de ajuste.

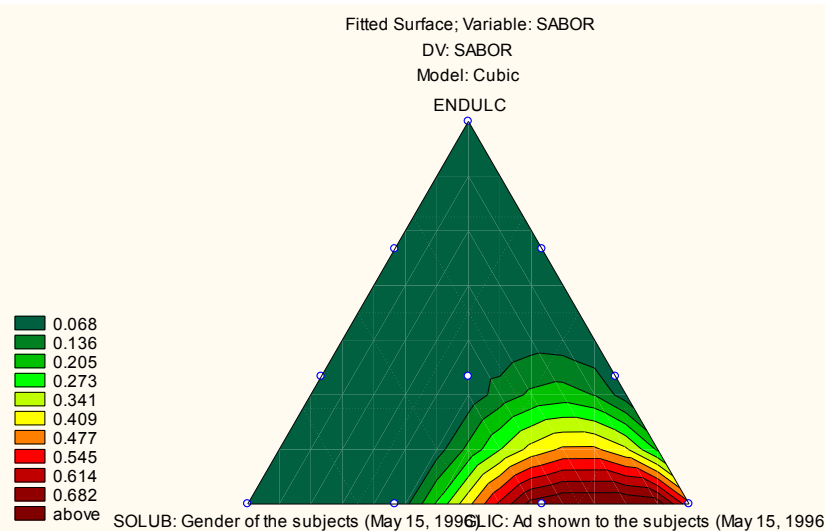


Figura 3.17. Gráfica de superficie de respuesta para la variable de respuesta Sabor con el Modelo Cúbico Completo.

La gráfica anterior, muestran la superficie de respuesta para el Modelo Cúbico Completo. En ella se puede determinar la formulación con mejores características organolépticas en este caso el sabor, (Gráfica Demostrativa 3.17).

De acuerdo con el análisis estadístico de los resultados obtenidos para la respuesta Sabor, no hay un modelo matemático adecuado. Por lo tanto no podemos obtener una ecuación final en términos de los pseudocomponentes.

En este caso, se selecciona la región experimental óptima de acuerdo con las evaluaciones y observaciones escogiendo aquella formulación que cumpla mejor los requisitos establecidos para el producto que corresponden a los experimentos 2 y 4.



Estos experimentos (2 y 4), se filtraron observándose que el experimento 4 era el que poseía una mayor ventaja en cuanto a la estabilidad, en comparación con el experimento 2, debido a que el experimento 4 contiene ambos solubilizantes lo que la podría hacer mas estable a la solución con respecto al tiempo y enmascararía mas el sabor amargo de teofilina y el sabor aceitoso del solubilizante 2.

Al experimento 4 del DEIV, se le adicionó edulcorante (0.1g) mejorando el sabor amargo, con ello, se pensó en usar un saborizante que diera una sensación organoléptica adecuada. Debido a que el saborizante estaba muy concentrado y picaba con la adición de 1 a 4 gotas, se hizo una dilución de 0.5 mL de saborizante en 20 mL de agua y se le agregó una gota por cada 20 mL de solución. Finalmente se obtuvo el resultado esperado: una solución homogénea con sabor agradable.

La propuesta de la formulación quedo de la siguiente manera para 1mg/mL

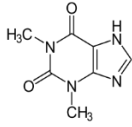
Componente	Cantidad
Teofilina 	0.080g
Conservador	0.104g
Antioxidante	0.320g
Solubilizante 2	0.104g
Glicerina	0.2mL
Edulcorante	0.112g
Saborizante	4 gotas
Agua	c.b.p. 80mL

Tabla 3.30 Cantidades de componentes de la solución pediátrica final.



Esta solución se acondicionó en frascos goteros de plástico translúcidos suaves, las cuales fueron sometidas a pruebas de ciclado térmico como una prueba de estabilidad preliminar, (figura 3.18).



Figura 3.18. Formula final, solución oral pediátrica en acondicionamiento primario, para prueba de ciclado.

Tomando en cuenta que existen dosis con concentraciones de 20mg y es difícil que un niño pequeño tome 20mL del medicamento, a pesar de su agradable sabor. Se realizó un reproceso, aumentando la concentración de teofilina al doble (2mg/mL), esta solución mantuvo solubilidad, por lo que, se le realizaron las mismas pruebas de estabilidad preliminar que a la solución con solubilidad de 1mg/mL. Sin embargo, se decidió acondicionarla en frascos de vidrio color ámbar con gotero (figura 3.19).

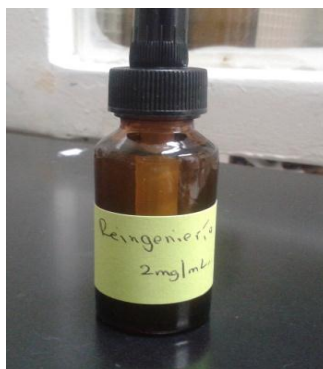


Figura 3.19. Formula final, solución oral pediátrica en acondicionamiento primario en frasco de vidrio color ámbar con gotero de plástico, para prueba de ciclado.

3.5 PRUEBAS DE ESTABILIDAD PRELIMINAR

Se realizaron las determinaciones pertinentes en ambas formulaciones, obteniendo valores similares al inicio y al final de la prueba.

Prueba de ciclado térmico							
Parámetro	Formulación I (1 mg/mL)					Formulación II (2 mg/mL)	
	Día 0	Día 7		Día 15		Día 0	Día 7
pH	3	3	3	3	3	3	3
Densidad	1.0016g/mL	1.0012g/mL	1.0012g/mL	1.0017g/mL	1.0017g/mL	1.0026g/mL	1.0020g/mL
Sabor	Dulce-cereza	Dulce-cereza	Dulce-cereza	Dulce-cereza	Dulce-cereza	Dulce-cereza	Dulce-cereza
Apariencia de la solución	Ligera turbidez	Ligera turbidez	Ligera turbidez	Ligera turbidez	Ligera turbidez	Ligera turbidez	Ligera turbidez
Partículas suspendidas	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Índice de refracción	1.334010	1.332002	1.333758	1.334008	1.335348	1.334010	1,334008

Tabla 3.31. Resultados obtenidos de la formulación de una solución oral de teofilina (1 y 2 mg/mL) posterior a las pruebas de ciclado térmico.



T=12°C		Compuestos observados		
Hr=66%				
%CV 2.37%		Rf	Rf	Rf
Referencias	Teofilina	0,83	-	-
	Solubilizante 2	-	0.89	-
	Conserador	-	0,94	-
	Edulcorante	-	0.88	-
	Saborizante	-	0.89	-
Formulaciones	Formulación 1mg/mL inicio	0,83	0,91	0,87
	Formulación 1mg/mL (7 días despues)	0,82	0,85	0,84
	Formulación 1mg/mL (15 días después)	0,83	0,89	0.88
	Formulación 2mg/mL inicio	0,83	0,89	-
	Formulación mg/mL (7 días después)	0,84	0,91	0,92

Tabla 3.32 Resultados obtenidos para la formulación de una solución oral de teofilina a las 2 diferentes concentraciones (1 y 2 mg/mL) por ciclado térmico.

Como se observa en la tabla 3.31, no hay cambios significativos en la densidad relativa y en el índice de refracción de ambas formulaciones, atribuible a que los excipientes de la formulación son compatibles y por tanto, no existe reacción de degradación entre ellos, ni con el fármaco.

En cuanto al pH, las soluciones se matuvieron constantes durante el periodo de estudio, manteniendo la estabilidad de la solución y de teofilina, debido a que esta se degrada a pH= 1 (medios ácidos como HCl).

No existió cambio perceptible en las propiedades organolépticas de las soluciones: apariencia (color y olor), partículas suspendidas, sabor. Como se había mencionado, posterior a la elaboración de la solución, se filtró mediante filtros de 0.22 μm , tamaño lo suficientemente pequeño como para impedir el paso de



bacterias y hongos, este filtrado se conservó en los frascos goteros correspondientes, realizándose bajo condiciones asépticas impidiendo la contaminación microbiológica de la solución final.

De acuerdo a los resultados obtenidos por cromatografía en capa fina, casi todas las soluciones del medicamento formulado muestran dos manchas posteriores a la elución, mediante el revelado por UV (tabla 3.32 y figura 3.20). Uno de los Rf resultantes de esas manchas es teofilina, que corresponde a 0.83 para teofilina sola y entre 0.82-0.84 para las formulaciones, la existencia de otra mancha expandida (figura 3.20), no se deben a una degradación, puesto que en la formulación existen compuestos que pueden absorber en el UV, tales como: el solubilizante 2 que puede formar una conjugación por la larga cadena de caprolactama y el conservador que presenta enlaces covalentes simples alternados con enlaces dobles y un grupo carbonilo que lo hacen absorber en el UV. Como referencia se colocaron solubilizante 2, conservador, saborizante y edulcorante, a fin de identificar los compuestos observables en las placas.

Las manchas del conservador y el solubilizante 2 presentan un Rf de 0.94 y 0.89 respectivamente (ver tabla 3.32), que comparadas con los Rf de las formulaciones coinciden con estos compuestos que absorben en el UV, por lo que estas manchas pertenecen al conservador y al solubilizante 2.

Cabe mencionar que la estructura química del edulcorante, presenta ciclos en los cuales existe una unión O-CH-O-COH que podría presentar absorción en la longitud de onda de la cámara de UV (254nm). Así mismo, el saborizante formado por un anillo aromático, podría presentar absorción. En la placa se observa una ligera mancha en ambos compuestos con Rf de 0.88 para edulcorante y de 0.89 para el saborizante. Por tanto, estos compuestos aportarían el aumento de dicha mancha en la placa para las formulaciones finales.

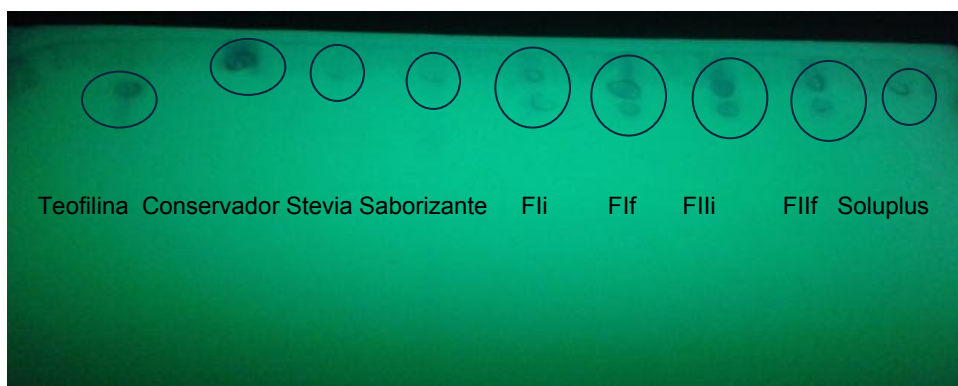


Figura 3.20. Cromatografía de la formulación, antes y después de la prueba de ciclado, elución con medio de BP 80:20.

Con respecto a los productos de degradación de teofilina, mencionados por la British Pharmacopoeia, tales como: Cafeína, 3-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona, teofilidina, N-(6-amino-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-il)formamida, etofilina y 1,3-dimetil-7,9-dihrido-1H-purina-2,6,8(3H)-triona. Se puede mencionar que la medición de estabilidad mediante el uso de espectrofotometría UV-Vis, no es adecuada debido a que los compuestos de degradación son muy similares a teofilina, por tanto, el espectro de absorción sería el mismo o muy similar (figura 3.21).

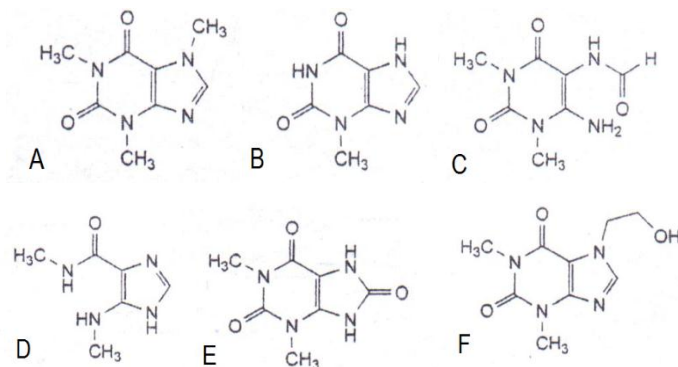


Figura 3.21. Productos de degradación de teofilina con respecto a la British Pharmacopoeia: A) Cafeína; B) 3-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona; C) N-(6-amino-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-il)formamida; D) Teofilidina, E) 1,3-dimetil-7,9-dihrido-1H-purina-2,6,8(3H)-triona y F) Etofilina.

Por otro lado, el uso de cromatografía en capa fina tiende a ser más adecuado para el fármaco, puesto que la polaridad cambia en cada una de las moléculas. Esta metodología mostró ser capaz de diferenciar dos compuestos con absorciones en longitudes de onda similares, debido a que primero se generó una separación y posteriormente de reveló mediante luz UV.

	Rf
Rep 1	0,83
Rep 2	0,84
Rep 3	0,81
Prom	0,83
DE	0,02
%CV	1,97

Tabla 3.33. Resultados obtenidos en la cromatografía con la elaboración de 3 repeticiones, para determinar el %CV.

La cromatografía en capa fina da resultados muy similares en las tres placas elaboradas, se obtuvo un %CV de 1.97%, por tanto, es un método consistente para su uso en las pruebas preliminares de estabilidad. Sin embargo, la separación necesita una elución por gradiente de polaridad, destinado a metodologías como Cromatografía de Líquidos de Alta Eficiencia (HPLC).



CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

Con el análisis del estudio de utilización de medicamentos dosificados en un Hospital Privado de Tercer Nivel de Atención, se logró identificar la necesidad de desarrollar formulaciones adecuadas para la población pediátrica y de esta forma evitar el fraccionamiento de medicamentos, que puedan caer en errores de dosificación o intoxicaciones por concentración de excipientes no aptos para consumo pediátrico.

Se comprobó que la teofilina se encuentra entre los 9 fármacos principalmente utilizados en un Hospital de Tercer Nivel de Atención, los cuales fueron preparados a partir de presentaciones aprobadas para adultos, observando un intervalo de dosificación amplio, siendo 2, 2.5, 3, 4, 6 mg los mayormente prescritos. Por tanto, se formularon dos soluciones de teofilina una de 1mg/mL y otra de 2mg/mL, cubriendo la dosificación de la mayor parte de la población pediátrica, con volúmenes aceptables para su administración.

Se investigaron los problemas de solubilidad que presenta la teofilina en agua, por lo que se tuvieron que realizar diversas pruebas en medios acuosos con cosolventes aceptados como polietilenglicol, para su uso en pacientes pediátricos.

La teofilina es un fármaco poco soluble en agua, mediante pruebas de preformulación se logró identificar al solubilizante capaz de disolver al fármaco y mantenerse estable en solución. Así mismo, se realizaron las pruebas para identificar la posible degradación del fármaco con los excipientes, donde ninguno de ellos presentó un cambio en la solución oral de teofilina.

El solubilizante 2 fue capaz de disolver a la Teofilina y ser compatible con esta misma, sin embargo, el uso de este solubilizante no ha sido provado en



formulaciones líquidas, la ficha técnica del producto lo recomienda en dispersiones sólidas, pero mostró un buen efecto solubilizante en solución. Debido a esto es necesario realizar pruebas que permitan observar la seguridad y eficacia de la nueva formulación.

Mediante el uso del Diseño de Experimentos: Simplex Lattice se buscó la formulación adecuada. Al analizar todos los resultados, no se logró obtener un modelado matemático que explicará el comportamiento de los resultados. Esto se puede deber a que existen otros factores en la formulación, que no fueron evaluados, pero que influyen en las respuestas.

Revisando los resultados y comparando estos con los requisitos establecidos para una formulación adecuada, solo la formulación 4 del Diseño IV (DEIV 4) resultó ser adecuada.

Con el fin de mejorar sus propiedades organolépticas, la formulación DEIV 4, fue mejorada mediante una optimización adicionando un sabor a cereza. Así mismo, se aumentó la concentración de la solución oral, obteniendo dos soluciones orales de teofilina.

Ambas formulaciones demostraron ser estables tanto físicamente como químicamente, al ser sometidas a estrés en las pruebas de estabilidad preliminar, mediante ciclado térmico.

Por lo tanto, se logró desarrollar un medicamento oral en solución de teofilina para pacientes pediátricos.



RECOMENDACIONES:

A pesar de haber obtenido una formulación aparentemente estable y que cubre los requerimientos de aceptación para pacientes pediátricos, es necesario realizar pruebas que permitan determinar la seguridad y efectividad en el tratamiento con el nuevo medicamento.

Así mismo, desarrollar y validar el método analítico de cuantificación del fármaco y de detección de los componentes de degradación del principio activo, como las estabilidades pertinentes de acuerdo a la regulación mexicana (Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos).



REFERENCIAS



REFERENCIAS

1. Napal LV. Gestión en Farmacia Hospitalaria [Internet]. Hospital de Navarra: Formación continuada para farmacéuticos de hospital; 2015 [Julio 2015]. Disponible en: www.ub.edu/legmh/capitols/giraldez.pdf
2. Valverde ME. Farmacia Pediátrica Hospitalaria [Internet]. 1ra ed. Madrid: Elsevier España; 2011 [Julio 2015]. Disponible en: gruposdetrabajo.sefh.es
3. Organización Mundial de la Salud. Algunos datos sobre los niños y los medicamentos de uso pediátrico [Internet]. 2005 [citado Agosto 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/childmedicines/media/facts/es/#>
4. Fernández LMF, Manrique RS y Sanjurjo SM. Seguridad en el uso de medicamentos en pediatría (Drug use safety in pediatrics). Arch Argent Pediatr. [Revista en línea] 2011 [citado Julio 2015]; 109(6):510-518. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v109n6/v109n6a09.pdf>
5. INEGI. Número de habitantes. [Internet]. México. 2010 [Consulta Julio 2015]. Disponible en: <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/habitantes.aspx?tema=P>
6. Organización Mundial de la Salud. UNICEF. Grupo del Banco Mundial. Datos recientes revelan un rápido descenso sin precedentes en las tasas de mortalidad infantil. Comunicado de prensa. [Internet]. Ginebra: Septiembre 2014 [citado Agosto 2015]. Disponible en: www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/child_mortality_estimates/es/
7. Organización Mundial de la Salud. Las 10 causas principales de defunción en el mundo. Comunicado de prensa [Internet]. Mayo 2014 [citado Agosto 2015]. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index2.html
8. Pereira LD, Groton RPh. Pediatric Formulation Development: Challenges and Opportunities from an Industry Perspective [Presentation]. Pediatric Oncology Subcommittee of the Oncologic Drugs Advisory Committee. Pfizer. December 2009.
9. Fernández CMJ. Necesidad de la investigación pediátrica con medicamentos. Perspectiva de una agencia reguladora [Internet]. Madrid: Spanish Publishers Associates;



- 2012 [Consulta Agosto 2015]. Disponible en: www.institutoroche.es/web/pdf/2012/...pediatria/libro_pct_completo.pdf
10. World Health Organization. Promoting safety of medicines for children. [Internet]. Ginebra: 2007 [citado Agosto 2015]. Disponible en: www.who.int/iris/handle/10665/44003
11. Yaffe SJ, Aranda VJ. Neonatal and Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice. 4ta ed. Buenos Aires. Wolters Kluwer; 2010.
12. García GM, Munar BF. Peculiaridades del Paciente Pediátrico [Internet]. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron: 2012 [citado Agosto 2015]. Disponible en: www.scartd.org/arxius/pedia1_2012.pdf
13. Herrera CJ, Montero TJC. Atención Farmacéutica en Pediatría. Madrid: Elsevier España; 2007.
14. Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2010. México: Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud; Dirección General de Epidemiología. 2012 [citado Agosto 2015]. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx>
15. Reyes MA, Aristizábal DG, Leal QFJ. Neumología Pediátrica. Infección, Alergia y Enfermedad Respiratoria en el Niño. 5ª ed. Bogotá: Editorial Medica Panamericana; 2006.
16. Theophylline. [Actualizado Septiembre 2015; citado Agosto 2015]. Disponible en: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00277>
17. Clarke EGC. Isolation and Identification of Drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material. Gran Bretaña: Editorial The Pharmaceutical Press; 1974.
18. Clarke EGC. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 3ra ed. Londres: Editorial The Pharmaceutical Press; 2004.
19. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10ª ed. México: Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2013.
20. Taketomo CK, Hurlburt HJ. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. 22st ed. U.S.: Lexicomp; 2015.
21. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. 2012 ed. Teofilina oral [citado Agosto 2015]. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>
22. Aulton ME. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticos. 2da ed. España: Elsevier Science, Versión en español; 2004.
23. Helman FR. Farmacotecnia teórica y práctica. Buenos Aires: Continental; 1962-1981.



24. Sarabia MM, López AR, Rivera GP, Díaz EJJ, Cervantes SA. Estabilidad de fármacos y medicamentos. México: UNAM, Cuautitlán; 2004.
25. Pinto CJ. Pediatric Dosage Development: Where Are We? [Presentation]. (FDA) U.S.; Setiembre 2014.
26. Committee on Drug. "Inactive" Ingredients in Pharmaceutical Products: Update (Subject Review). American Academy of Pediatrics [Revista en línea]. 2004 [Consultado Agosto 2015]; 114(2)506. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/99/2/268.full>.
27. CFSAN/Office of Food Additive Safety. Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000348. [Actualizado Diciembre 2014; citado Agosto 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/grasnoticeInventory>
28. Román FD. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. México: Asociación Farmacéutica Mexicana; c1990.
29. FUNDIBEQ. Diseño de experimentos [PDF]. Disponible en: <http://www.fundibeq.org/opencms/opencms/PWF/home/index/index.html>
30. Diseño de Experimentos con mezclas, Simplex Lattice. Disponible en: tesis.uson.mx/digital/tesis/docs/8128/Capitulo3.pdf
31. Bajaj S, Singla D, Sakhuja N. Stability Testing of Pharmaceutical Products. Journal of Applied Pharmaceutical Science.2012;02(03) 129-138.
32. Norma Oficial Mexicana, NOM-073-SSA1-2005 "Estabilidad de fármacos y medicamentos". Secretaría de Salud (20 Agosto 2003).
33. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia. London: The Stationery Office; vol I: 2012.
34. Committee on Drugs. "Inactive" Ingredients in Pharmaceutical Products: Update. J Neurosurg Pediatr. 1997; 99(2):268-78.
35. Smolinske CS. Handbook of Food, Drug and Cosmetic Excipients. Londres: CRC Press; 1992.
36. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ª ed. Estados Unidos de América: Pharmaceutical Press, American Pharmacists Association; 2009.
37. CFSAN/Office of Food Additive Safety. Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000184. [Actualizado Marzo 2006; citado Agosto 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/grasnoticeInventory>.