



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

“ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE FÓRMULAS MAGISTRALES

LÍQUIDAS PREPARADAS PARA USO PEDIÁTRICO DE

ENALAPRIL, SILDENAFIL E IRBESARTÁN”

Trabajo de titulación presentado para optar el grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR: PAÚL VINICIO DOMÍNGUEZ BERRÚ

TUTOR: BQF. FAUSTO CONTERO BEDOYA

Riobamba - Ecuador

2015

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El tribunal del trabajo de Titulación certifica que; El trabajo de investigación: **“ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE FORMULAS MAGISTRALES LÍQUIDAS PREPARADAS PARA USO PEDIÁTRICO DE ENALAPRIL, SILDENAFIL E IRBESARTÁN”**, de responsabilidad del señor Paúl Vinicio Domínguez Berrú, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de trabajo de titulación, quedando autorizada su presentación.

FIRMA

FECHA

Dr. Jaime Bejar
**DECANO FACULTAD DE
CIENCIAS**

BQF. Fausto Contero
**DIRECTOR DEL TRABAJO
DE TITULACIÓN.**

Dra. María Eugenia Macas
MIEMBRO DEL TRIBUNAL

**NOTA DE TRABAJO DE
TITULACIÓN**

Yo, Paúl Vinicio Domínguez Berrú, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en este Trabajo de Titulación; y el patrimonio intelectual del mismo, pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO.

PAÚL VINICIO DOMÍNGUEZ BERRÚ

DEDICATORIA

Este trabajo de titulación va dedicado a cada una de las personas que directa o indirectamente ayudaron a que sea una realidad. En especial quiero dedicarlo a mis padres, la Señora Carmen Yolanda Berrú Vega y el Señor Ángel Enrique Domínguez quienes han sido los mejores educadores que he tenido, han ido fortaleciendo día a día mi carácter, convicciones, anhelos y sueños que poco a poco los puedo ir cumpliendo, me han dejado la mejor herencia que podido tener, la educación y el amor por los hijos. Como no dedicarlo a mis hermanas Paola y Katherine y mi hermano Ramiro si han sido mi soporte en los momentos más difíciles que se puede tener en la vida universitaria, han sido mis mejores amigas y amigo, mi ejemplo, mi fuerza y mi apoyo.

He dejado para el final en este caso al ser más importante en mi vida, mi hija Milka Sarahí Domínguez P. quien desde hace ocho años tiene toda mi atención, mi amor, mi cariño, convirtiéndose en mi inspiración desde aquel día en que tuve por primera vez en mis brazos, un ser tan frágil y divino a quien en voz baja le prometí seria la hija de un profesional, el mejor en su rama y ahora que estoy cumpliendo con esa promesa será el mejor ejemplo de trabajo, esfuerzo y sacrificio que puedo dedicar a mi hija.

Paúl V. Domínguez B.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por la salud, trabajo y sabiduría que ha brindado a mi familia, a mi hija y a mi persona para poder seguir en el buen camino.

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por abrirme sus puertas y facilitar su infraestructura y personal docente para formarme como un profesional con conocimientos académicos sólido, aptitudes y destrezas necesarias para consolidar un profesional técnico con calidad y calidez que sea útil a la sociedad.

Al BQF. Fausto Contero por su valiosa e incondicional ayuda no solo como profesional si no como amigo quien impartió sus conocimientos y tutoría en la ejecución de la presente investigación.

Al Dr. Carlos Pilamunga por su generosidad, asesoramiento y colaboración con sus conocimientos teórico-prácticos en la concepción de este proyecto.

A todas mis amigas y amigos por su voz de apoyo y deseos de que este proyecto de investigación sea culminado con éxito.

Paúl V. Domínguez B.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	xi
SUMMARY	xii
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I.....	4
MARCO TEÓRICO	4
1.1. Evolución de la Formulación magistral	4
1.2. Principales definiciones en formulación magistral	5
1.4. Principios Activos.....	13
1.4.1. <i>Enalapril</i>	13
1.4.2. <i>Sildenafil</i>	14
1.4.3. <i>Irbesartán</i>	16
1.5. Estabilidad de Medicamentos	17
1.5.1 <i>Factores que afectan a la estabilidad del medicamento</i>	17
1.5.2. <i>Tipo de inestabilidad del medicamento</i>	17
1.5.3. <i>Estudio de estabilidad</i>	18
1.5.4. <i>Tipos de estudios de estabilidad</i>	18
2.6 Cinética Química en Estabilidad de Medicamentos.....	19
1.7. Antecedentes de la Investigación	20
CAPITULO II.....	23
METODOLOGÍA	23
2.1. Tipo y Diseño de Investigación.....	23
2.2. Unidad de análisis o muestra	23
2.3. Técnicas de Recolección de Datos	24
2.3.1. <i>Medicamentos para Fórmulas Magistrales</i>	24

2.3.2. Estándares para el control en el HPLC.....	24
2.3.3. Materiales de laboratorio	25
2.3.4. Materiales y reactivos para determinar la concentración de principio activo en HPLC	
2.3.5 Preparación de soluciones para lecturas en el HPLC	26
2.3.6. Preparación de Soluciones de Estándar para Lecturas en el HPLC	27
2.3.7. Preparación de fórmulas magistrales líquidas para estudio de estabilidad	30
2.4. Tratamiento Estadístico y Tabulación de Datos.....	33
CAPITULO III	34
RESULTADOS Y DISCUSIONES	34
3.1 Procedimiento normalizado de trabajo.....	34
3.2 Estabilidad de las Fórmulas Magistrales	37
4.3 Propiedades físico – químicas de las fórmulas magistrales	55
CONCLUSIONES	64
RECOMENDACIONES	65

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1	Zona Climática, estudio de estabilidad acelerado	19
Tabla 1.2	Repeticiones de los tres principios activos a diferentes temperaturas.	24
Tabla 1.3	Concentración de Sildenafil del lote 1 a diferentes temperaturas	37
Tabla 2.3	Tiempo en días de Sildenafil del lote 1 al que su concentración ha bajado un 10%	37
Tabla 3.3	Logaritmo natural de la Concentración de Sildenafil del lote 1	38
Tabla 4.3	Tiempo en días de Sildenafil del lote 1 al que su concentración ha bajado un 10%	38
Tabla 5.3	Concentración de Sildenafil del lote 2 a diferentes temperaturas	39
Tabla 6.3	Tiempo en días de Sildenafil del lote 2 al que su concentración ha bajado un 10%	39
Tabla 7.3	Logaritmo natural de la Concentración de Sildenafil del lote 2	40
Tabla 8.3	Tiempo en días de Sildenafil del lote 2 al que su concentración ha bajado un 10%	40
Tabla 9.3	Concentración de Sildenafil del lote 3 a diferentes temperaturas	41
Tabla 10.3	Tiempo en días de Sildenafil del lote 3 al que su concentración ha bajado un 10%	41
Tabla 11.3	Logaritmo natural de la Concentración de Sildenafil del lote 3	42
Tabla 12.3	Tiempo en días de Sildenafil del lote 3 al que su concentración ha bajado un 10%	42
Tabla 13.3	Tiempo en días de Enalapril lote 1 al que su concentración ha bajado un 10%	43
Tabla 14.3	Logaritmo natural de la Concentración de Enalapril lote 1	43
Tabla 15.3	Tiempo en días de Enalapril lote 1 al que su concentración ha bajado un 10%	44
Tabla 16.3	Concentración de Enalapril lote 2 a diferentes temperaturas	44
Tabla 17.3	Tiempo en días de Enalapril lote 2 al que su concentración ha bajado un 10%	45
Tabla 18.3	Logaritmo natural de la Concentración de Enalapril lote 2	45
Tabla 19.3	Tiempo en días de Enalapril lote 2 al que su concentración ha bajado un 10%	46
Tabla 20.3	Concentración de Enalapril lote 3 a diferentes temperaturas	47

Tabla 21.3	Tiempo en días de Enalapril lote 3 al que su concentración ha bajado un 10%	47
Tabla 22.3	Logaritmo natural de la Concentración de Enalapril lote 3	48
Tabla 23.3	Tiempo en días de Enalapril lote 3 al que su concentración ha bajado un 10%	48
Tabla 24.3	Concentración de Irbesartán lote 1 a diferentes temperaturas	49
Tabla 25.3	Tiempo en días de Irbesartán lote 1 al que su concentración ha bajado un 10%	49
Tabla 26.3	Logaritmo natural de la Concentración de Irbesartán lote 1	50
Tabla 27.3	Tiempo en días de Irbesartán lote 1 al que su concentración ha bajado un 10%	50
Tabla 28.3	Concentración de Irbesartán lote 2 a diferentes temperaturas	51
Tabla 29.3	Tiempo en días de Irbesartán lote 2 al que su concentración ha bajado un 10%	51
Tabla 30.3	Logaritmo natural de la Concentración de Irbesartán lote 2	52
Tabla 31.3	Tiempo en días de Irbesartán lote 2 al que su concentración ha bajado un 10%	52
Tabla 32.3	Concentración de Irbesartán lote 3 a diferentes temperaturas	53
Tabla 33.3	Tiempo en días de Irbesartán lote 3 al que su concentración ha bajado un 10%	53
Tabla 34.3	Logaritmo natural de la Concentración de Irbesartán lote 3	54
Tabla 35.3	Tiempo en días de Irbesartán lote 3 al que su concentración ha bajado un 10%	54
Tabla 36.3	Características físico – químicas y organolépticas del Sildenafil almacenado a 5°C	55
Tabla 37.3	Características físico – químicas y organolépticas del Sildenafil almacenado a 25°C	56
Tabla 38.3	Características físico – químicas y organolépticas del Sildenafil almacenado a 40°C	57
Tabla 39.3	Características físico – químicas y organolépticas del Enalapril almacenado a 5°C	58
Tabla 40.3	Características físico – químicas y organolépticas del Enalapril almacenado a 25°C	59
Tabla 41.3	Características físico – químicas y organolépticas del Enalapril almacenado a 40°C	60
Tabla 42.3	Características físico – químicas y organolépticas del Irbesartán almacenado	61

a 5°C

Tabla 43.3 Características físico – químicas y organolépticas del Irbesartán almacenado a 25°C 62

Tabla 44.3 Características físico – químicas y organolépticas del Irbesartán almacenado a 40°C 63

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1.2	Esquema para preparar la solución estándar de Sildenafil	28
Ilustración 2.2	Esquema para preparar la solución estándar de Enalapril	28
Ilustración 3.2	Esquema para preparar la solución estándar de Irbesartán	29
Ilustración 4.2	Esquema para preparar la formulación de Enalapril 1mg/ml	30
Ilustración 5.2	Esquema para preparar la formulación de Sildenafil 1mg/ml	31
Ilustración 6.2	Esquema para preparar la formulación de Irbesartán 1mg/ml	32

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Concentración de Sildenafil del lote 1 contra el tiempo de almacenamiento	37
Gráfica 1.3		
Gráfica 2.3	Logaritmo natural de la Concentración de Sildenafil del lote 1 contra el tiempo de almacenamiento	38
	Concentración de Sildenafil del lote 2 contra el tiempo de almacenamiento	39
Gráfica 3.3		
Gráfica 4.3	Logaritmo natural de la Concentración de Sildenafil del lote 2 contra el tiempo de almacenamiento	40
	Concentración de Sildenafil del lote 3 contra el tiempo de almacenamiento	41
Gráfica 5.3		
Gráfica 6.3	Logaritmo natural de la Concentración de Sildenafil del lote 3 contra el tiempo de almacenamiento	42
Gráfica 7.3.	Concentración de Enalapril lote 1 contra el tiempo de almacenamiento	43
Gráfica 8.3	Logaritmo natural de la Concentración de Enalapril lote 1 contra el tiempo de almacenamiento	44
Gráfica 9.3	Concentración de Enalapril lote 2 contra el tiempo de almacenamiento	45
Gráfica 10.3	Logaritmo natural de la Concentración de Enalapril lote 2 contra el tiempo de almacenamiento	46
Gráfica 11.3	Concentración de Enalapril lote 3 contra el tiempo de almacenamiento	47
Gráfica 12.3	Logaritmo natural de la Concentración de Enalapril lote 3 contra el tiempo de almacenamiento	48
Gráfica 13.3	Concentración de Irbesartán lote 1 contra el tiempo de almacenamiento	49
Gráfica 14.3	Logaritmo natural de la Concentración de Irbesartán lote 1 contra el tiempo de almacenamiento	50
Gráfica 15.3	Concentración de Irbesartán lote 2 contra el tiempo de almacenamiento	51
Gráfica 16.3.	Logaritmo natural de la Concentración de Irbesartán lote 2 contra el tiempo de almacenamiento	52

Gráfica 17.3	Concentración de Irbesartán lote 3 contra el tiempo de almacenamiento	53
Gráfica 18.3	Logaritmo natural de la Concentración de Irbesartán lote 3 contra el tiempo de almacenamiento	54

RESUMEN

En la actualidad la mayoría de los tratamientos pediátricos que se usan para diferentes patologías no cuentan con las concentraciones de principios activos o formas farmacéuticas adecuadas. Es conocido que muchas de las enfermedades raras aparecen en edades pediátricas, esto se debe bien por el origen genético o infeccioso, lo que ha conllevado a que se elija la elaboración de una fórmula magistral para cubrir el tratamiento. El Sildenafil es un fármaco de comprobada actividad terapéutica en la disfunción eréctil; disponible bajo la forma farmacéutica de tabletas. En la actualidad se está formulando magistralmente, para la hipertensión pulmonar, el Enalapril e Irbesartán son fármacos de comprobada actividad en la hipertensión arterial; disponibles en tabletas y en la actualidad se están formulando magistralmente para crisis hipertensivas, por lo que se ha planteado realizar un estudio de la estabilidad de estos principios activos en tres condiciones ambientales (25 ± 2 °C), de refrigeración (5 ± 2 °C) y exageradas de almacenamiento (40 ± 2 °C). Los parámetros evaluados fueron: aspecto, olor, color, sabor, densidad, pH y contenido del principio activo. El método analítico empleado fue cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Las características organolépticas, los valores de pH y densidad de las soluciones obtenidas se mostraron sin cambios significativos, en las diferentes muestras y condiciones de estudio. En cuanto a los resultados del contenido de Sildenafil se observó que la formulación almacenada a 25°C mantiene por 4 días su estabilidad. En el Enalapril la formulación almacenada a 25°C mantiene su estabilidad por 5 días y en el caso del Irbesartán la formulación almacenada a 5°C mantiene su estabilidad por 7 días.

Palabras clave: <SILDENAFIL>, <ENALAPRIL>, <IRBESARTÁN>, <FORMULACIÓN MAGISTRAL>, <HIPERTENSIÓN PULMONAR>, <ESTABILIDAD>, <PACIENTES PEDIÁTRICOS>, <HIPERTENSIÓN ARTERIAL>.

SUMMARY

At present the majority of pediatric treatments used for different pathologies don't have the concentrations of active ingredients and suitable pharmaceutical forms. There have been known that a lot of rare diseases occur in the pediatric age, this is pretty due to genetic or infectious origin, what has led to choosing of the development of a compounded formula to cover the treatment. Sildenafil is a drug with proven therapeutic activity in erectile dysfunction; available in the pharmaceutical form of tablets. In the current conditions it is pharmaceutically compounding, for pulmonary hypertension, Enalapril and Irbesartán are drugs of proven activity in arterial hypertension; available in tablets and currently they are pharmaceutically compounding for hypertensive crisis, what has arisen a study of the stability of these active ingredients in three environmental conditions (25 ± 2 °C), refrigeration (5 ± 2 °C) and exaggerated storage (40 ± 2 °C). The evaluated parameters were: appearance, odor, color, flavor, density, pH and content of the active ingredient. The used analytical method was High-performance liquid chromatography (HPLC). The organoleptic characteristics, pH values and density of the obtained solutions showed no significant changes in the different samples and study conditions. Regarding Sildenafil content results it was observed that the stored compounding at 25 °C maintains its stability for 4 days. In Enalapril the stored compounding at 25 °C remains stable for 5 days and in the case of Irbesartan stored compounding at 5 °C remains stable for 7 days.

Keywords: <SILDENAFIL>, <ENALAPRIL>, <IRBESARTAN>, <PHARMACEUTICAL COMPOUNDING>, <PULMONARY HYPERTENSION>, <STABILITY>, <PEDIATRIC PATIENTS>, <ARTERIAL HYPERTENSION>.

INTRODUCCIÓN

“Las infecciones respiratorias agudas (IRA) se ubican entre las diez principales causas de defunción en la población general y dentro de las tres primeras causas de muerte entre los menores de 5 años”. (GARCÍA, R. 2010, p. 3).

“Según los indicadores básicos de salud del Ministerio de Salud Pública, las principales causas de muerte en la población infantil menor de un año durante 2010 fueron: trastornos relacionados con duración corta de la gestación y con bajo peso al nacer, neumonía -organismo no especificado-, sepsis bacteriana del recién nacido, otras malformaciones congénitas del corazón, neumonía congénita, dificultad respiratoria del recién nacido, diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso, síndrome de aspiración neonatal, hipoxia intrauterino y asfixia de nacimiento”.(MSP. 2010, p. 2)

Uno de los mayores vacíos en la industria farmacéutica es la carencia de formulaciones de fármacos por vía oral que sean de uso pediátrico lo que preocupa a los profesionales de la salud, a los padres y a todos quienes pueden tener pacientes o familiares menores de 5 años. Se debe cubrir este vacío terapéutico con la formulación magistral, con lo que se puede facilitar la administración de medicamentos a pacientes prematuros, recién nacidos y niños pequeños.

“Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de la mitad de los niños en países desarrollados reciben medicamentos cuyas dosis están preparadas para adultos y no cuentan con autorización para ser usados en menores. Así, se sabe que un 70% de los medicamentos comercializados no incluyen datos pediátricos suficientes, especialmente en lo que respecta a la dosificación, porcentaje que puede alcanzar el 90% en neonatos. Todo ello conlleva a un aumento de errores y problemas asociados a la medicación, notoriamente más frecuentes en la infancia que entre adultos”. (MARTÍNEZ, B. 2012, p. 6)

En la actualidad en el mercado la mayoría de los tratamientos pediátricos que se usan para diferentes patologías no cuentan con las concentraciones de principios activos o formas farmacéuticas adecuadas para su uso en pacientes pediátricos. Es conocido que muchas de las enfermedades raras aparecen en edades pediátricas, esto se debe bien por el origen genético o infeccioso, esto ha conllevado a que se elija la elaboración de una fórmula magistral para cubrir el tratamiento.

Para que la dosificación sea flexible en función del peso o de la respuesta clínica la forma líquida es una gran alternativa, pues facilita la administración y posibilidad de administración por una sonda nasogástrica.

Una fórmula magistral puede correr riesgos al ser elaborada, pues se pueden dar errores en su preparación que pueden producir serias consecuencias pues estas soluciones se pueden contaminar muy fácilmente, además que un cambio en la forma farmacéutica afecta la composición, estabilidad, conservación, coste, aceptación, biodisponibilidad y el efecto terapéutico.

Es necesario seguir avanzando en las investigaciones de la biodisponibilidad, estabilidad física, química y microbiológica de las fórmulas magistrales pediátricas para que los profesionales de la salud como los médicos y farmacéuticos puedan contar con una información que por el momento es muy escasa.

“El enalapril es un Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Impide la conversión de angiotensina I en angiotensina II y secundariamente disminuye los niveles de aldosterona. “Aunque existe poca experiencia pediátrica, ha sido usada con éxito para el control de crisis hipertensivas en lactantes y niños. Su acción se inicia a los 15 minutos, con picos a las 1 – 4 horas y duración de 6 horas” (RUZA, F. 2003, p. 254)

“El sildenafil es un potente y selectivo inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE-5), enzima específica de la degradación del guanosín monofosfato cíclico (GMPc), que ejerce su uso farmacológico debido al aumento intracelular del GMPc, lo que sugiere que el sildenafil puede tener un efecto preferente en el árbol vascular pulmonar. En pacientes pediátricos reduce la presión de la arteria pulmonar de manera aguda en pacientes con hipertensión pulmonar y tiene efecto sinérgico con el óxido nítrico inhalado, atenúa el efecto rebote observado al suspender la terapia con óxido nítrico inhalado” (REYES et al, 2006, p. 124).

El irbesartán es un antagonista oral del receptor de la angiotensina II utilizado específicamente para tratar la hipertensión, en pacientes pediátricos se usa una dosis de 75 a 150 mg por día en pacientes de 6 a 12 años y mayores de 13 años de 150 a 300 mg por día.

Con la finalidad de ayudar a solucionar estos inconvenientes se plantea la presente investigación en la que se realizará el estudio de la estabilidad de formulaciones orales líquidas pediátricas, estableciendo el procedimiento de preparación de las fórmulas magistrales líquidas de enalapril, sildenafil e irbesartán a las que se las va a someter a temperaturas de 5°C ±2, 25 °C, ±2, 40 °C

± 5 , HR 70% ± 5 , para verificar su estabilidad, y por último se va a cuantificar parámetros físico-químicos de las formulaciones para determinar su periodo de vida útil. Con todo esto se pretende brindar información que va a ayudar a los profesionales de la salud para tener un estimado de cómo manejar y preparar estas fórmulas magistrales.

Objetivos

Objetivo General

- Estudiar la estabilidad de fórmulas magistrales líquidas preparadas para uso pediátrico de Enalapril, Sildenafil e Irbesartán.

Objetivos específicos

- Establecer el procedimiento de preparación de las fórmulas magistrales líquidas de enalapril, sildenafil e irbesartán.
- Someter las muestras de las fórmulas magistrales líquidas a temperaturas de $5^{\circ}\text{C} \pm 2$, $25^{\circ}\text{C} \pm 2$, $40^{\circ}\text{C} \pm 5$, HR 70% ± 5 , para verificar su estabilidad.
- Cuantificar parámetros físico-químicos de las formulaciones para determinar su periodo de vida útil.

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

1.1. Evolución de la Formulación magistral

Es necesario conocer como fue dándose el uso de las fórmulas magistrales pues es conocido que desde los tiempos muy remotos el ser humano ha recolectado plantas con el fin de preparar remedios en contra de las enfermedades. Es necesario ir analizando como durante los grandes periodos las fórmulas magistrales han ido evolucionando:

Mundo arcaico.- Es muy evidente que en estos tiempos no había una separación entre el cuidado de la salud, las creencias religiosas y la magia. Es así entonces que la preparación de los remedios estaba en manos de los conocidos hechiceros o sacerdotes.

Mundo clásico.- En este periodo se puede ir viendo que poco a poco se va dando una separación entre la medicina y los procedimientos mágico-religiosos. Ya se puede apreciar que el cuidado de la salud es asumida por personas que tienen la función de médicos y de farmacéuticos y son ellos los que preparan sus propios remedios para curar las enfermedades de esos tiempos. Acá debemos nombrar a Claudio Galeno quien alcanzó gran fama en su época. Como es del conocimiento en la actualidad llamamos a la ciencia que estudia los métodos técnicos para la elaboración de medicamentos así como sus características como Farmacia Galénica.

Podemos exponer algunos de los aportes de Galeno a la Medicina, entre los que destacan:

- ✓ “Demostró que el cerebro es el órgano encargado de controlar la voz.
- ✓ Demostró las funciones del riñón y de la vejiga.
- ✓ Demostró que por las arterias circula sangre y no aire (como se pensaba entonces).
- ✓ Descubrió diferencias estructurales entre venas y arterias.
- ✓ Dio gran importancia a los métodos de conservación y preparación de fármacos”

(www.assets.mheducation.es. 2015).

Edad Media.- Es este periodo cuando el farmacéutico inicia su actividad al margen del médico e inician a asociarse en gremios. Es aquí donde aparecen las boticas lugar en el cual el farmacéutico prepara las formulaciones magistrales.

“Renacimiento.- Las figuras del farmacéutico y del médico se distancian más claramente. Comienza una revolución en los conocimientos farmacéuticos, que se consolidará como ciencia en la Edad Moderna.” (www.assets.mheducation.es. 2015)

Edad Moderna.- Nacen y proliferan farmacopeas y formularios. La formulación magistral se constituye como base de la actividad farmacéutica junto con la formulación oficial. En la segunda mitad del siglo XIX, se crean los primeros medicamentos de síntesis y surgen los primeros laboratorios farmacéuticos. A partir de este momento, la fabricación industrial de medicamentos gana terreno a la formulación magistral.

Actualidad.- La formulación magistral se mantiene como una actividad farmacéutica de notable interés a pesar de que el volumen de dispensaciones de fórmulas magistrales y de preparados oficiales en la oficina de farmacia y en los servicios farmacéuticos hospitalarios no es grande con respecto al número de medicamentos industriales dispensados y utilizados. Si la elaboración de un medicamento individualizado para un enfermo se entiende como ideal terapéutico y se acepta que no hay dos enfermos iguales, el futuro de la formulación como sistema de preparación de medicamentos personalizado es prometedor.

En la actualidad, el interés por la formulación magistral aparece cuando:

- Un medicamento sólo está disponible en ciertas dosis, y se necesita en otra distinta.
- Se ha dejado de preparar y ya no es posible encontrarlo.
- Hay que elaborarlo con excipientes que mejoren la eficacia y/o la tolerancia (sin aditivos, sin colorantes, sin lactosa, etc.).
- Se necesita en una forma farmacéutica no disponible en el mercado.

1.2. Principales definiciones en formulación magistral

Fórmula magistral (FM).

“Medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico o bajo su dirección, para cumplir exactamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en una farmacia o servicio farmacéutico, con la debida información al usuario” (www.assets.mheducation.es. 2015)

Los requisitos de las FM son:

- Estas deber ser preparadas con sustancias de conocidas e indicación reconocidas legalmente y según las directrices de algún formulario antes establecido.
- En algunos casos al no tener un formulario establecido se puede pedir a entidades legalmente acreditadas por la autoridad sanitaria competente la realización de una o varias fases de elaboración y/o control de las FM.
- En toda formulación se debe tener muy en cuenta las normas de una correcta elaboración y se debe realizar un control de calidad que acrediten que son formulaciones estables con la concentración solicitada.
- En todas las formulaciones debe estar identificado el nombre del químico o bioquímico farmacéutico que prepara la formulación así como toda la información necesaria para la correcta identificación conservación y utilización.

Preparado oficial (PO).

“Medicamento preparado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en su oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito en algún formulario, destinado a su entrega directa a los enfermos que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico. Los requisitos son”: (www.assets.mheducation.es. 2015)

- ❖ “Estar enumerados y descritos en un formulario.
- ❖ Cumplir las normas de la Real Farmacopea Española (RFE).
- ❖ Ser elaborados por un farmacéutico o bajo su dirección y garantizados por el farmacéutico de la oficina de farmacia o del servicio farmacéutico que lo dispense.
- ❖ Deberán presentarse y dispensarse bajo principio activo (p.a.) o, en su defecto, con una denominación común o científica, o la expresada en el FN; nunca como marca comercial.
- ❖ Los PO irán acompañados del nombre del farmacéutico que los prepare y de la información necesaria para su correcta identificación, conservación y utilización.
- ❖ Excepcionalmente, las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que no tengan los medios necesarios podrán pedir, a las entidades legalmente autorizadas por la administración sanitaria, la realización de una o varias fases de la elaboración y/o control de calidad, pero solo de los PO que requieran prescripción”. (www.assets.mheducation.es. 2015)

Hay otras definiciones importantes en formulación magistral que son importantes conocer pues son definiciones que se deben manejar a diario.

Materia prima

Se la conoce así a toda sustancia, activa o inactiva, que es empleada en la fabricación de un medicamento, ésta sustancia puede permanecer inalterada, o se puede modificar a tal punto de desaparecer en el transcurso del proceso de elaboración de algún producto o medicamento

Principio Activo

Es toda sustancia o materia, cualquiera que sea el origen de estas (humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo), a la que se atribuye una actividad terapéutica específica apropiada para construir un medicamento.

Excipiente

“Aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad”. (LOZANO et al. 2012, p.32)

Producto a granel

Es el producto que ha pasado por todas las fases de preparación, pero que no se ha dado el acondicionamiento final. Por ejemplo, cápsulas de gelatina dura con su correspondiente dosis de principio activo más el/los excipientes.

Producto terminado

Aquí ya tenemos a lo que conocemos como medicamento que ha pasado por todas las fases de preparación, incluyendo su acondicionamiento en el envase final. En la que ya cuenta con las etiquetas respectivas y con toda la información necesaria para ser puesta a disposición del paciente.

Material de acondicionamiento

Es todo material empleado en el acondicionamiento de medicamentos en todas las etapas de producción hasta el producto terminado, a excepción de los embalajes utilizados para el transporte o envío. Se los clasifica en primario o secundario, según esté o no en contacto con el producto elaborado.

Acondicionamiento

Todas las operaciones, incluidas envasado y etiquetado, a las que debe someterse un producto a granel hasta convertirse en un producto terminado. (www.assets.mheducation.es. 2015).

Lote

“Cantidad definida de una materia prima, de material de acondicionamiento de un producto elaborado en uno o varios procesos, bajo condiciones constantes. La cualidad esencial de un lote es su homogeneidad”. (www.assets.mheducation.es. 2015)

Documentación de un lote

“Conjunto de datos relativos al lote preparado, que constituye la historia de su elaboración, acondicionamiento y control, y que debe estar disponible para cada lote en cualquier momento”. (www.assets.mheducation.es. 2015)

Número de lote

“Combinación específica de números, letras o ambos que identifica específicamente un lote. El número de lote figura en el cartón y en los envases”. (www.assets.mheducation.es. 2015)

1.3. Laboratorio Galénico

Dentro de la oficina de farmacia o servicio farmacéutico, la zona de preparación es el lugar destinado a la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales, acondicionamiento, etiquetado, y control de materia prima y de producto acabado, en este lugar se cuenta con todo lo necesario para elaborar las formulaciones con todas las exigencias que requiere una fórmula magistral.

Locales. Características

Básicamente, la zona de preparación debe ser adaptada a lo que se quiera realizar es decir a las formas galénicas que se preparen (pomadas, cremas, formas estériles, etc.), el tipo de preparación (individualizada o por lotes) y el número de unidades que se quiera elaborar en cada producción. Las características principales que debe tener un laboratorio galénico son las siguientes:

- La zona de preparación debe estar diseñada de tal forma que el químico o bioquímico farmacéutico pueda realizar una eficaz supervisión de cada uno de los procedimientos que lleven a cabo en el lugar el personal.
- En este lugar no se pueden realizar otras actividades que puedan contaminar las fórmulas magistrales o los preparados oficinales.

- Es necesario que el local sea espacioso para evitar los posibles riesgos de confusión y de contaminación que se puede dar durante la elaboración y el control de calidad de las formulaciones.
- La zona que está destinada a la elaboración de preparados estériles debe estar aislada, con suelos, techos y paredes lisos y sin grietas que faciliten su limpieza con agentes antisépticos y con sistemas de filtración de aire adecuados. Los huecos de ventilación deben ser protegidos con mallas de los insectos y otros animales.
- No debe faltar el agua potable y las fuentes de energía necesarias, estará ventilado e iluminado en buena forma que permita el buen desempeño del personal. Su temperatura y humedad ambiental relativa debe ser en base a la naturaleza de las materias que se manejen.
- Es fundamental el mantenimiento y la limpieza del laboratorio, estos procedimientos deben recogerse por escrito en forma estandarizada y normalizados en la que debe constar el nombre del farmacéutico, firma y sello de la oficina de farmacia o servicio farmacéutico.
- Con respecto a los residuos se evacuarán regularmente en recipientes adecuados debidamente identificados con el cuidado necesario para evitar confusiones.

Los componentes mínimos de un local de elaboración en los que se puede trabajar son los siguientes:

- ✚ Es necesario que la superficie de trabajo sea de material liso e impermeable, que sea de fácil desinfección, inerte a colorantes y sustancias agresivas.
- ✚ Lavabo con agua potable, fría y caliente, igualmente de material liso y resistente con una zona para colocar los utensilios sucios hasta que se pueda proceder con su limpieza.
- ✚ Soporte horizontal de material sólido que evite vibraciones y garantice una correcta pesada pues se necesita ser precisos en las cantidades pesadas
- ✚ Es importante que se cuente con el mobiliario suficiente para guardar el material limpio, las materias primas o el material de acondicionamiento que los proteja de la luz y del polvo no se debe olvidar que hay que separar las materias primas, el material de acondicionamiento, productos intermedios y gránulos en cuarentena.
- ✚ No debe faltar en ningún caso el frigorífico con termómetro en donde se debe almacenar los productos termolábiles, que pueden ser materias primas, productos a granel o productos terminados.

Material general y específico con el que debe contar un laboratorio galénico debe cumplir con las siguientes características:

- El material general y específico del laboratorio debe ser el adecuado para el uso que se destina y, si procede, estar debidamente calibrado teniendo un registro de cada calibración realizada con la fecha y el responsable de la calibración. Antes de empezar cualquier elaboración, es recomendable revisar todos los medios de que se dispone y la adecuación al tipo de preparación que se va a realizar para evitar retrasos durante el proceso de elaboración.
- Como ya se ha mencionado con anticipación todo el material debe estar diseñado para que pueda ser lavado, desinfectado y esterilizado si fuera necesario. Es importante tomar en cuenta que ninguna de las superficies que entren en contacto con el producto puede afectar a la calidad del medicamento ni de sus componentes para ello hay que tener un estricto control del procedimiento de la elaboración. Se debe realizar controles y se los hará de forma periódica, así también se debe proceder con la verificación del buen funcionamiento de los aparatos, especialmente de las balanzas, antes de comenzar cualquier operación.
- Es importante que todos los elementos del utillaje en contacto con los productos deben limpiarse convenientemente con el fin de evitar contaminaciones cruzadas lo que puede afectar la calidad del producto.
- Los procedimientos de limpieza y mantenimiento se realizarán siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo, que deberán establecerse por escrito según el tipo de utillaje y los productos utilizados. La limpieza se debe realizar lo más rápidamente posible después de su utilización con la finalidad de evitar un deterioro de los mismos.
- Los aparatos de medida deben ser controlados y calibrados con frecuencia con la finalidad de asegurar la exactitud de los datos leídos o registrados. No se debe olvidar que se deben registrar los resultados de estos controles periódicos.

Como ya se ha venido mencionando el utillaje mínimo del laboratorio galénico de cualquier oficina de farmacia o servicio farmacéutico depende de las preparaciones y de la tecnología empleada. Siendo esto así se pueden distinguir varios niveles de este tipo de laboratorio:

Nivel I

Este nivel hace referencia a todos los laboratorios en las que se puede preparar formas farmacéuticas que sean de uso tópico así también como las líquidas orales y hasta rectales. Pero para esto deben contar materiales y equipos para la elaboración de fórmulas magistrales y preparaciones oficinales así también para el control de calidad respectivo de la materia prima y del producto ya terminado.

Entre los materiales y utensilios mínimos con los que debe contar son los siguientes:

- ✓ Balanzas de precisión que pesen desde 1 mg a 2 kg.
- ✓ Morteros de vidrio y porcelana.
- ✓ Baño termostático.
- ✓ Auxiliares de pipeteo y varillas.
- ✓ Agitadores magnéticos y de hélice.
- ✓ Espátulas de metal y de goma.
- ✓ Placas calefactoras.
- ✓ pH-metro.
- ✓ Lente de aumento.
- ✓ Sistema para determinar el punto de fusión (PF).
- ✓ Termómetros.
- ✓ Alcohómetro.
- ✓ Pipetas graduadas.
- ✓ Pipetas automáticas y puntas para volúmenes de μl .
- ✓ Probetas.
- ✓ Matraces aforados.
- ✓ Buretas de 25, 50 y 100 ml.
- ✓ Vasos de precipitados.
- ✓ Matraces Erlenmeyer.
- ✓ Embudos.
- ✓ Vidrios de reloj y pesa sustancias.
- ✓ Tamices para polvo fino, grueso y muy grueso.

Nivel II

Son aquellos laboratorios galénicos en donde por sus espacios físicos y el equipamiento que tiene se puede elaborar preparados orales, rectales y vaginales sólidos, entre los materiales u equipos que se mencionó en el nivel I además del material anterior, deberán contar, como mínimo, con el siguiente equipamiento:

- ✓ Capsuladora con juego completo de placas.
- ✓ Molde de supositorios y de óvulos.
- ✓ Pildorero.
- ✓ Máquina de comprimir.
- ✓ Mezcladora de polvos.
- ✓ Bombo de grajeado.
- ✓ Cámara de atmosfera inerte.

- ✓ Sistema de impregnación.
- ✓ Sistema de dinamización.

Nivel III

En este caso son todos los laboratorios galénicos en los que por sus acondicionamientos de infraestructura y equipamiento se puede preparar formas farmacéuticas estériles (preparados oftálmicos, inyectables, etc.) es por lo que requerirán un equipamiento específico que dependerá del tipo de forma farmacéutica que se pretende elaborar, es así que se debe complementar el equipamiento con lo siguiente:

- ✓ Campana/cabina de flujo laminar.
- ✓ Autoclave.
- ✓ Horno esterilizador y despirogeneizador de calor seco.
- ✓ Homogeneizador.
- ✓ Dosificadores de líquidos.
- ✓ Equipo para cerrar ampollas y capsular viales.
- ✓ Estufas de cultivo o bacteriológicas.
- ✓ Equipo de filtración esterilizante.
- ✓ Sistema de lavado de material.
- ✓ Placas Petri.
- ✓ Liofilizador.
- ✓ Nevera con congelador.

Personal

Sin importar en el nivel de laboratorio galénico que se trabaje el personal que participa en la preparación de medicamentos en las oficinas de farmacia o servicios farmacéuticos hospitalarios debe tener la cualificación y experiencia necesarias que se describen a continuación:

- El único responsable es el químico o bioquímico farmacéutico ya que es el quien está al frente de las preparaciones que se realicen en su oficina de farmacia o en los servicios farmacéuticos hospitalarios a su cargo.
- En cada laboratorio se cuenta con el personal de apoyo con lo que la elaboración de preparados, así como las operaciones de control de calidad, pueden ser realizadas por el farmacéutico o por el personal técnico debidamente formado y cualificado bajo su control directo durante todo el proceso de elaboración.

- Al ser el responsable el farmacéutico, está en la capacidad de tomar en cuenta a su personal de apoyo en base a su formación, cualidades y destrezas al mismo que deberá informar por escrito las funciones que le atribuye indicando detalladamente la etapa de la preparación y del control de calidad en la que va a intervenir cada uno de ellos, esto con la finalidad de evitar el cruce de funciones.
- El químico o bioquímico farmacéutico debe promover y actualizar la formación de su personal, con lo que puede contar con un personal con un alto nivel científico y técnico que ayuda al adecuado y correcto funcionamiento de un laboratorio galénico con lo que se puede obtener una elaboración correcta y el control de calidad adecuado de las fórmulas magistrales y preparados oficinales.

No deben faltar las normas de higiene para todo el personal que este inmerso en el laboratorio las que deben ser elaboradas y escritas por el farmacéutico, y recoger como mínimo la prohibición de ingresar con alimentos, o con sustancias que puedan alterar o contaminar los productos que ahí elaboren, también no se debe olvidar la vestimenta que debe ser la adecuada con el espacio físico en donde se pueda cambiar el personal, y por ultimo todo el personal que sufra alguna lesión en la piel o alguna enfermedad contagiosa debe contar con el permiso pertinente.

1.4. Principios Activos

1.4.1. Enalapril

Mecanismo de acción

El enalapril interviene en la presión arterial. Su mecanismo exacto de acción no es muy claro pero se piensa que está relacionado con la actividad de inhibición competitiva de la enzima convertidora de la angiotensina I (ECA), con la consecuente disminución de la tasa de conversión de angiotensina I en angiotensina II, este último al ser un potente vasoconstrictor se cree que es el responsable de la elevación de la presión arterial.

“Los inhibidores ECA pueden ser efectivos para controlar la presión arterial, en hipertensos con actividad de la renina baja, normal o elevada. Los inhibidores ECA reducen la resistencia arterial periférica. Adicionalmente, se ha sugerido pero no se ha probado un efecto posible sobre el sistema caliceína-cinina (interferencia con la degradación y disminución resultante de las concentraciones de bradicinina) y un aumento de la síntesis de prostaglandinas. En enalapril ejerce acción vasodilatadora siendo de utilidad en insuficiencia cardiaca congestiva: Disminuye

la resistencia vascular periférica (postcarga), la presión capilar pulmonar (precarga) y la resistencia vascular pulmonar; mejora la expulsión cardíaca y la tolerancia al ejercicio”. (www.profesionalesdelasalud.blogspot. 2015)

Efecto y aplicación clínica

- “Tratamiento de hipertensión arterial solo o asociado a diuréticos tiazídicos.
- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en asociación con diuréticos y terapia digitalica que no responde a otras medidas.
- Tratamiento de pacientes con disfunción ventricular izquierda consecutiva a infarto de miocardio, clínicamente estables (fracción de eyección \geq 35%) para mejorar la supervivencia y disminuir la incidencia de insuficiencia cardíaca manifiesta y hospitalización subsecuente por insuficiencia cardíaca congestiva.
- Tratamiento de la hipertensión o de la crisis renal en esclerodermia”. (www.profesionalesdelasalud.blogspot. 2015)

Para uso pediátrico el enalapril se usa principalmente en insuficiencia cardíaca esto principalmente cuando hay compromiso de la función miocárdica así también como en las cardiomiopatías y en el posoperatorio cardiovascular a 0,05 a 0,3 mg/kg/día, esto gracias a su efecto vasodilatador.

1.4.2. Sildenafil

“El Sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 y es utilizado como tratamiento de la disfunción eréctil en hombres y como tratamiento de la hipertensión pulmonar. Es un potente y selectivo inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE-5), enzima específica de la degradación del guanósín monofosfato cíclico (GMPc), que ejerce su uso farmacológico debido al aumento intracelular del GMPc. El aumento de este nucleótido induce efectos de relajación y antiproliferación en las células musculares lisas vasculares. La FDE-5 es abundante de forma selectiva en la circulación pulmonar y la expresión y la actividad del gen de la FDE-5 aparecen aumentadas en la HAP crónica, lo que sugiere que el sildenafil puede tener un efecto preferente en el árbol vascular pulmonar”. (RAPOSO et al, 2007, p.165)

Contraindicaciones y advertencias

“Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes, pacientes con predisposición a retinopatía pigmentosa. No administrar concomitantemente con compuestos nitratos. Administrar con cautela en pacientes con

trastornos de la coagulación, úlcera péptica activa o enfermedad ocular hereditaria. Su uso requiere evaluación, diagnóstico, prescripción y supervisión médica”. (www.tqfarma.com. 2015)

Eventos adversos

“Durante el tratamiento con sildenafil se ha reportado la aparición de: cefalea, visión anormal de colores o borrosa (a dosis mayores de 100 mg), rubor, mareo, infección del tracto urinario, erupciones y congestión nasal. Durante los estudios y a partir de los reportes de casos, se ha documentado la aparición de angina de pecho, anorgasmia, asma, bloqueo AV, cardiomiopatía, cataratas, colitis, convulsiones, dermatitis exfoliativa, disnea, edema, fotosensibilidad, gota, hemorragia ocular, hiperglucemia, hipotensión, hipotensión postural, ICC, isquemia miocárdica, migraña, neuralgia, paro cardíaco, priapismo, shock, síncope, trombosis cerebral, vértigo”. (www.tqfarma.com. 2015)

Embarazo y lactancia

“Categoría C: Estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, sin embargo los beneficios permiten utilizar el fármaco a pesar de sus riesgos potenciales”. (www.tqfarma.com. 2015)

Para uso pediátrico es usado fundamentalmente en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP) que se define como un grupo de enfermedades que se caracteriza por el aumento de la resistencia vascular pulmonar (RPV) y esto lleva a un fallo del ventrículo derecho y con ello a la muerte prematura. Es conocido que afecta a pequeñas arterias pulmonares las cuales sufren un estrechamiento, remodelación estructural de sus paredes y con ello la obstrucción.

Si las pequeñas arterias de los pulmones se estrechan no va a poder transportar el volumen que se necesita de sangre y por ende se produce lo que se conoce como hipertensión pulmonar. Por esta razón el corazón necesita trabajar más fuerte con el objetivo de forzar la circulación de la sangre a través de los vasos en contra de la presión que ejerce.

Poco a poco con el tiempo esto provoca una hipertrofia ventricular derecha. Esta enfermedad está muy caracterizada por la dificultad progresiva respiratoria, que puede llegar a impedir las actividades diarias, Los otros síntomas más comunes son la fatiga sin causa aparente, el dolor en el pecho que puede estar asociado al ejercicio, desmayo, pérdida súbita y momentánea de la conciencia, entre otros.

El uso del sildenafil está autorizado en el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 a 17 años con HAP pero no se debe superar las dosis recomendadas en pacientes pediátricos con HAP. Siendo las dosis recomendadas para niños y adolescentes las siguientes:

- “Dosis inicial: 0,5-1 mg/kg/dosis cada 6-8 horas, la dosis máxima puede ser entre los 4 mg/kg/día hasta 20 mg/dosis cada 8 horas.
- Dosis de mantenimiento: 0,25-1 mg/kg/dosis cada 6-8 horas, dosis máxima 4 mg/hg/día hasta 20 mg/dosis cada 8 horas”. (UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ROSARIO. 2012, p. 4)

1.4.3. Irbesartán

Descripción

“El irbesartán es un medicamento que pertenece al grupo de los antihipertensivos Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II). Se puede utilizar solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos como: diuréticos tiazídicos, betabloqueadores y bloqueadores de los canales del calcio de acción prolongada.” (www.tqfarma.com. 2015)

Mecanismo de acción

“El Irbesartán bloquea las acciones fisiológicas de la Angiotensina II, incluyendo la vasoconstricción y el proceso de secreción de Aldosterona, antagonizando o bloqueando su receptor llamado AT1 (Receptor tipo 1 de la Angiotensina) en múltiples tejidos, incluyendo el músculo liso de los vasos sanguíneos y la glándula adrenal”. (www.tqfarma.com. 2015)

Indicaciones

“Está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Además es útil como coadyuvante en la protección renal en pacientes con diabetes mellitus tipo II”. (www.tqfarma.com. 2015)

Precauciones

“Los medicamentos que actúan sobre el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, pueden causar lesión fetal y neonatal al ser utilizados durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, por lo tanto Irbesartan no debe ser utilizado durante este período. Si durante su uso es detectado un embarazo, debe suspenderse el medicamento de forma inmediata. Como consecuencia de la inhibición del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona se pueden esperar cambios en la función renal de los individuos susceptibles”. (www.tqfarma.com. 2015)

Embarazo y Lactancia

“Categoría D: Existe evidencia de riesgo fetal humano, basados en información de reacciones adversas de estudios o experiencias de investigación clínica o de pos comercialización en

humanos, pero beneficios potenciales de su uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos potenciales. No se conoce aún si el Irbesartán es excretado por la leche materna, por lo tanto no se debe utilizar durante este período”. (www.tqfarma.com, 2015)

El irbesartán en pediatría puede ser usado en el tratamiento de la hipertensión esencial, tratamiento de la insuficiencia cardiaca, el tratamiento del infarto al miocardio y para el tratamiento de la nefropatía diabética.

1.5. Estabilidad de Medicamentos

1.5.1 Factores que afectan a la estabilidad del medicamento

- **Incompatibilidad fármaco-excipientes:** al formular un medicamento o fórmula magistral, pueden haber excipientes que oxidan los principios activos. El excipiente no debe afectar ni alterar el principio activo.
- **Calor:** aumenta la velocidad de las reacciones de degradación. El incremento en 10 °C puede que aumente velocidad de la reacción de degradación al doble o al triple.
- **Aire:** se debe considerar que es uno de los responsables de oxidar los principios activos o excipientes con lo que se alteraría la composición o estabilidad de la forma farmacéutica.
- **Humedad:** puede facilitar el crecimiento de microorganismos y toxinas lo que va a favorecer la hidrólisis de los principios activos.
- **Luz:** por lo general altera algunos fármacos. Los medicamentos que son afectados por la luz y las fórmulas magistrales deben ser envasados en material que no deja pasar la luz.

1.5.2. Tipo de inestabilidad del medicamento

- **Física:** la forma farmacéutica pierde su forma. Ej: los supositorios están formados por grasas que se funden a 37 °C. Si se alteran su puede que no fundan y no liberen el principio activo para su fin terapéutico.
- **Química:** en este caso el principio activo o sus excipientes pueden degradarse dando como resultado otras sustancias que no presentan acción farmacológica y se reduce su estabilidad. También algunas sustancias tóxicas producto de las reacciones de algunos de sus excipientes pueden ser perjudiciales para el consumidor.

- **Biológica:** algunos microorganismos pueden liberan toxinas o sustancias tóxicas y pueden alterar o dar problemas en la eficacia terapéutica, farmacéutica y propiedades organolépticas de la forma farmacéutica o fórmula magistral.

1.5.3. Estudio de estabilidad

Estabilidad: Se conoce como la capacidad que tiene un producto o principio activo de mantener por un determinado tiempo todas sus propiedades originales con las que fue elaborado (físicas, químicas, biológicas y microbiológicas) dentro de las especificaciones de calidad establecidas con anticipación.

Estudio de estabilidad: Son todos aquellos estudios o serie de ensayos cuyos resultados permiten que se puedan establecer el período de validez de un fármaco o principio activo en su envase original y las condiciones de almacenamiento rotuladas de un producto

La estabilidad de un producto, fármaco o en este caso de una fórmula magistral depende de algunos factores entre los que podemos mencionar:

Factores ambientales:

- Temperatura
- Humedad
- Luz

Factores relacionados con el producto:

- Propiedades físico-químicas del principio activo y excipientes.
- Forma farmacéutica.
- Proceso de fabricación.
- Naturaleza y propiedades del envase utilizado.

1.5.4. Tipos de estudios de estabilidad

Estudio de estabilidad acelerado

- ✓ En este caso las condiciones del ensayo serán determinadas por la zona climática a la cual el producto está destinado y la forma farmacéutica que se quiere estudiar.
- ✓ Es importante mencionar que los estudios acelerados no son recomendables para formas farmacéuticas semisólidas, emulsiones y aerosoles.

- ✓ Cuando se va a realizar el estudio de formas farmacéuticas sólidas en envases semipermeables, se debe realizar el almacenamiento en condiciones de alta humedad relativa.
- ✓ Si el producto se envase en recipientes que si representen una barrera para de paso para el vapor de agua, no hay necesidad de realizar el estudio en condiciones de humedad relativa. Esto se lo debe aplicar para para los estudios de estabilidad de largo plazo.

Tabla 1.1 Zona Climática, estudio de estabilidad acelerado

Zona climática	Definición	Condiciones forzadas de Almacenamiento
I	Templada.	40° C-75% HR
II	Subtropical con posible humedad alta.	40° C- 75 % HR
III	Cálida y Seca	40° C- 75% HR 50° C – 90% HR
IV	Cálida y Humedad	40° C- 75% HR 50° C- 90 % HR

Fuente: LÓPEZ, G. 2014

Realizado por: DOMÍNGUEZ, Paúl. 2015.

Un estudio de estabilidad acelerado permite establecer un período de vida útil que se pueden considerar como provisional y en este caso específico ayudará a recomendar las condiciones de almacenamiento de la fórmula magistral que estamos estudiando.

2.6 Cinética Química en Estabilidad de Medicamentos.

Experimentalmente se puede observar que la velocidad de una reacción química puede aumentar al incrementar la temperatura. Esta es, por ejemplo, la justificación del por qué se debe guardar los alimentos en el frigorífico: ya que al bajar la temperatura, las reacciones de deterioro de los mismos se detienen o se dan en forma más lenta y el alimento permanece durante más tiempo apto para su consumo.

Así tenemos que en el año 1889, Svante Arrhenius logro determinar, a partir de datos experimentales, una relación entre la constante de velocidad de una reacción y la temperatura a la cual transcurre la misma, ecuación que recibe el nombre de **ecuación de Arrhenius**:

$$k = A \cdot e^{-E_a/RT}$$

Donde:

k : es la constante de velocidad de la reacción. Sus unidades van a depender del orden global.

A: factor de frecuencia o factor pre exponencial. Es un índice relacionado con la frecuencia de las colisiones entre las moléculas de reactivos y sus unidades dependerán de las de *k*.

E_a: energía de activación de la reacción, es común que este dada en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

R: es la constante de los gases ideales. Si está dada en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, su valor debe ser expresado como $8,31\cdot 10^{-3} \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\text{K}^{-1}$

T: temperatura, en kelvin

Esta expresión nos explica que la **constante de velocidad**, *k*, y por tanto la velocidad, *v*, es directamente proporcional a la frecuencia de las colisiones. También aumentará al aumentar la temperatura y al disminuir la energía de activación. Es quiere decir, que cuanto mayor sea la temperatura, más rápido transcurrirá la reacción, y cuanto menor sea la energía de activación, también será más rápida la reacción.

La **ecuación de Arrhenius** es muy común que se la use en los cálculos lineales lo cual se logra aplicando logaritmos a cada lado de la ecuación del siguiente modo:

$$\ln k = \ln (A \cdot e^{-E_a/RT})$$

$$\ln k = \ln A + \ln(e^{-E_a/RT})$$

Ecuación de Arrhenius linealizada:

$$\ln k = \frac{-E_a}{R} \frac{1}{T} + \ln A$$

“Esta forma de expresar la **ecuación de Arrhenius** es muy útil para determinar la **energía de activación** de una reacción, esta ya que si se determina experimentalmente el valor de la constante de velocidad a distintas temperaturas, la representación de $\ln k$ (*y*) frente a $1/T$ (*x*), nos da una línea recta cuya pendiente es $-E_a/R$ y su ordenada en el origen es $\ln A$, comparando la expresión anterior con la ecuación explícita de una recta:” (FONSECA, L. BERROCAL, L. 2004)

$$y = mx + n$$

1.7. Antecedentes de la Investigación

Sildenafil

En el estudio realizado en Venezuela por Beatriz Andrade de la Facultad de Farmacia, Departamento Farmacia Galénica de la Universidad de los Andes en el que se hace el estudio comparativo de la estabilidad de tres formulaciones magistrales de sildenafil bajo la forma de solución de diferentes productos comerciales, esto debido a que el sildenafil es un fármaco al cual se le atribuyen una actividad terapéutica comprobada; se encuentra disponible bajo la forma farmacéutica de tabletas de administración oral. En muchas casas de salud se está formulando magistralmente en forma de solución oral la misma que tiene una concentración de 1mg/ml, para la hipertensión pulmonar (HP), por lo que plantea la necesidad de hacer el estudio de la estabilidad en tres condiciones: ambientales ($25 \pm 2^\circ\text{C}$), de refrigeración ($5 \pm 3^\circ\text{C}$) y exageradas de almacenamiento ($40 \pm 2^\circ\text{C}$). Los parámetros evaluados en este estudio fueron la apariencia, limpidez, densidad, pH y contenido de sildenafil en la fórmula magistral.

Para el análisis de la concentración se usa el método analítico de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase reversa. En la apariencia, los valores de pH y densidad de las soluciones obtenidas no encuentran cambios significativos, en las diferentes muestras y condiciones de estudio. Ya con el resultado del contenido inicial de sildenafil se determinó que aproximadamente el 75% en peso al formular la solución, partiendo del comprimido. Además encuentran discrepancia en los valores de concentración del sildenafil obtenidos en los diferentes tiempos y condiciones; y afirman que esto se debe que se trata de una formulación magistral que parte de comprimidos de diferentes casas comerciales, por lo que este estudio los faculta sugerir que la formulación magistral se reformule a la forma farmacéutica de suspensión, para garantizar el contenido de todo el principio activo en la misma.

Enalapril

En una publicación del último número de la revista *Pharmaceutical Development and Technology* su publicó los resultados de dos estudios de estabilidad de dos formulaciones orales líquidas que son de uso frecuente en pacientes pediátricos con patologías cardiovasculares entre los que podemos encontrar al enalapril.

Se realizan los estudios de estabilidad en base al acuerdo a la normativa ICH y para determinar se determinan las concentraciones por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Para complementar el estudio se realizó el estudio geológico y de pH, en la metodología se somete a las formulaciones a una evaluación por triplicado a 5, 25 y 40° C y en los días 0, 15, 30, 50 y 90. Para la elaboración de las formulaciones se ocupa materia prima pura. Luego de finalizado el estudio de las formulaciones se concluye que las mismas mantuvieron su estabilidad durante 50 días conservadas a una temperatura de 5°C.

En este estudio se formuló de la siguiente manera la fórmula magistral de enalapril: La composición de las formulas ensayadas se detallan a continuación:

Enalapril 1mg/mL

Enalapril maleato	100 mg
Ácido cítrico.....	592 mg
Sol. HCl 0.1M	0.9 mL
Sol. NaOH 1 M.....	5.7 mL
Agua purificada.....	28.5 mL
Jarabe simple.....	25.0 mL

Con respecto al Irbesartán se debe recalcar que a pesar de que se usa en pacientes pediátricos en forma de fórmula magistral no existen estudios publicados acerca de la estabilidad de un preparado en solución.

CAPITULO II

METODOLOGÍA

2.1. Tipo y Diseño de Investigación

Tipo de Investigación

➤ **Por el alcance.**

Investigación experimental y explicativa.

➤ **Por la secuencia del estudio.**

Longitudinal

➤ **Por el tipo de datos a recolectar y analizar.**

Cualitativos y cuantitativos

➤ **Por las condiciones del estudio.**

Experimental, de laboratorio y aplicada.

➤ **Por la utilización y/ o generación de conocimientos.**

Aplicativo

Lugar: Facultad de Ciencias – Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

Parroquia: Lizarzaburu.

Cantón: Riobamba

Provincia: Chimborazo.

2.2. Unidad de análisis o muestra

➤ **Población:** tres principios activos, con cuatro mediciones a 3 temperaturas diferentes

➤ **Muestra:** 27 formulaciones: 3 (enalapril a temperatura de $5^{\circ}\text{C} \pm 2$), 3 (sildenafil a temperatura de $5^{\circ}\text{C} \pm 2$), 3 (irbesartán a temperatura de $5^{\circ}\text{C} \pm 2$), 3 (enalapril a temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2$), 3 (sildenafil a temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2$), 3 (irbesartán a temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2$), 3 (enalapril a temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 5$), 3 (sildenafil a temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 5$), 3 (irbesartán a temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 5$).

- **Repeticiones:** Se ejecutaran 3 repeticiones para cada principio activo.

Tabla 1.2 Repeticiones de los tres principios activos a diferentes temperaturas.

Muestras	Temperatura 1				Temperatura 2				Temperatura 3			
Enalapril (E)	E1 ₁ t ₁	E1 ₁ t ₂	E1 ₁ t ₃	E1 ₁ t ₄	E2 ₁ t ₁	E2 ₁ t ₂	E2 ₁ t ₃	E2 ₁ t ₄	E3 ₁ t ₁	E3 ₁ t ₂	E3 ₁ t ₃	E3 ₁ t ₄
	E1 ₂ t ₁	E1 ₂ t ₂	E1 ₂ t ₃	E1 ₂ t ₄	E2 ₂ t ₁	E2 ₂ t ₂	E2 ₂ t ₃	E2 ₂ t ₄	E3 ₂ t ₁	E3 ₂ t ₂	E3 ₂ t ₃	E3 ₂ t ₄
	E1 ₃ t ₁	E1 ₃ t ₂	E1 ₃ t ₃	E1 ₃ t ₄	E2 ₃ t ₁	E2 ₃ t ₂	E2 ₃ t ₃	E2 ₃ t ₄	E3 ₃ t ₁	E3 ₃ t ₂	E3 ₃ t ₃	E3 ₃ t ₄
Irbesartán (I)	I1 ₁ t ₁	I1 ₁ t ₂	I1 ₁ t ₃	I1 ₁ t ₄	I2 ₁ t ₁	I2 ₁ t ₂	I2 ₁ t ₃	I2 ₁ t ₄	I3 ₁ t ₁	I3 ₁ t ₂	I3 ₁ t ₃	I3 ₁ t ₄
	I1 ₂ t ₁	I1 ₂ t ₂	I1 ₂ t ₃	I1 ₂ t ₄	I2 ₂ t ₁	I2 ₂ t ₂	I2 ₂ t ₃	I2 ₂ t ₄	I3 ₂ t ₁	I3 ₂ t ₂	I3 ₂ t ₃	I3 ₂ t ₄
	I1 ₃ t ₁	I1 ₃ t ₂	I1 ₃ t ₃	I1 ₃ t ₄	I2 ₃ t ₁	I2 ₃ t ₂	I2 ₃ t ₃	I2 ₃ t ₄	I3 ₃ t ₁	I3 ₃ t ₂	I3 ₃ t ₃	I3 ₃ t ₄
Sildenafil (S)	S1 ₁ t ₁	S1 ₁ t ₂	S1 ₁ t ₃	S1 ₁ t ₄	S2 ₁ t ₁	S2 ₁ t ₂	S2 ₁ t ₃	S2 ₁ t ₄	S3 ₁ t ₁	S3 ₁ t ₂	S3 ₁ t ₃	S3 ₁ t ₄
	S1 ₂ t ₁	S1 ₂ t ₂	S1 ₂ t ₃	S1 ₂ t ₄	S2 ₂ t ₁	S2 ₂ t ₂	S2 ₂ t ₃	S2 ₂ t ₄	S3 ₂ t ₁	S3 ₂ t ₂	S3 ₂ t ₃	S3 ₂ t ₄
	S1 ₃ t ₁	S1 ₃ t ₂	S1 ₃ t ₃	S1 ₃ t ₄	S2 ₃ t ₁	S2 ₃ t ₂	S2 ₃ t ₃	S2 ₃ t ₄	S3 ₃ t ₁	S3 ₃ t ₂	S3 ₃ t ₃	S3 ₃ t ₄

Fuente: Domínguez, Paúl. 2015.

2.3. Técnicas de Recolección de Datos

El estudio de la estabilidad de las fórmulas magistrales líquidas de uso pediátrico de enalapril, sildenafil e irbesartán se establecerá en base a la concentración del principio activo que será medido a diferentes temperaturas (5°C ±2, 25°C ±2, 40°C ±5), durante 4 ocasiones, dejando un lapso de un día entre cada medición de principio activo por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). El equipo utilizado es de marca SHIMADZU

2.3.1. Medicamentos para Fórmulas Magistrales

- **Sildenafil**, nombre comercial Viagra, marca Pfizer, concentración 50mg, forma farmacéutica: tableta con recubierta entérica, lote: 1483011 con fecha de caducidad de julio 2019.
- **Irbesartán**, marca MK, concentración 150mg, forma farmacéutica tableta, lote 0813309578 con fecha de caducidad de noviembre 2015.
- **Enalapril**, marca NIFA, concentración 10mg, forma farmacéutica tableta. Lote: 1412017 con fecha de caducidad en diciembre del año 2017. Todas las muestras de los medicamentos se adquirieron en las farmacias privadas de la ciudad de Riobamba.

2.3.2. Estándares para el control en el HPLC

- **Estándar de Enalapril maleato** (Lote: 3011-1206-067. Porcentaje de pureza: 100.20%).

- *Estándar Sildenafil citrato* (Lote: 1208003. Porcentaje de pureza: 100.10%), fue adquirido en el laboratorio de control de calidad de Laboratorios NIFA S.A.
- *Estándar de Irbesartán* (Lote: 2014060563. Porcentaje de Pureza: 99.6%). Se adquirió en el laboratorio de control de calidad de Laboratorios QUALIPHARM.

2.3.3. Materiales de laboratorio

1. Vasos de precipitación
2. Balones Aforados
3. Mortero
4. Balanza Analítica
5. Papel filtro
6. pHmetro
7. Varilla de agitación
8. Pipetas volumétricas
9. Espátula
10. Matraces
11. Probetas
12. HPLC
13. Bomba al vacío
14. Ultrasonido
15. Papel aluminio
16. Equipo de filtración al vacío

2.3.4. Materiales y reactivos para determinar la concentración de principio activo en HPLC

1. Agua para HPLC
2. Balones aforados de 10 ml.
3. Balones aforados de 50 ml.
4. Micro pipetas.
5. Acetonitrilo
6. Fosfato monobásico de sodio.
7. Ácido fosfórico
8. Metanol grado HPLC
9. Membrana de PVDF.
10. Cartucho o Columna RP18

11. Trietilamina.

2.3.5 Preparación de soluciones para lecturas en el HPLC

Enalapril maleato

Buffer pH 2,2: Disolver 1.38g de fosfato monobásico de sodio p.a. (NaH₂PO₄) en aproximadamente 800 ml de agua para HPLC, ajustar el pH a 2,2 con Ácido Fosfórico p.a, llevar a un balón de 1000 ml y aforar con agua para HPLC.

Fase Móvil: Preparar una mezcla de agua para HPLC y Metanol HPLC (95:5), añadir Ácido Fosfórico p.a de manera que constituya el 1% del volumen total de la fase móvil, filtrar al vacío por una membrana de PVDF de 0,45 um y desgasificar durante 10 minutos en el ultrasonido si el cromatógrafo no tiene incorporada esa función.

Nota: La solución buffer sirve para preparar el estándar, permite que se disuelva totalmente.

Condiciones de Operación:

Fase estacionaria:	Cartucho o Columna RP18
Flujo:	1,5 ml/min
Detección:	230 nm
Volumen de Inyección:	10,0 ul
Temperatura de la columna:	30°C

Sildenafil citrato

Solución de Trietilamina 0,05 M pH 3,0: En un recipiente adecuado colocar 7 ml de Trietilamina p.a. y diluir hasta 1 litro usando agua para HPLC. Agitar hasta que se encuentre completamente mezclado. Ajustar el pH 3,0 con ácido fosfórico p.a.

Fase Móvil: En un recipiente adecuado colocar 500 ml de solución de Trietilamina pH 3.0, 300 ml de metanol HPLC y 200 ml de Acetonitrilo HPLC. Filtrar al vacío por membrana de PVDF 0,22 um.

Nota: En la preparación del estándar se disuelve y se afora con fase móvil.

Condiciones de Operación:

Fase estacionaria:	Cartucho o Columna RP18
Flujo:	1,0 ml/min
Detección:	290 nm
Volumen de Inyección:	5,0 ul
Temperatura de la columna:	30°C

Irbesartán

Fase móvil: En un recipiente adecuado colocar el Buffer: Acetonitrilo (50:50), filtrar al vacío por una membrana de PVDF de 0,45 um y desgasificar por 10 minutos.

Buffer: En un recipiente adecuado colocar 1000 ml de agua + 1.0 ml de Trietilamina, ajustar a pH 3.5 con ácido fosfórico, filtrar al vacío por una membrana de PVDF de 0,45 um.

Nota: En la preparación del estándar se disuelve y se afora con fase móvil.

Condiciones de Operación:

Fase estacionaria:	Cartucho o Columna RP18
Flujo:	1,0 ml/min
Detección:	210 nm
Volumen de Inyección:	10,0 ul
Temperatura de la columna:	25°C

2.3.6. Preparación de Soluciones de Estándar para Lecturas en el HPLC**Sildenafil**

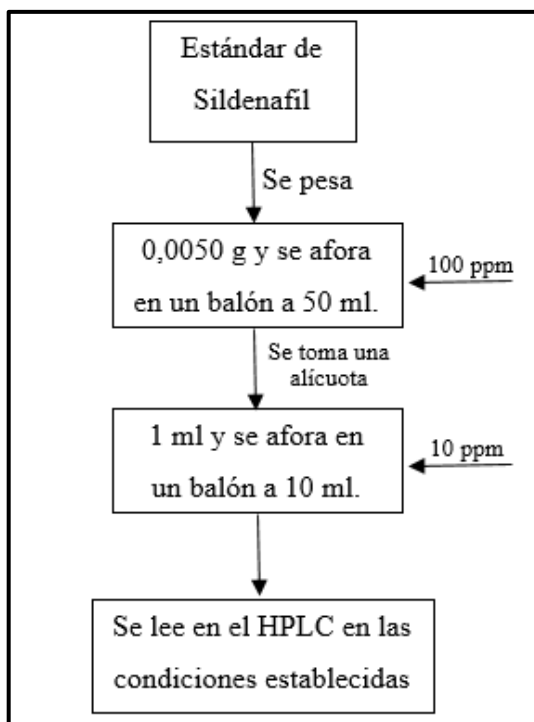


Ilustración 1.2: Esquema para preparar la solución estándar de Sildenafil

Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

Enalapril maleato

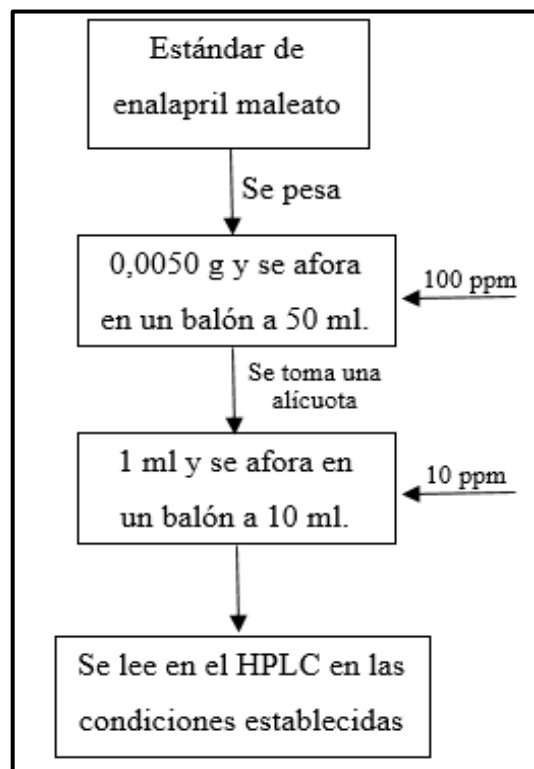


Ilustración 2.2: Esquema para preparar la solución estándar de Enalapril

Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

Irbesartán

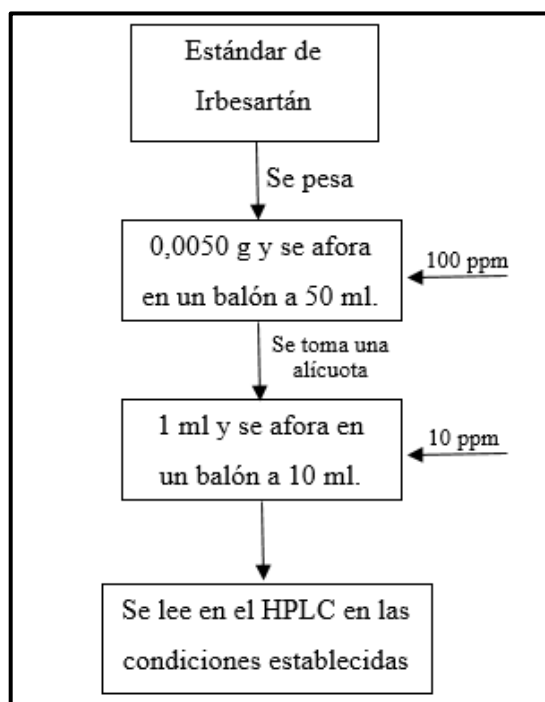


Ilustración 3.2: Esquema para preparar la solución estándar de Irbesartán

Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

2.3.7. Preparación de fórmulas magistrales líquidas para estudio de estabilidad

Enalapril maleato

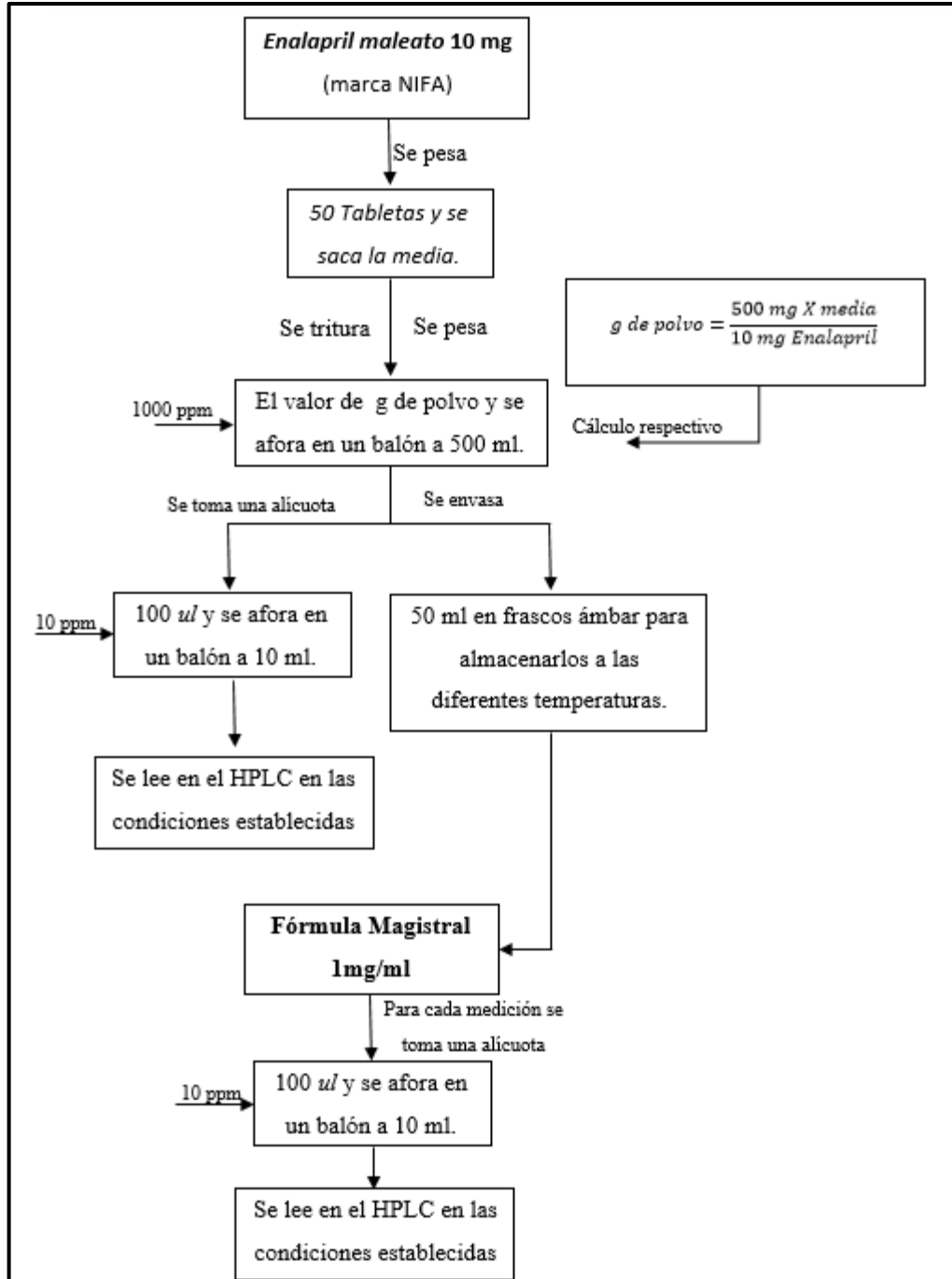


Ilustración 4.2: Esquema para preparar la formulación de Enalapril 1mg/ml

Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

Sildenafil citrato

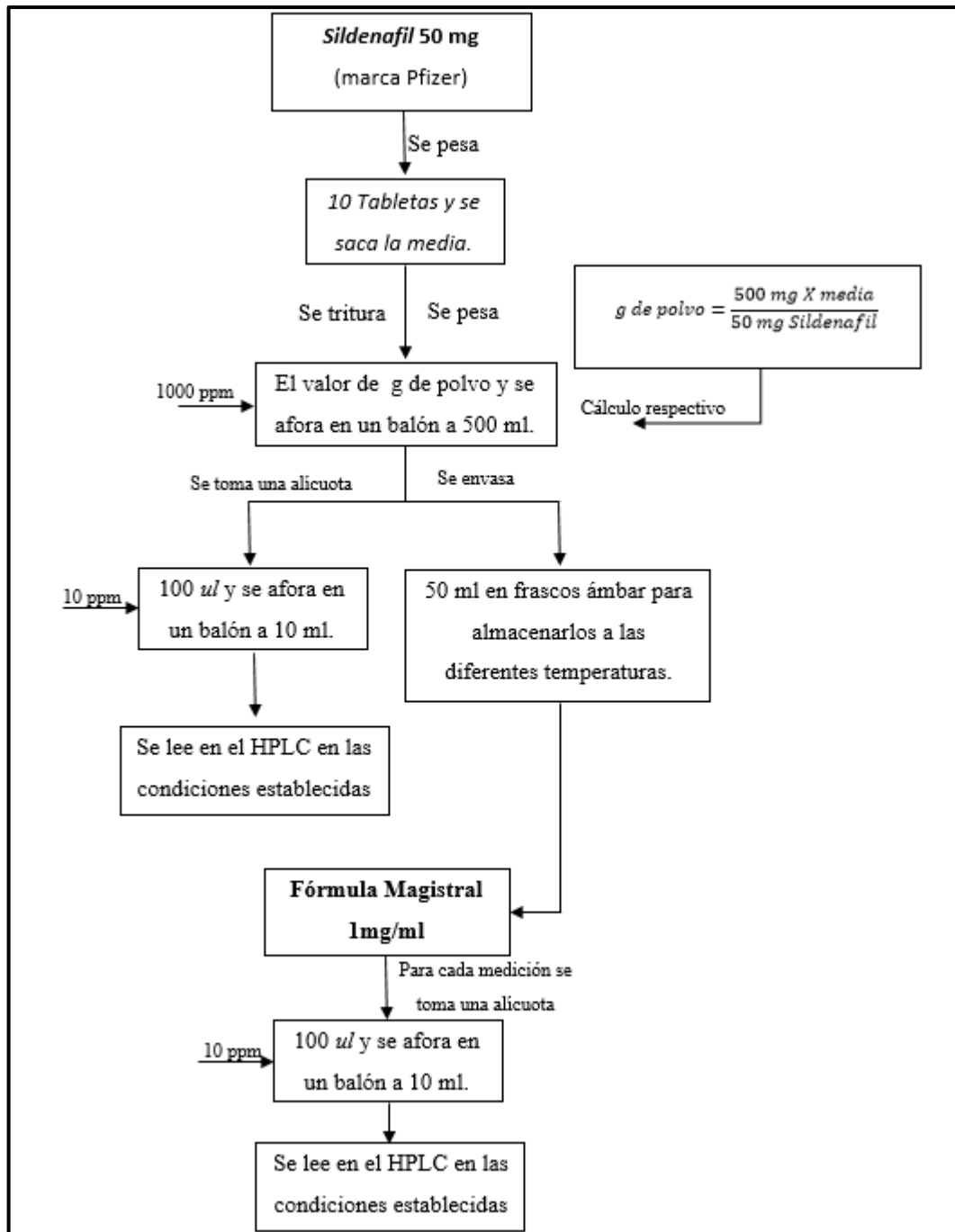


Ilustración 5.2: Esquema para preparar la formulación de Sildenafil 1mg/ml

Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

Irbesartán

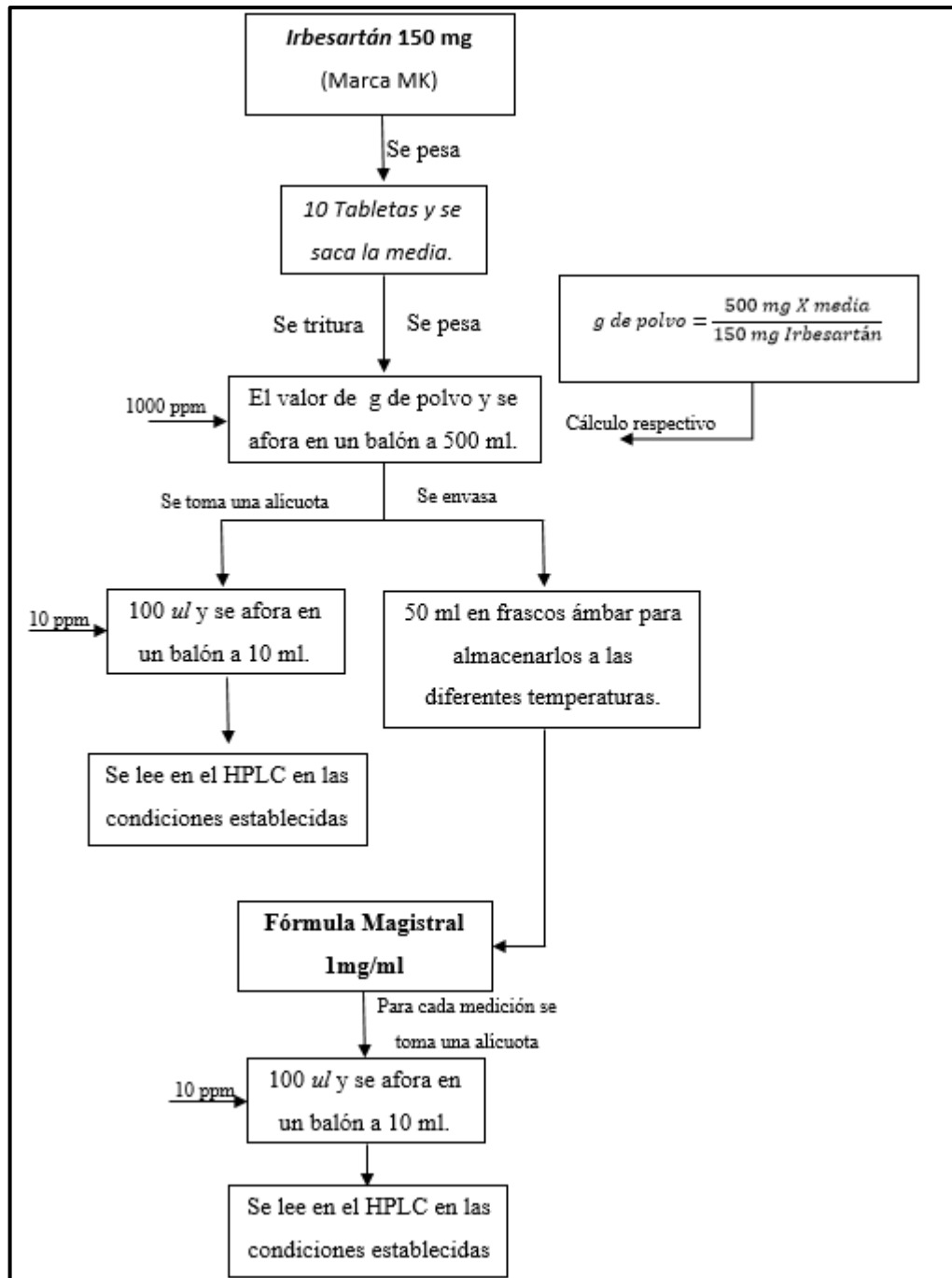


Ilustración 6.2: Esquema para preparar la formulación de Irbesartán 1 mg/ml

Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

2.4. Tratamiento Estadístico y Tabulación de Datos.

Para la recolección de los datos para el estudio de la estabilidad de fórmulas magistrales líquidas preparadas para uso pediátrico de Enalapril, Sildenafil e Irbesartán se trabajará en los laboratorios de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo en la Facultad de Ciencias, lo primero que se realiza es la elaboración de las diferentes formulaciones, se inició con la fórmula magistral de sildenafil luego enalapril y por último el irbesartán, una vez que ya se la preparo se inicia observando las propiedades organolépticas, se mide el pH y por último se lleva la muestra al HPLC para establecer la concentración de principio activo en la fórmula magistral, estas mediciones son consideradas como el tiempo cero y se procede de la misma manera con todas las fórmulas magistrales, se procede a envasar en los frascos de color ámbar y se los lleva a almacenar a las temperaturas establecidas hasta la siguiente medición que será luego de un día de reposo de las muestras, se sigue con el mismo procedimiento nuevamente con cada una de las fórmulas magistrales y sería la medición número dos. Así se lo hace por cuatro ocasiones hasta obtener por completo los datos necesarios para poder establecer el tiempo de estabilidad de las formulaciones.

Al concluir con todas las mediciones de las tres formulaciones a las diferentes temperaturas se tiene datos de pH, densidad, características organolépticas que serán descritas en el capítulo V, y gran número de áreas de los picos, resultado de las mediciones en el HPLC, a estos datos se los procesara de tal forma que estén expresados en unidades de concentración (ppm) para poder ser utilizados en la determinación de la estabilidad utilizando la ecuación de Arrhenius.

Con los datos obtenidos se establece que para determinar la estabilidad se va a trabajar con el orden de reacción cero y orden de reacción uno valorando cual es el comportamiento de los resultados se tomara la decisión con cual trabajar para dar el resultado de estabilidad de las formulaciones.

CAPITULO III

RESULTADOS Y DISCUSIONES

3.1 Procedimiento normalizado de trabajo

FORMULACIÓN 1. Sildenafil

–**Nombre:** Fórmula Magistral de Sildenafil 1mg/ml.

–**Composición:**

- Sildenafil, Tableta (Pfizer).....10 tabletas (4,3543 g de polvo)
- Agua estéril c.s.p (Baxter).....500 ml
- Glicerina.....3 a 5 gotas

–**Forma farmacéutica:** Solución Oral.

–**Material y Equipos:**

Balanza, espátula, mortero, probeta, pipeta, vaso de precipitación, balón aforado de 500 ml, varilla.

–**Método de elaboración:**

- Triturar los comprimidos en mortero, hasta obtener un polvo fino y pesar la cantidad mencionada.
- Traspasar el polvo fino a un frasco topacio de cristal y Añadir unas gotas de Glicerina como solución base hasta formar una pasta uniforme y suave.
- Medir 500 ml del disolvente agua estéril inyectable (API) c.s.p. y adicionar una pequeña cantidad de API (10ml aprox.) al mortero donde se trituró la tableta con la finalidad de arrastrar algún residuo del medicamento.
- Transferir el contenido del mortero al frasco topacio que contenía la pasta (glicerina + polvo sildenafil) y transferir a un balón aforado.
- Utilizar el resto de API para ajustar al volumen final, teniendo la precaución de ir lavando el frasco topacio de cristal que contenía la mezcla.
- Agitar y transferir, sin dejar reposar la suspensión al frasco topacio de cristal.

–**Características organolépticas:**

Aspecto: ligeramente turbio.

Color: incoloro

Olor: inodoro

Sabor: amargo

–**Material de acondicionamiento necesario:**

Frasco de cristal topacio.

–**Condiciones de conservación:**

25 °C y proteger de la luz.

–**Caducidad:**

4 días.

–**Elaborado por:**

Paúl Vinicio Domínguez Berrú

Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

FORMULACIÓN 2. Enalapril

–**Nombre:** Fórmula Magistral de Enalapril 1mg/ml.

–**Composición:**

- Enalapril, Tableta (NIFA).....50 tabletas (7,0450 g de polvo)
- Agua estéril c.s.p (Baxter).....500 ml
- Glicerina.....3 a 5 gotas

–**Forma farmacéutica:** Solución Oral.

–**Material y Equipos:**

Balanza, espátula, mortero, probeta, pipeta, vaso de precipitación, balón aforado de 500 ml, varilla.

–**Método de elaboración:**

- Triturar los comprimidos en mortero, hasta obtener un polvo fino y pesar la cantidad mencionada.
- Traspasar el polvo fino a un frasco topacio de cristal y Añadir unas gotas de Glicerina como solución base hasta formar una pasta uniforme y suave.
- Medir 5000 ml del disolvente agua estéril inyectable (API) c.s.p. y adicionar una pequeña cantidad de API (10ml aprox.) al mortero donde se trituró la tableta con la finalidad de arrastrar algún residuo del medicamento.
- Transferir el contenido del mortero al frasco topacio que contenía la pasta (glicerina + polvo sildenafil) y transferir a un balón aforado.
- Utilizar el resto de API para ajustar al volumen final, teniendo la precaución de ir lavando el frasco topacio de cristal que contenía la mezcla.
- Agitar y transferir, sin dejar reposar la suspensión al frasco topacio de cristal.

–**Características organolépticas:**

Aspecto: turbio.

Color: incoloro

Olor: inodoro

Sabor: amargo

–**Material de acondicionamiento necesario:**

Frasco de cristal topacio.

–**Condiciones de conservación:**

25 °C y proteger de la luz.

–**Caducidad:**

5 días.

–**Elaborado por:**

Paúl Vinicio Domínguez Berrú

Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

FORMULACIÓN 3. Irbesartán

–**Nombre:** Fórmula Magistral de Irbesartán 1mg/ml.

–**Composición:**

- Irbesartán, Tableta (MK).....5 tabletas (1,0483 g de polvo)
- Agua estéril c.s.p (Baxter).....500 ml
- Glicerina.....3 a 5 gotas

–**Forma farmacéutica:** Solución Oral.

–**Material y Equipos:**

Balanza, espátula, mortero, probeta, pipeta, vaso de precipitación, balón aforado de 500 ml, varilla.

–**Método de elaboración:**

- Triturar los comprimidos en mortero, hasta obtener un polvo fino y pesar la cantidad mencionada.
- Traspasar el polvo fino a un frasco topacio de cristal y Añadir unas gotas de Glicerina como solución base hasta formar una pasta uniforme y suave.
- Medir 5000 ml del disolvente agua estéril inyectable (API) c.s.p. y adicionar una pequeña cantidad de API (10ml aprox.) al mortero donde se trituró la tableta con la finalidad de arrastrar algún residuo del medicamento.
- Transferir el contenido del mortero al frasco topacio que contenía la pasta (glicerina + polvo sildenafil) y transferir a un balón aforado.
- Utilizar el resto de API para ajustar al volumen final, teniendo la precaución de ir lavando el frasco topacio de cristal que contenía la mezcla.
- Agitar y transferir, sin dejar reposar la suspensión al frasco topacio de cristal.

–**Características organolépticas:**

Aspecto: ligeramente turbio.

Color: blanco

Olor: inodoro

Sabor: amargo

–**Material de acondicionamiento necesario:**

Frasco de cristal topacio.

–**Condiciones de conservación:**

5 °C y proteger de la luz.

–**Caducidad:**

7 días.

–**Elaborado por:**

Paúl Vinicio Domínguez Berrú

Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

3.2 Estabilidad de las Fórmulas Magistrales

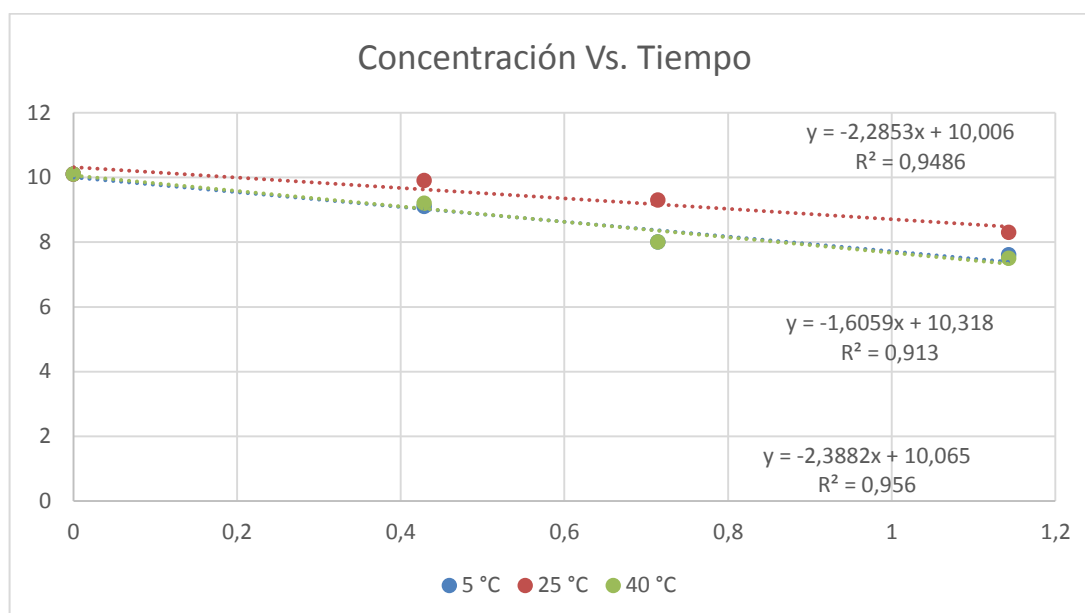
Sildenafil lote 1

Orden Cero

Tabla 1.3. Concentración de Sildenafil del lote 1 a diferentes temperaturas.

Lote 1	Temperatura K	Tiempo, semanas			
		0	0,42857143	0,71428571	1,14285714
5	278,15	10,1	9,1	8	7,6
25	298,15	10,1	9,9	9,3	8,3
40	313,15	10,1	9,2	8	7,5

Fuente: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 1.3. Concentración de Sildenafil del lote 1 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 2.3. Tiempo en días de Sildenafil del lote 1 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
278,15	2,2853	0,43757931	3,06305518
298,15	1,6059	0,62270378	4,35892646
313,15	2,3882	0,4187254	2,9310778

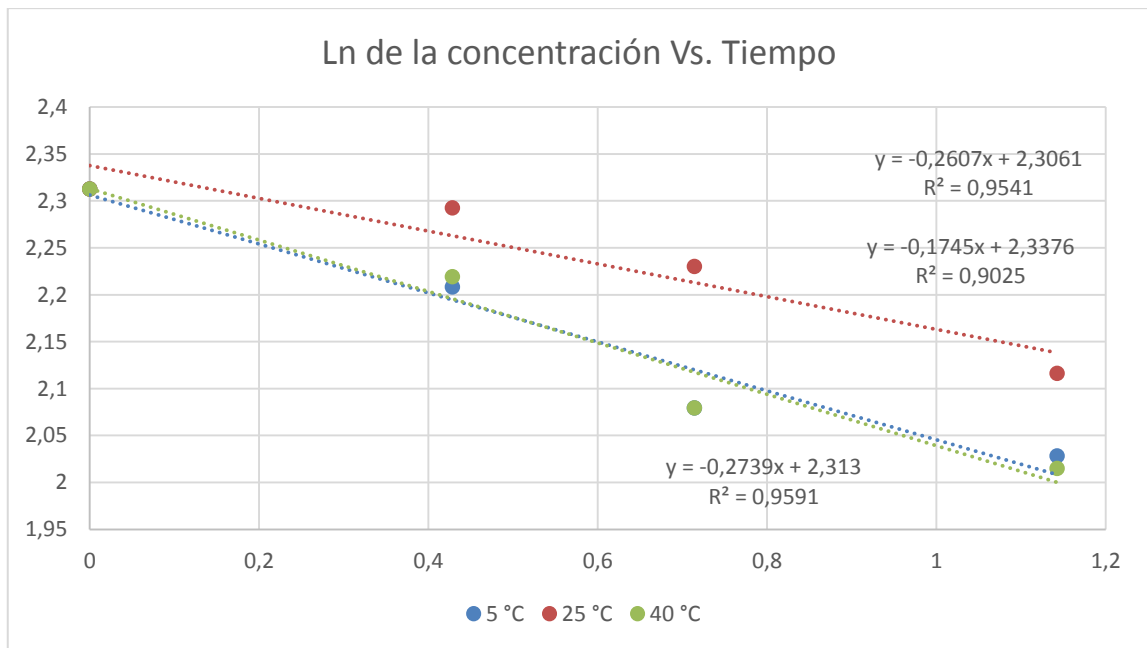
Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Orden Uno

Tabla 3.3. Logaritmo natural de la Concentración de Sildenafil del lote 1.

Lote 1	5 °C	25 °C	40 °C
0	2,31253542	2,31253542	2,31253542
0,42857143	2,20827441	2,29253476	2,21920348
0,71428571	2,07944154	2,2300144	2,07944154
1,14285714	2,02814825	2,11625551	2,01490302

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 2.3. Logaritmo natural de la Concentración de Sildenafil del lote 1 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 4.3. Tiempo en días de Sildenafil del lote 1 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
278,15	0,2607	0,40276180	2,81933257
298,15	0,1745	0,60171920	4,21203438
313,15	0,2739	0,38335159	2,68346112

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

En este lote al aplicar la ecuación de Arrhenius podemos apreciar que los datos tienen un mejor comportamiento con la reacción de orden uno, al determinar la cinética de degradación se establece que el tiempo en el que la fórmula magistral almacenada a 5°C tiene el 90% de

principio activo es de 2,819 días, la almacenada a 25°C es de 4,212 días y la almacenada a 40 °C un total de 2,683 días.

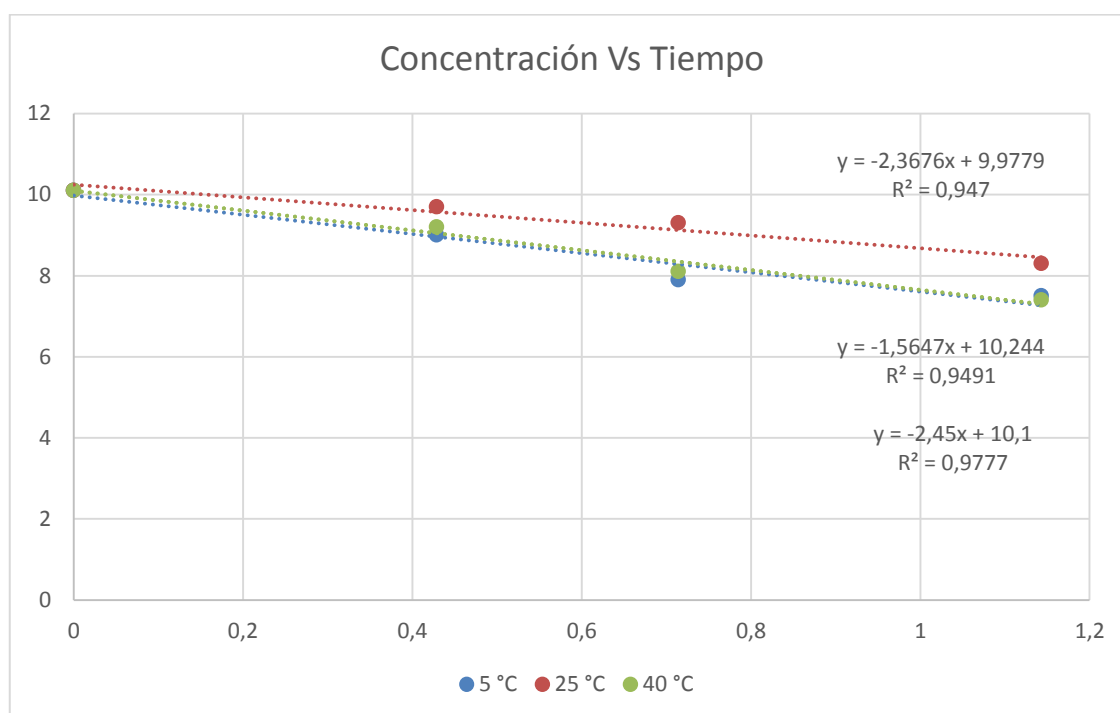
Sildenafil lote 2

Orden cero

Tabla 5.3. Concentración de Sildenafil del lote 2 a diferentes temperaturas.

Lote 2	Temperatura K	Tiempo, semanas			
		0	0,42857143	0,71428571	1,142857143
5	278,15	10,1	9	7,9	7,5
25	298,15	10,1	9,7	9,3	8,3
40	313,15	10,1	9,2	8,1	7,4

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 3.3. Concentración de Sildenafil del lote 2 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 6.3. Tiempo en días de Sildenafil del lote 2 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
278,15	2,3676	0,42236864	2,9565805
298,15	1,5647	0,63910015	4,47370103
313,15	2,45	0,40816327	2,85714286

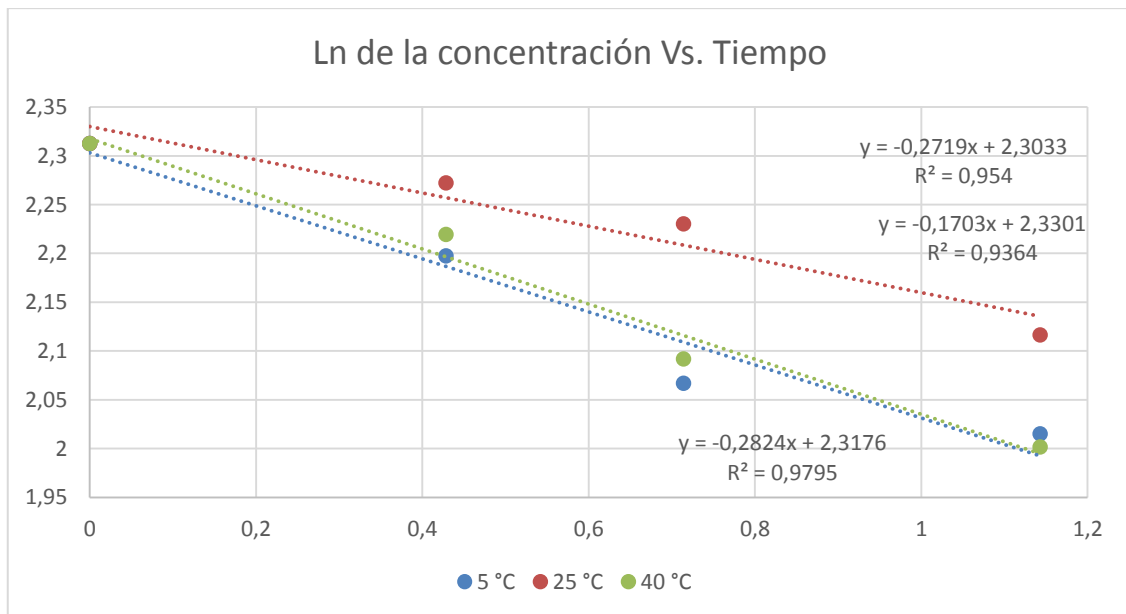
Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Orden uno

Tabla 7.3. Logaritmo natural de la Concentración de Sildenafil del lote 2.

Lote 2	5 °C	25 °C	40 °C
0	2,31253542	2,31253542	2,31253542
0,42857143	2,19722458	2,27212589	2,21920348
0,71428571	2,06686276	2,2300144	2,09186406
1,14285714	2,01490302	2,11625551	2,00148

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 4.3. Logaritmo natural de la Concentración de Sildenafil del lote 2 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 8.3. Tiempo en días de Sildenafil del lote 2 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
277,15	0,2719	0,38617139	2,70319971
298,15	0,1703	0,61655901	4,31591309
313,15	0,2824	0,37181303	2,60269122

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

En dos al aplicar la ecuación de Arrhenius podemos apreciar que los datos tienen un mejor comportamiento con la reacción de orden uno, al determinar la cinética de degradación se establece que el tiempo en el que la fórmula magistral almacenada a 5°C tiene el 90% de principio activo es de 2,703 días, la almacenada a 25°C es de 4,315 días y la almacenada a 40 °C un total de 2,602 días.

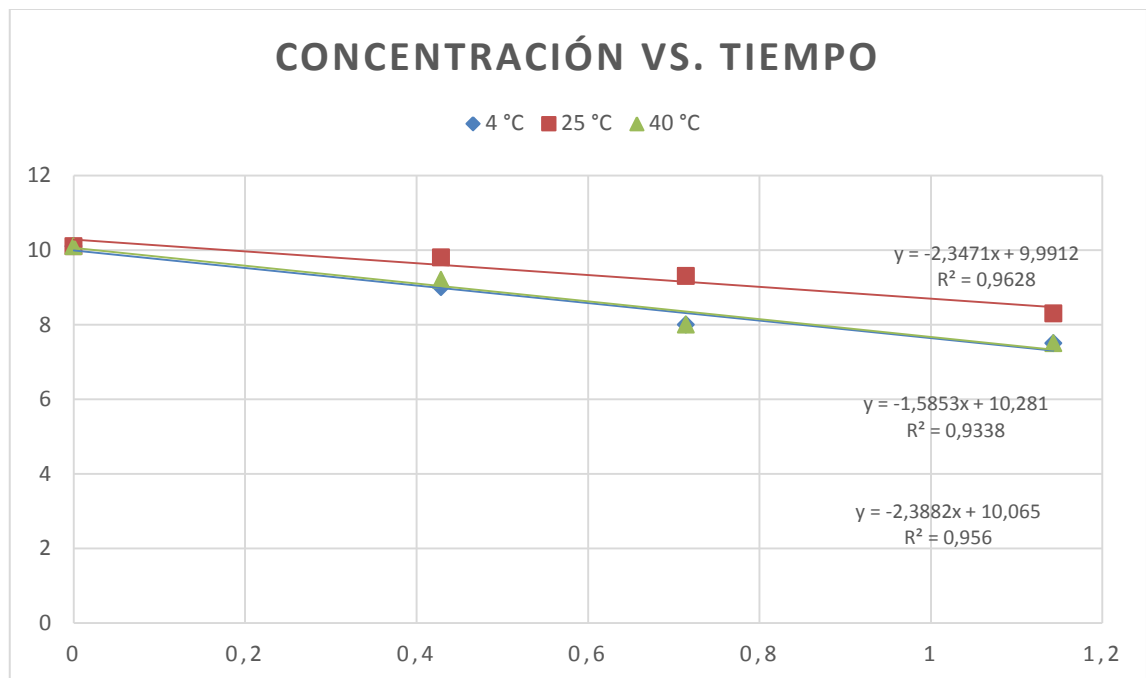
Sildenafil lote 3

Orden cero

Tabla 9.3. Concentración de Sildenafil del lote 3 a diferentes temperaturas.

Lote 3		Tiempo, semanas			
T (°C)	Temperatura K	0	0,42857143	0,71428571	1,142857143
5	278,15	10,1	9	8	7,5
25	298,15	10,1	9,8	9,3	8,3
40	313,15	10,1	9,2	8	7,5

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 5.3. Concentración de Sildenafil del lote 3 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 10.3. Tiempo en días de Sildenafil del lote 3 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
278,15	2,3471	0,42605769	2,98240382
298,15	1,5853	0,63079543	4,41556803
313,15	2,3882	0,4187254	2,9310778

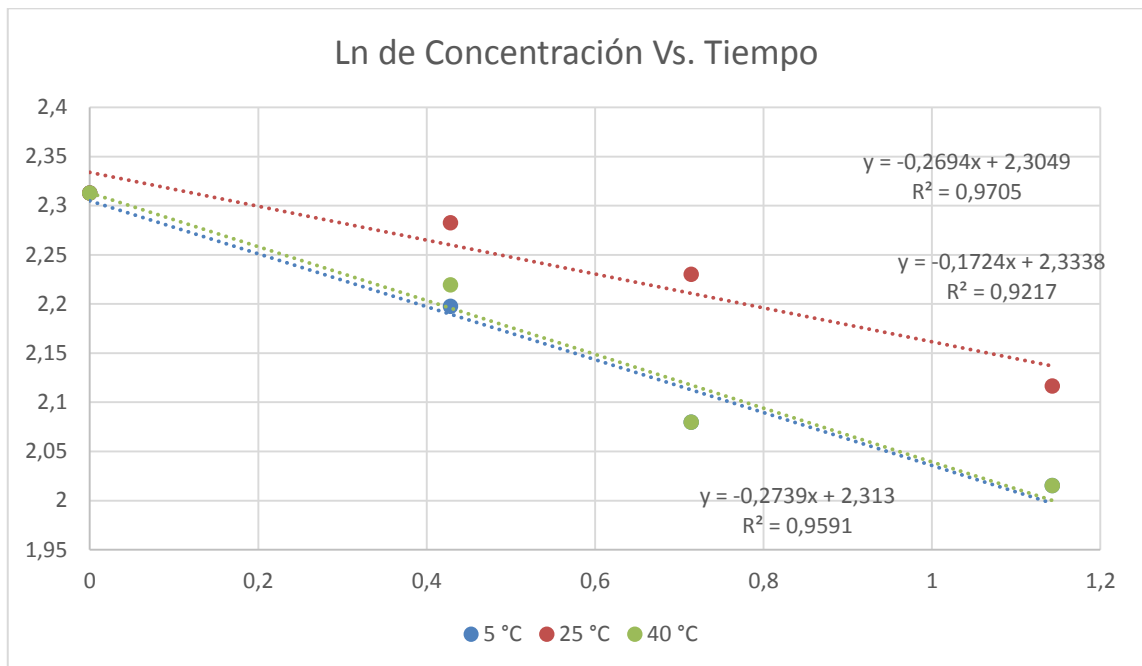
Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Orden uno

Tabla 11.3. Logaritmo natural de la Concentración de Sildenafil del lote 3.

Lote 3	5 °C	25 °C	40 °C
0	2,31253542	2,31253542	2,31253542
0,42857143	2,19722458	2,28238239	2,21920348
0,71428571	2,07944154	2,2300144	2,07944154
1,14285714	2,01490302	2,11625551	2,01490302

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 6.3. Logaritmo natural de la Concentración de Sildenafil del lote 3 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 12.3. Tiempo en días de Sildenafil del lote 3 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
277,15	0,2694	0,38975501	2,72828508
298,15	0,1724	0,60904872	4,26334107
313,15	0,2739	0,38335159	2,68346112

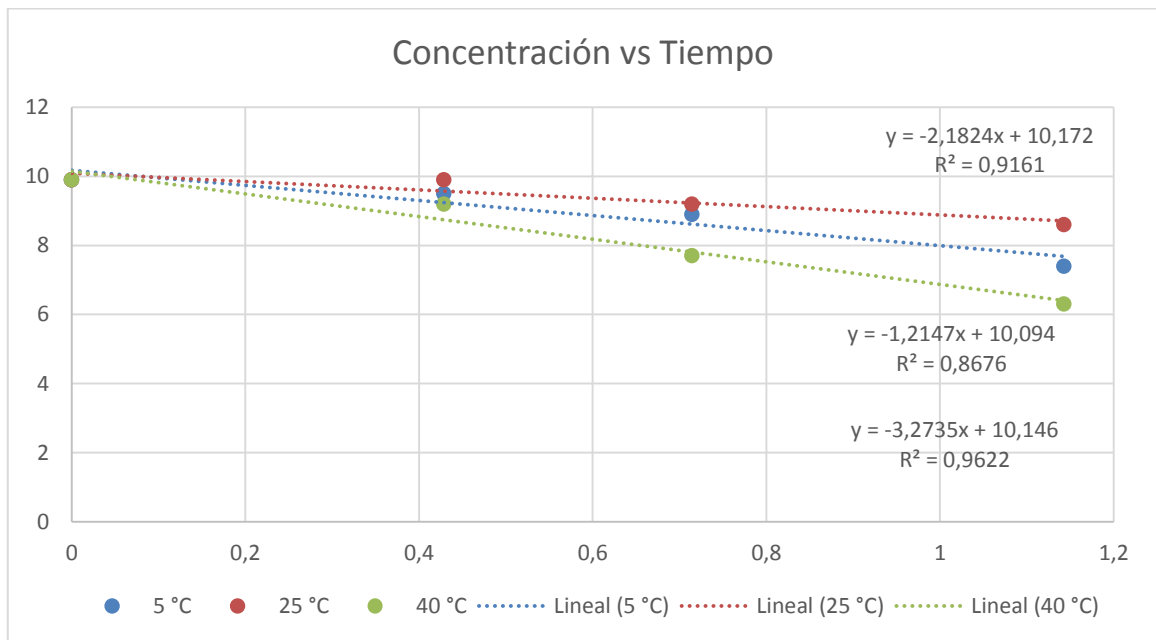
Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

En dos al aplicar la ecuación de Arrhenius podemos apreciar que los datos tienen un mejor comportamiento con la reacción de orden uno, al determinar la cinética de degradación se establece que el tiempo en el que la fórmula magistral almacenada a 5°C tiene el 90% de

principio activo es de 2,728 días, la almacenada a 25°C es de 4,263 días y la almacenada a 40 °C un total de 2,683 días.

Enalapril lote 1

Orden Cero



Gráfica 7.3. Concentración de Enalapril lote 1 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 13.3. Tiempo en días de Enalapril lote 1 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
278,15	2,1824	0,45821114	3,20747801
298,15	1,2147	0,82324854	5,76273977
313,15	3,2735	0,30548343	2,13838399

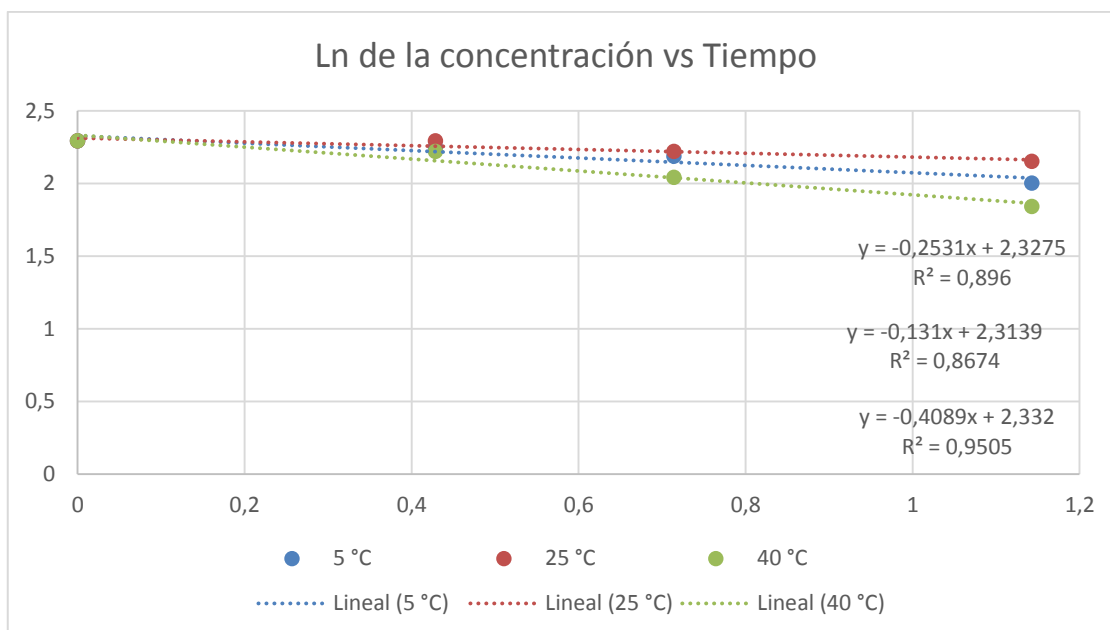
Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Orden uno

Tabla 14.3. Logaritmo natural de la Concentración de Enalapril lote 1.

Lote 1	5 °C	25 °C	40 °C
0	2,29253476	2,29253476	2,29253476
0,42857143	2,2512918	2,29253476	2,21920348
0,71428571	2,18605128	2,21920348	2,04122033
1,14285714	2,00148	2,1517622	1,84054963

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 8.3. Logaritmo natural de la Concentración de Enalapril lote 1 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 15.3. Tiempo en días de Enalapril lote 1 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
277,15	0,2531	0,41485579	2,90399052
298,15	0,131	0,80152672	5,61068702
313,15	0,4089	0,25678650	1,7975055

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

En dos al aplicar la ecuación de Arrhenius podemos apreciar que los datos tienen un mejor comportamiento con la reacción de orden uno, al determinar la cinética de degradación se establece que el tiempo en el que la fórmula magistral almacenada a 5°C tiene el 90% de principio activo es de 2,903 días, la almacenada a 25°C es de 5,610 días y la almacenada a 40 °C un total de 1,797 días.

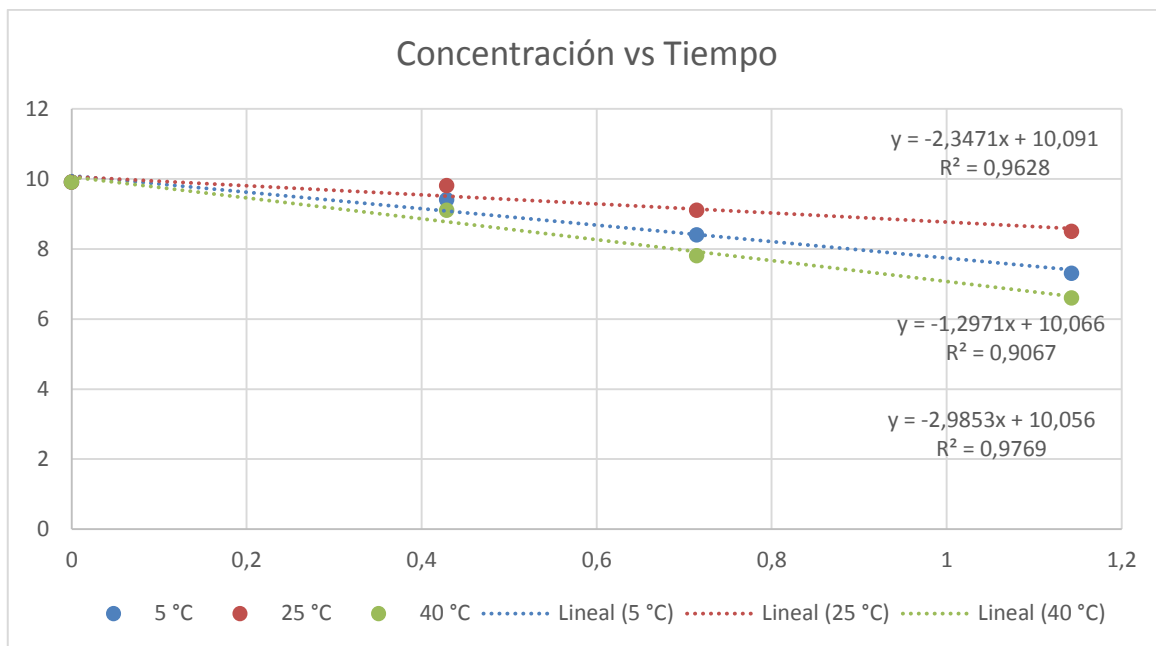
Enalapril lote 2

Orden Cero

Tabla 16 .3. Concentración de Enalapril lote 2 a diferentes temperaturas.

Lote 2		Tiempo, semanas			
T (°C)	Temperatura K	0	0,42857143	0,71428571	1,14285714
4	277,15	9,9	9,4	8,4	7,3
25	298,15	9,9	9,8	9,1	8,5
40	313,15	9,9	9,1	7,8	6,6

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 9.3. Concentración de Enalapril lote 2 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 17.3. Tiempo en días de Enalapril lote 2 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
278,15	2,3471	0,42605769	2,98240382
298,15	1,2971	0,77095058	5,39665407
313,15	2,9853	0,33497471	2,34482297

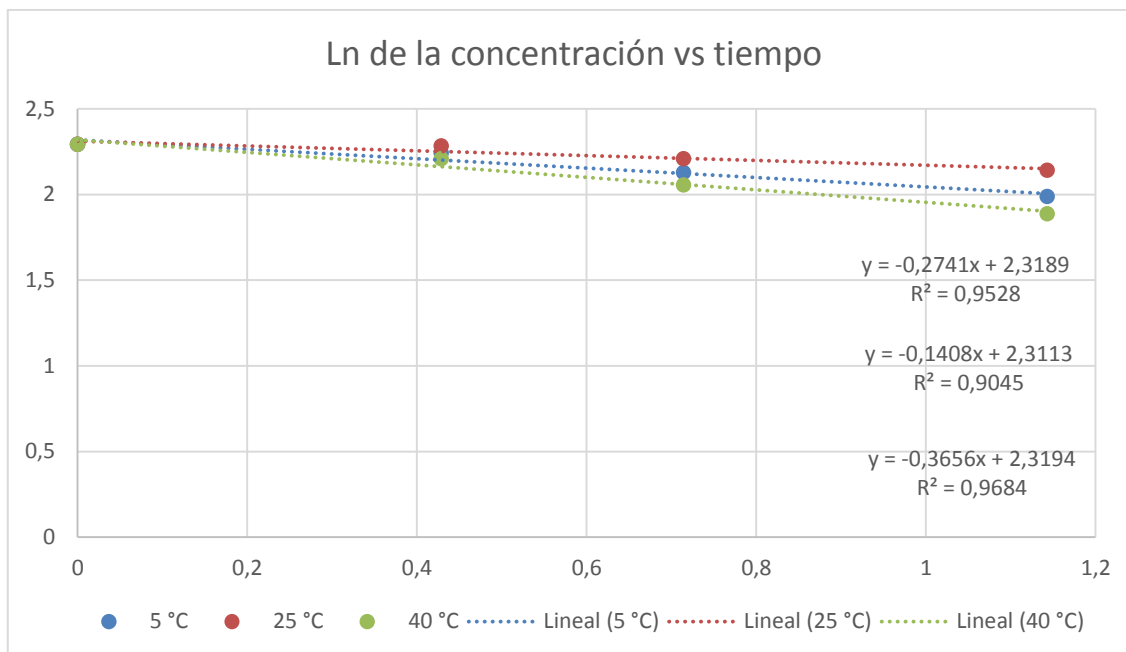
Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Orden Uno

Tabla 18.3. Logaritmo natural de la Concentración de Enalapril lote 2.

Lote 2	5 °C	25 °C	40 °C
0	2,29253476	2,29253476	2,29253476
0,42857143	2,24070969	2,28238239	2,20827441
0,71428571	2,12823171	2,20827441	2,05412373
1,14285714	1,98787435	2,14006616	1,88706965

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 10.3. Logaritmo natural de la Concentración de Enalapril lote 2 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 19.3. Tiempo en días de Enalapril lote 2 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
277,15	0,2741	0,38307187	2,6815031
298,15	0,1408	0,74573864	5,22017045
313,15	0,3656	0,28719912	2,01039387

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

En dos al aplicar la ecuación de Arrhenius podemos apreciar que los datos tienen un mejor comportamiento con la reacción de orden uno, al determinar la cinética de degradación se establece que el tiempo en el que la fórmula magistral almacenada a 5°C tiene el 90% de principio activo es de 2,681 días, la almacenada a 25°C es de 5,220 días y la almacenada a 40 °C un total de 2,010 días.

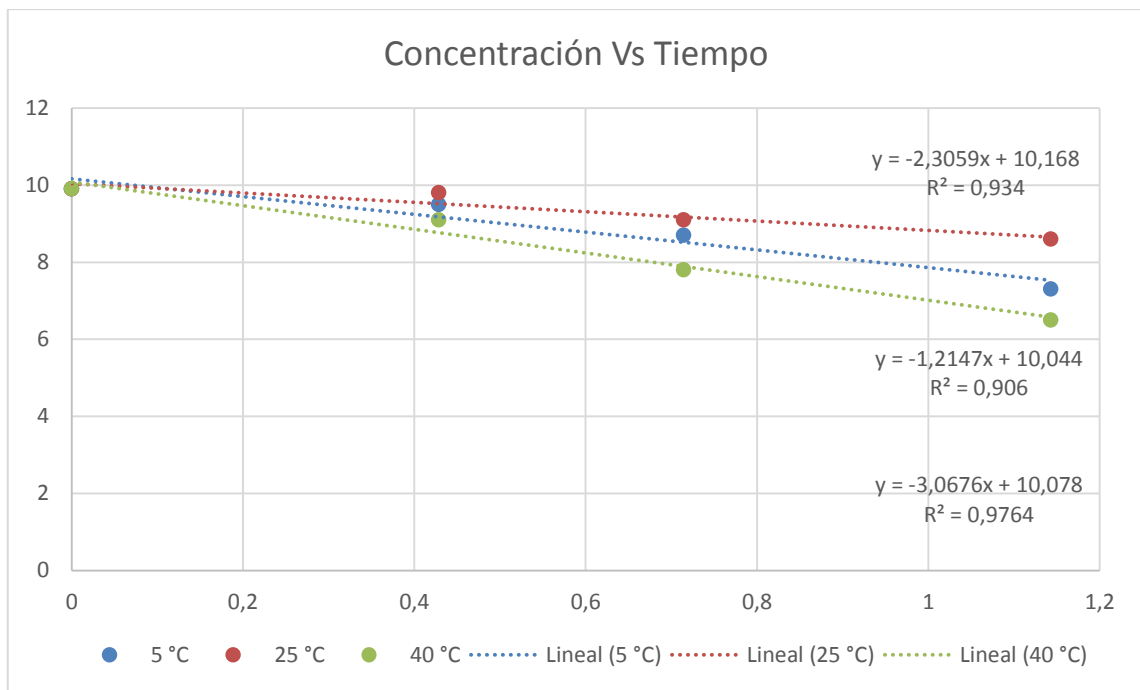
Enalapril lote 3

Orden Cero

Tabla 20 .3. Concentración de Enalapril lote 3 a diferentes temperaturas.

Lote 3		Tiempo, semanas			
T (°C)	Temperatura K	0	0,42857143	0,71428571	1,14285714
5	278,15	9,9	9,5	8,7	7,3
25	298,15	9,9	9,8	9,1	8,6
40	313,15	9,9	9,1	7,8	6,5

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 11.3. Concentración de Enalapril lote 3 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 21.3. Tiempo en días de Enalapril lote 3 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
278,15	2,3059	0,43367015	3,03569105
298,15	1,2147	0,82324854	5,76273977
313,15	3,0676	0,32598774	2,2819142

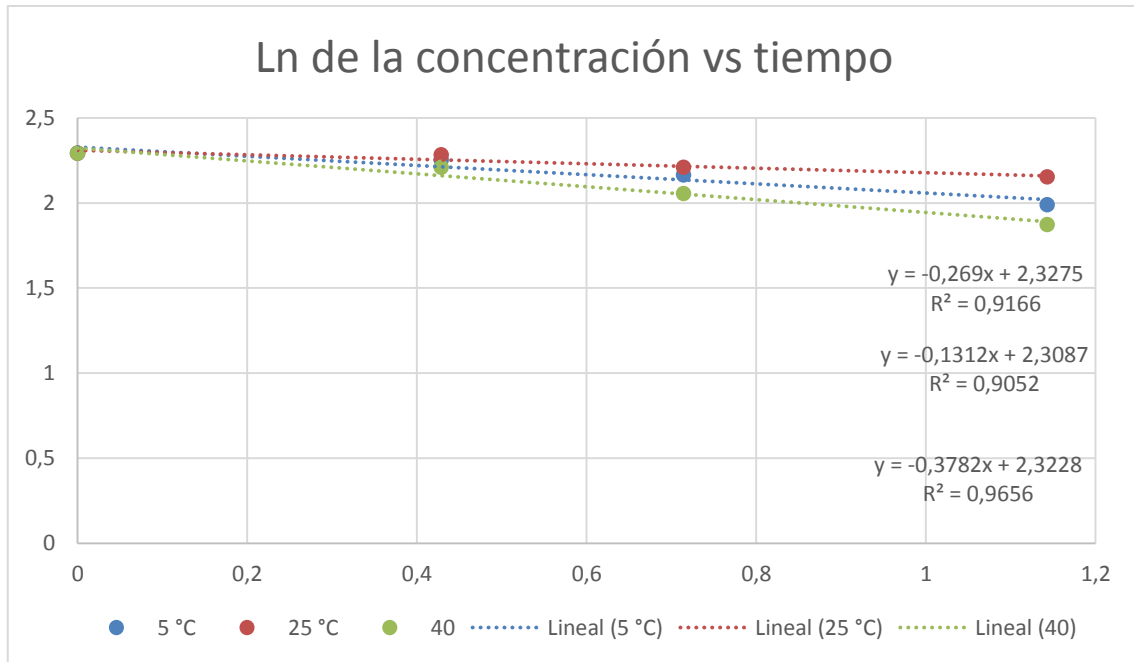
Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Orden Uno

Tabla 22.3. Logaritmo natural de la Concentración de Enalapril lote 3.

Lote 3	5 °C	25 °C	40 °C
0	2,29253476	2,29253476	2,29253476
0,42857143	2,2512918	2,28238239	2,20827441
0,71428571	2,16332303	2,20827441	2,05412373
1,14285714	1,98787435	2,1517622	1,87180218

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 12.3. Logaritmo natural de la Concentración de Enalapril lote 3 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 23.3. Tiempo en días de Enalapril lote 3 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
278,15	0,269	0,39033457	2,73234201
298,15	0,1312	0,80030488	5,60213415
313,15	0,3782	0,27763088	1,94341618

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

En dos al aplicar la ecuación de Arrhenius podemos apreciar que los datos tienen un mejor comportamiento con la reacción de orden cero, al determinar la cinética de degradación se establece que el tiempo en el que la fórmula magistral almacenada a 5°C tiene el 90% de principio activo es de 2,732 días, la almacenada a 25°C es de 5,602 días y la almacenada a 40 °C un total de 1,943 días.

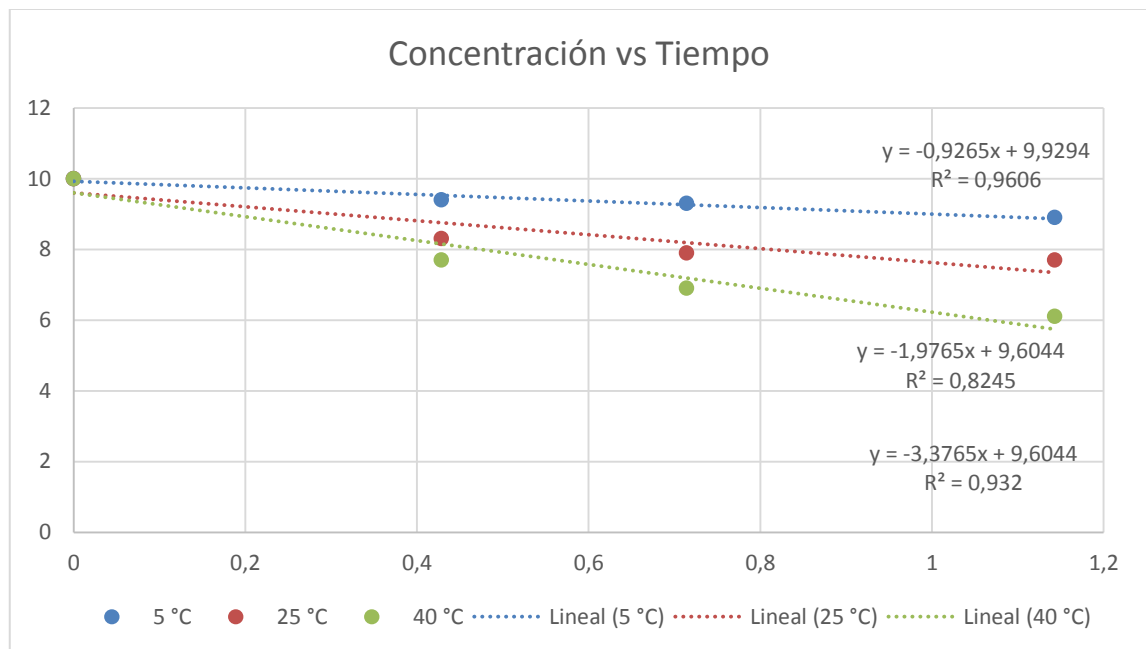
Irbesartán lote 1

Orden Cero

Tabla 24.3. Concentración de Irbesartán lote 1 a diferentes temperaturas.

Lote 1		Tiempo, semanas			
T (°C)	Temperatura K	0	0,42857143	0,71428571	1,14285714
5	278,15	10	9,4	9,3	8,9
25	298,15	10	8,3	7,9	7,7
40	313,15	10	7,7	6,9	6,1

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 13.3. Concentración de Irbesartán lote 1 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 25.3. Tiempo en días de Irbesartán lote 1 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
278,15	0,9265	1,07933081	7,5553157
298,15	1,9765	0,50594485	3,54161396
313,15	3,3765	0,29616467	2,07315267

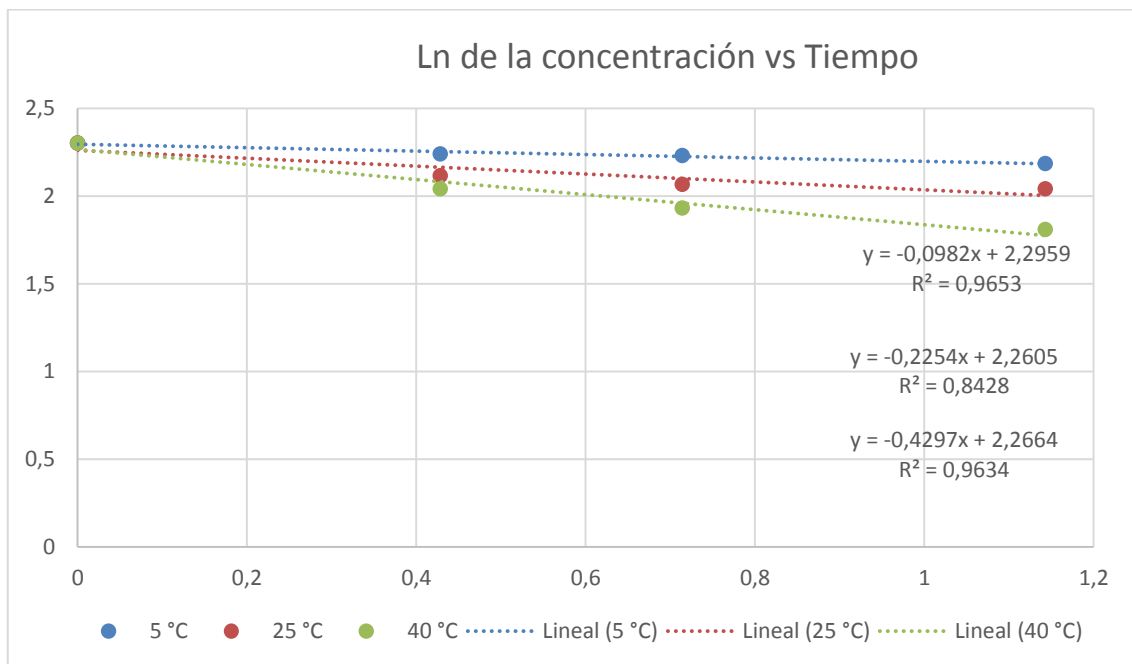
Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Orden Uno

Tabla 26.3. Logaritmo natural de la Concentración de Irbesartán lote 1.

Lote 1	5 °C	25 °C	40 °C
0	2,30258509	2,30258509	2,30258509
0,42857143	2,24070969	2,11625551	2,04122033
0,71428571	2,2300144	2,06686276	1,93152141
1,14285714	2,18605128	2,04122033	1,80828877

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 14.3. Logaritmo natural de la Concentración de Irbesartán lote 1 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 27.3. Tiempo en días de Irbesartán lote 1 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
278,15	0,0982	1,06924644	7,48472505
298,15	0,2254	0,46583851	3,26086957
313,15	0,4297	0,24435653	1,71049569

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

En dos al aplicar la ecuación de Arrhenius podemos apreciar que los datos tienen un mejor comportamiento con la reacción de orden uno, al determinar la cinética de degradación se establece que el tiempo en el que la fórmula magistral almacenada a 5°C tiene el 90% de principio activo es de 7,484 días, la almacenada a 25°C es de 3,260 días y la almacenada a 40 °C un total de 1,710 días.

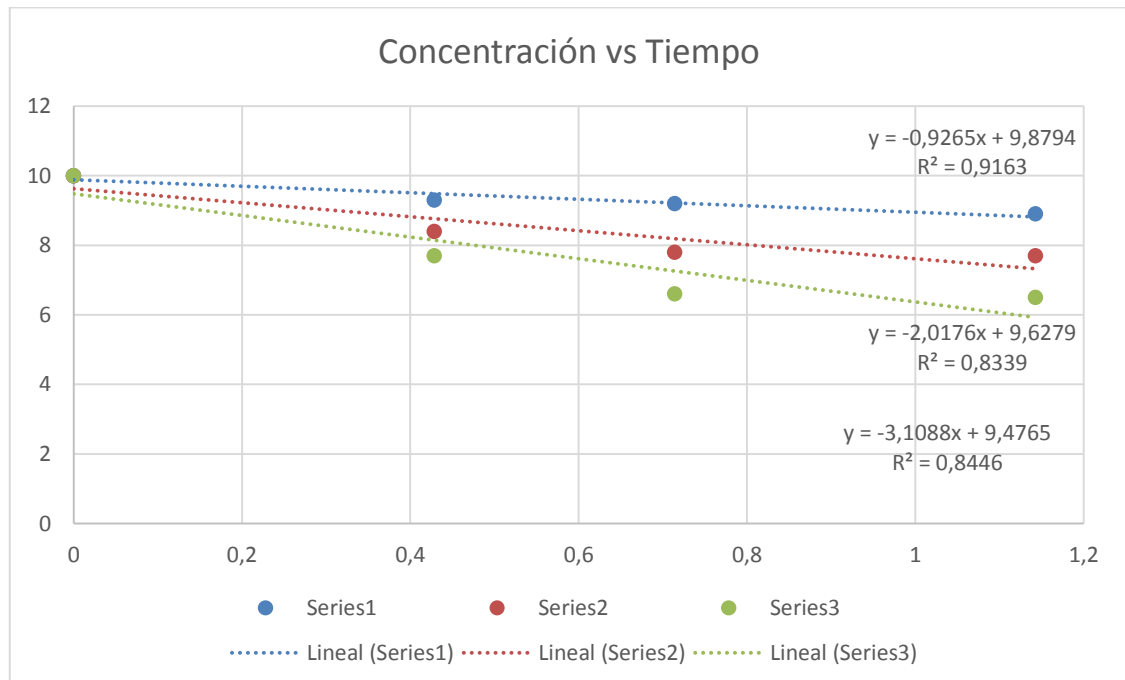
Irbesartán lote 2

Orden Cero

Tabla 28.3. Concentración de Irbesartán lote 2 a diferentes temperaturas.

Lote 2		Tiempo, semanas			
T (°C)	Temperatura K	0	0,42857143	0,71428571	1,14285714
5	278,15	10	9,3	9,2	8,9
25	298,15	10	8,4	7,8	7,7
40	313,15	10	7,7	6,6	6,5

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 15.3. Concentración de Irbesartán lote 2 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 29.3. Tiempo en días de Irbesartán lote 2 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
277,15	0,9265	1,07933081	7,5553157
298,15	2,0176	0,49563838	3,46946868
313,15	3,1088	0,32166752	2,25167267

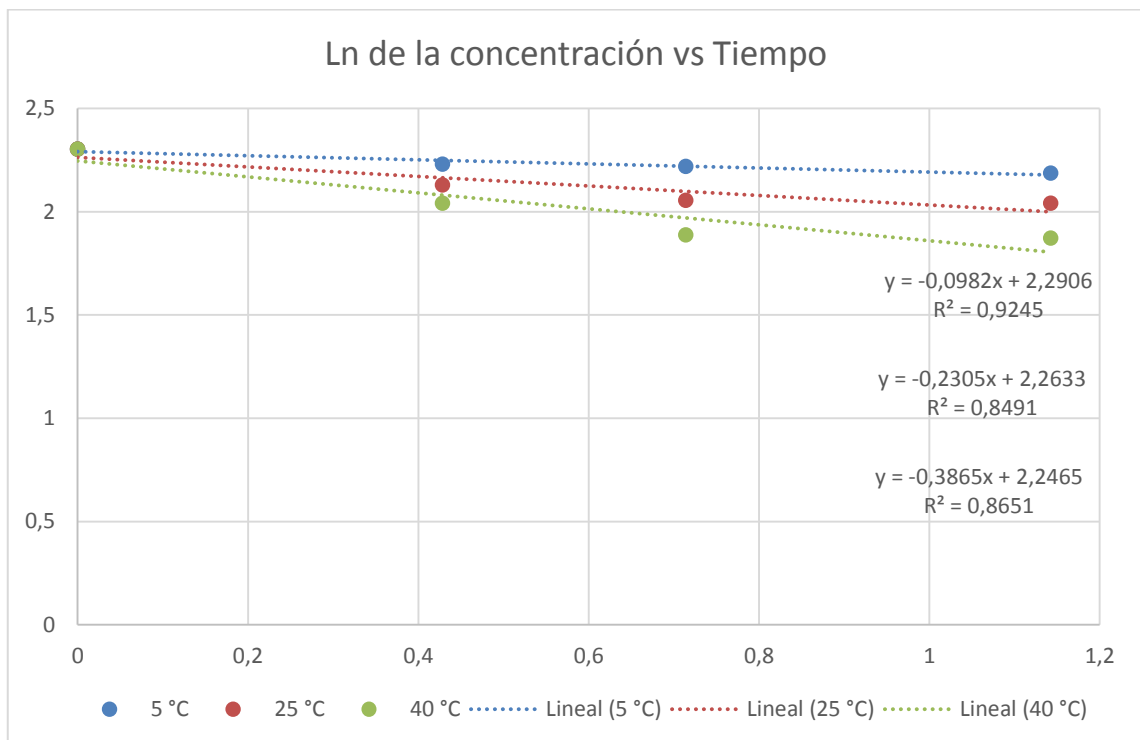
Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Orden Uno

Tabla 30.3. Logaritmo natural de la Concentración de Irbesartán lote 2.

Lote 2	5 °C	25 °C	40 °C
0	2,30258509	2,30258509	2,30258509
0,42857143	2,2300144	2,12823171	2,04122033
0,71428571	2,21920348	2,05412373	1,88706965
1,14285714	2,18605128	2,04122033	1,87180218

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 16.3. Logaritmo natural de la Concentración de Irbesartán lote 2 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 31.3. Tiempo en días de Irbesartán lote 2 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
278,15	0,0982	1,06924644	7,48472505
298,15	0,2305	0,45553145	3,18872017
313,15	0,3865	0,27166882	1,90168176

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

En dos al aplicar la ecuación de Arrhenius podemos apreciar que los datos tienen un mejor comportamiento con la reacción de orden uno, al determinar la cinética de degradación se establece que el tiempo en el que la fórmula magistral almacenada a 5°C tiene el 90% de

principio activo es de 7,484 días, la almacenada a 25°C es de 3,188 días y la almacenada a 40 °C un total de 1,906 días.

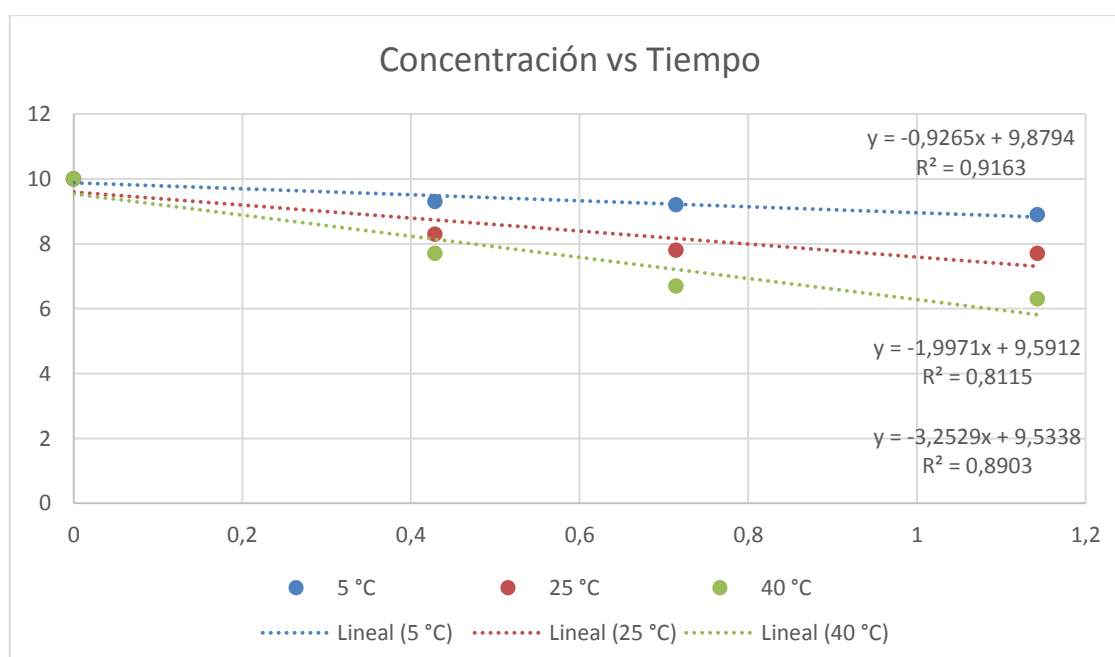
Irbesartán lote 3

Orden Cero

Tabla 32.3. Concentración de Irbesartán lote 3 a diferentes temperaturas.

Lote 3	Temperatura K	Tiempo, semanas			
		0	0,42857143	0,71428571	1,142857143
5	278,15	10	9,3	9,2	8,9
25	298,15	10	8,3	7,8	7,7
40	313,15	10	7,7	6,7	6,3

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 17.3. Concentración de Irbesartán lote 3 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 33.3. Tiempo en días de Irbesartán lote 3 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	Días
278,15	0,9265	1,07933081	7,5553157
298,15	1,9971	0,50072605	3,50508237
313,15	3,2529	0,307418	2,15192597

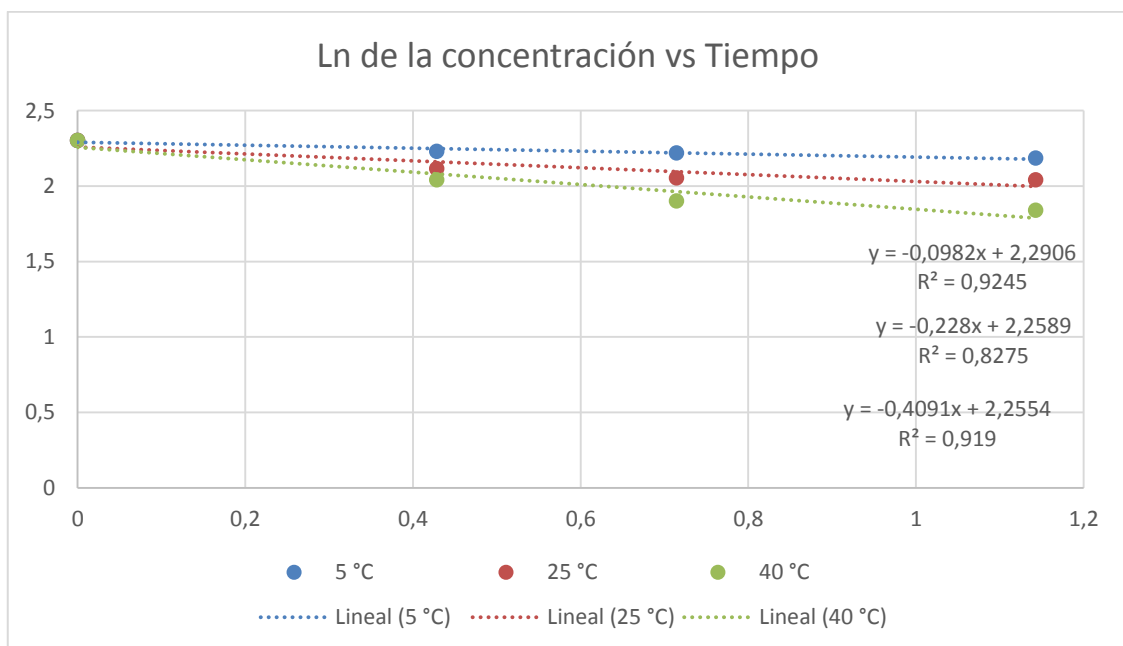
Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Orden Uno

Tabla 34.3. Logaritmo natural de la Concentración de Irbesartán lote 3.

Lote 3	5 °C	25 °C	40 °C
0	2,30258509	2,30258509	2,30258509
0,42857143	2,2300144	2,11625551	2,04122033
0,71428571	2,21920348	2,05412373	1,90210753
1,14285714	2,18605128	2,04122033	1,84054963

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015



Gráfica 18.3. Logaritmo natural de la Concentración de Irbesartán lote 3 contra el tiempo de almacenamiento.

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Tabla 35.3. Tiempo en días de Irbesartán lote 3 al que su concentración ha bajado un 10%.

Temperatura, K	k	t10%	días
278,15	0,0982	1,06924644	7,48472505
298,15	0,228	0,46052632	3,22368421
313,15	0,4091	0,25666096	1,79662674

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

En dos al aplicar la ecuación de Arrhenius podemos apreciar que los datos tienen un mejor comportamiento con la reacción de orden uno, al determinar la cinética de degradación se

establece que el tiempo en el que la fórmula magistral almacenada a 5°C tiene el 90% de principio activo es de 7,484 días, la almacenada a 25°C es de 3,223 días y la almacenada a 40 °C un total de 1,796 días.

4.3 Propiedades físico – químicas de las fórmulas magistrales

Sildenafil

Tabla 36.3. Características físico – químicas y organolépticas del Sildenafil almacenado a 5°C.

Condición Temp. Refrigeración 5°C ±2		SILDENAFIL					
		Parámetros físico - químicos					
Muestra		Olor	Color	Aspecto	Sabor	Densidad	pH
7	I	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0028	5,11
	II	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0029	4,91
	III	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0096	5,00
	IV	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0099	5,10
8	I	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0515	5,10
	II	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0050	5,10
	III	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,4096	5,00
	IV	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0083	5,20
9	I	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0092	5,10
	II	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0542	5,10
	III	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0513	4,98
	IV	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0098	5,20

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Al medir las propiedades geológicas, la densidad y el pH de la formulación que fue almacenada a 5°C no presente olor por lo que es inodora y además incolora, el aspecto que presenta es ligeramente turbia y de sabor amargo todas estas características durante todo el tiempo del estudio no presentaron cambios significativos. Con respecto a la densidad su valor es algo mayor a la del agua e igualmente durante todo el tiempo del estudio no presentaron cambios, el valor del pH esta entre 4,91 y 5,20 en las diferentes muestras y no presentan cambios significativos durante todo el tiempo de la investigación.

Tabla 37.3. Características físico – químicas y organolépticas del Sildenafil almacenado a 25°C.

Condición Temp. Refrigeración n 25°C ±2		SILDENAFIL					
		Parámetros físico - químicos					
Muestra		Olor	Color	Aspecto	Sabor	Densidad	pH
10	I	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0028	5,10
	II	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0098	4,80
	III	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0513	4,85
	IV	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0542	4,90
11	I	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0028	5,10
	II	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0092	5,10
	III	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0083	4,70
	IV	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,4096	5,00
12	I	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0028	5,10
	II	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0050	5,00
	III	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0515	4,89
	IV	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0096	4,70

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Las muestras de las formulaciones que se almacenaron a 25 °C no presentan algún olor característico por lo que es una formulación inodora e igualmente incolora, su aspecto es ligeramente turbia y su sabor es amargo, todas estas características organolépticas no presentan cambios a lo largo de las cuatro mediciones que duro la investigación por lo que podemos decir que si mantienen sus propiedades organolépticas y que no pueden ser causa de no uso durante el tiempo que dure le formulación. El valor de la densidad es un poco mayor a la densidad relativa del agua y no presenta cambios durante los días de análisis de la formulación. El valor del pH está comprendido entre 4,70 y 5,10 como se puede observar en el cuadro y no presentan cambios durante la investigación.

Tabla 38.3. Características físico – químicas y organolépticas del Sildenafil almacenado a 40°C.

Condición Temp. refrigeración 40°C ±2		SILDENAFIL					
		Parámetros físico - químicos					
Muestra		Olor	Color	Aspecto	Sabor	Densidad	pH
13	I	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0028	5,10
	II	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0028	5,11
	III	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0050	5,00
	IV	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0050	4,90
14	I	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0028	5,10
	II	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0083	5,00
	III	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,4096	5,00
	IV	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0096	5,80
15	I	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0028	5,10
	II	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,4096	4,70
	III	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0513	5,00
	IV	Inodoro	Incoloro	Lig. Turbio	Amargo	1,0542	5,00

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Al medir las propiedades geológicas, la densidad y el pH de la formulación que fue almacenada a 40°C no presente olor por lo que es inodora y además incolora, el aspecto que presenta es ligeramente turbia y de sabor amargo todas estas características durante todo el tiempo del estudio no presentaron cambios significativos. Con respecto a la densidad su valor es algo mayor a la del agua e igualmente durante todo el tiempo del estudio no presentaron cambios, el valor del pH esta entre 4,70 y 5,80 en las diferentes muestras y no presentan cambios significativos durante todo el tiempo de la investigación.

Enalapril

Tabla 39.3. Características físico – químicas y organolépticas del Enalapril almacenado a 5°C.

Condición Temp. refrigeración 5°C ±2		ENALAPRIL					
		Parámetros físico - químicos					
Muestra		Olor	Color	Aspecto	Sabor	Densidad	pH
22	I	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0081	4,8
	II	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0093	4,8
	III	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0101	5,1
	IV	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0099	4,7
23	I	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0081	4,8
	II	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0031	4,7
	III	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0052	4,7
	IV	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0197	4,7
24	I	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0081	4,8
	II	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0101	4,6
	III	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0103	4,5
	IV	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0099	4,6

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Las muestras de las formulaciones que se almacenaron a 5 °C no presentan algún olor característico por lo que es una formulación inodora e igualmente incolora, su aspecto es turbio con un sabor amargo, todas estas características organolépticas no presentan cambios a lo largo de las cuatro mediciones que duro la investigación por lo que podemos decir que si mantienen sus propiedades organolépticas y que no pueden ser causa de no uso durante el tiempo que dure le formulación. El valor de la densidad es un poco mayor a la densidad relativa del agua y no presenta cambios durante los días de análisis de la formulación. El valor del pH está comprendido entre 4,50 y 5,10 como se puede observar en el cuadro y no presentan cambios durante la investigación.

Tabla 40.3. Características físico – químicas y organolépticas del Enalapril almacenado a 25°C.

Condición Temp. refrigeración 25°C ±2		ENALAPRIL					
		Parámetros físico - químicos					
Muestra		Olor	Color	Aspecto	Sabor	Densidad	pH
25	I	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0081	4,82
	II	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0031	4,81
	III	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0047	4,63
	IV	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0049	4,72
26	I	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0081	4,81
	II	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0006	4,73
	III	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0099	4,81
	IV	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0201	4,73
27	I	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0081	4,83
	II	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0008	4,82
	III	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0103	4,63
	IV	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0101	4,64

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Al medir las propiedades geológicas, la densidad y el pH de la formulación que fue almacenada a 25°C no presente olor por lo que es inodora y además incolora, el aspecto que presenta es turbio y de sabor amargo todas estas características durante todo el tiempo del estudio no presentaron cambios significativos. Con respecto a la densidad su valor es algo mayor a la del agua e igualmente durante todo el tiempo del estudio no presentaron cambios, el valor del pH esta entre 4,63 y 4,82 en las diferentes muestras y no presentan cambios significativos durante todo el tiempo de la investigación.

Tabla 41.3. Características físico – químicas y organolépticas del Enalapril almacenado a 40°C.

Condición Temp. refrigeración 40°C ±2		ENALAPRIL					
		Parámetros físico - químicos					
Muestra		Olor	Color	Aspecto	Sabor	Densidad	pH
28	I	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0081	4,81
	II	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0003	4,62
	III	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0055	4,63
	IV	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0103	4,51
29	I	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0081	4,82
	II	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0001	4,73
	III	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0008	4,74
	IV	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0149	4,65
30	I	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0081	4,82
	II	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0031	4,83
	III	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0099	4,72
	IV	Inodoro	Incoloro	Turbio	Amargo	1,0101	4,64

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Las muestras de las formulaciones que se almacenaron a 40 °C no presentan algún olor característico por lo que es una formulación inodora e igualmente incolora, su aspecto es turbio con un sabor amargo, todas estas características organolépticas no presentan cambios a lo largo de las cuatro mediciones que duro la investigación por lo que podemos decir que si mantienen sus propiedades organolépticas y que no pueden ser causa de no uso durante el tiempo que dure le formulación. El valor de la densidad es un poco mayor a la densidad relativa del agua y no presenta cambios durante los días de análisis de la formulación. El valor del pH está comprendido entre 4,61 y 4,82 como se puede observar en el cuadro y no presentan cambios durante la investigación.

Irbesartán

Tabla 42.3. Características físico – químicas y organolépticas del Irbesartán almacenado a 5°C.

Condición Temp. refrigeración 5°C ±2		IRBESARTÁN					
		parámetros físico - químicos					
Muestra		Olor	Color	Aspecto	Sabor	Densidad	pH
7	I	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0050	5,76
	II	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0033	5,55
	III	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0001	5,46
	IV	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0006	5,46
8	I	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0050	5,76
	II	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0038	5,55
	III	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0020	5,52
	IV	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0056	5,46
9	I	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0050	5,76
	II	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	0,9973	5,65
	III	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0038	5,55
	IV	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0056	5,46

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Al medir las propiedades geológicas, la densidad y el pH de la formulación que fue almacenada a 5°C no presente olor por lo que es inodora, presenta una color blanco, el aspecto que observamos ligeramente turbio y de sabor amargo todas estas características durante el tiempo que duró el estudio no presentaron cambios significativos. Con respecto a la densidad su valor es algo mayor a la del agua e igualmente durante todo el tiempo del estudio no presentaron cambios, el valor del pH esta entre 5,46 y 5,76 en las diferentes muestras y no presentan cambios significativos durante todo el tiempo de la investigación.

Tabla 43.3. Características físico – químicas y organolépticas del Irbesartán almacenado a 25°C.

Condición Temp. refrigeración 25°C ±2		IRBESARTÁN					
		parámetros físico - químicos					
Muestra		Olor	Color	Aspecto	Sabor	Densidad	pH
10	I	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0050	5,76
	II	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0038	5,65
	III	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0018	5,46
	IV	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0017	5,55
11	I	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0050	5,76
	II	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0005	5,51
	III	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0064	5,55
	IV	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0016	5,46
12	I	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0050	5,76
	II	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0023	5,52
	III	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0012	5,55
	IV	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0016	5,51

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Las muestras de las formulaciones que se almacenaron a 25 °C no presentan algún olor característico por lo que es una formulación inodora e la coloración que presenta es blanca, su aspecto es ligeramente turbio y con un sabor amargo, todas estas características organolépticas no presentan cambios a lo largo de las cuatro mediciones que duro la investigación por lo que podemos decir que si mantienen sus propiedades organolépticas y que no pueden ser causa de no uso durante el tiempo que dure le formulación. El valor de la densidad es un poco mayor a la densidad relativa del agua y no presenta cambios durante los días de análisis de la formulación. El valor del pH está comprendido entre 5,46 y 5,76 como se puede observar en el cuadro y no presentan cambios durante la investigación.

Tabla 44.3. Características físico – químicas y organolépticas del Irbesartán almacenado a 40°C.

Condición Temp. refrigeración 40°C ±2		IRBESARTÁN					
		parámetros físico - químicos					
Muestra		Olor	Color	Aspecto	Sabor	Densidad	pH
13	I	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0050	5,76
	II	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0016	5,61
	III	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0069	5,55
	IV	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0015	5,46
14	I	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0050	5,76
	II	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0014	5,61
	III	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0007	5,46
	IV	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0002	5,55
15	I	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0050	5,76
	II	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0018	5,62
	III	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0069	5,55
	IV	Inodoro	Blanco	Lig. Turbio	Amargo	1,0015	5,46

Realizado por: Domínguez, Paúl. 2015

Las muestras de las formulaciones que se almacenaron a 40 °C no presentan algún olor característico por lo que es una formulación inodora con un color blanco, su aspecto es turbio con un sabor amargo, todas estas características organolépticas no presentan cambios a lo largo de las cuatro mediciones que duro la investigación por lo que podemos decir que si mantienen sus propiedades organolépticas y que no pueden ser causa de no uso durante el tiempo que dure le formulación. El valor de la densidad es un poco mayor a la densidad relativa del agua y no presenta cambios durante los días de análisis de la formulación. El valor del pH está comprendido entre 5,46 y 5,76 como se puede observar en el cuadro y no presentan cambios durante la investigación.

CONCLUSIONES

Una vez terminado todo el proceso de la investigación así como el respectivo análisis de todos los datos obtenidos durante cuatro repeticiones en ocho días para cada fórmula magistral podemos llegar a las siguientes conclusiones:

- Se puede establecer una guía de trabajo para la elaboración de las fórmulas magistrales líquidas de uso pediátrico de enalapril, sildenafil e irbesartán con los procedimientos que aseguren que la formulación cumpla con tiempo de vida útil. El procedimiento normalizado de trabajo cuenta con valiosa información como el tiempo de caducidad, a qué temperatura almacenar, información que se lo puede observar en el apartado de resultados y anexos.
- Con todas las lecturas de las muestras en el HPLC y con los datos de la concentración en las muestras se aplica la ecuación de Arrhenius en las que los resultados son los siguientes: para el caso del Sildenafil podemos concluir que la formulación puede llegar a ser consumida durante cuatro días desde su preparación siempre y cuando sea almacenada a una temperatura de 25 °C. Con respecto a la fórmula magistral de Enalapril se puede llegar a la conclusión de que esta formulación puede ser administrada al paciente hasta cinco días después de su preparación esto siempre y cuando sea almacenada a una temperatura de 25 °C. Con el caso de la fórmula magistral de Irbesartán podemos concluir que esta formulación puede ser administrada al paciente hasta siete días después de su preparación esto se lo puede lograr siempre y cuando la formulación este almacenada a una temperatura de 5°C.
- Al conocer los días en los que cada fórmula magistral puede ser administrada podemos llegar a la conclusión que los parámetros físico – químicos no presentan cambios significativos en ese periodo siempre que se tome en cuenta los requerimientos de almacenamiento.

RECOMENDACIONES

- Me permito recomendar en base a la experiencia que he adquirido en el tema, que para próximas investigaciones se determine cuál forma farmacéutica si la suspensión o la solución oral es la que puede llegar a durar más días en condiciones establecidas de almacenamiento, estableciendo la fórmula adecuada para la elaboración.
- Establecer si la mejor forma de trabajar para la preparación de fórmulas magistrales es con el principio activo puro o con el medicamento ya terminado, esto debido a que si representa un problema los excipientes que pueden ser usados en el medicamento con respecto a la cantidad de principio activo en la formulación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

BERTRAN, g. k. *Farmacología Básica y Clínica*. Sexta Edición, Editorial el Manual Moderno, México 1996. pp 518-521

BERTRAN, g. k. *Farmacología Básica y Clínica*. Cuarta Edición, Editorial el Manual Moderno México 1992. pp 515-523

COMPOSICIÓN DEL SILDENAFIL, *Sistema Genitourinario*. Colombia 2015. [Consulta: 2 de julio del 2014]. Disponible en: <http://www.tqfarma.com/Vadem%C3%A9cumMK/SistemaGenitourinario/SildenafilMK.aspx>

COMPOSICIÓN DEL IRBESARTÁN, *Sistema Cardiovascular*. Colombia 2015. [Consulta: 25 de julio del 2015]. Disponible en: <http://www.tqfarma.com/productos/vademecum-mk/sistema-cardiovascular/irbesartan-mk>

ENALAPRIL. *Pediamecum, Enalapril*, España. Diciembre 2013. [Consulta: 24 de diciembre 2014]. Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Enalapril.pdf>

ENALAPRIL EN PEDIATRÍA. *Medicamentos antihipertensivos*, Lima 2014. [Consulta: 22 de julio 2014]. Disponible en: <http://profesionalesdelasalud.blogspot.com/2007/07/eee.html>

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS. *Estabilidad de Medicamentos, tecnología farmacéutica*. Ecuador 2014. [Consulta: 25 de julio 2015]. Disponible en: <http://es.slideshare.net/ilinarvaez90/estabilidad-de-medicamentos-tf>

ECUACIÓN DE ARRHENIUS. *Teoría de Arrhenius*, España. [Consulta: 15 de agosto del 2013]. Disponible en: <http://www.sc.ehu.es/iawfemaf/archivos/materia/00311.htm>

ESTABILIDAD DE FÓRMULAS MAGISTRALES. *Evaluación de las características biofarmacéuticas de preparados galénicos sólidos*, Chile 2007. [Consulta: 18 de agosto del 2014]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol26_1_07/ibi02107.htm

ESTABILIDAD DE FÓRMULAS MAGISTRALES LÍQUIDAS. *Estudio comparativo de estabilidad de tres formulaciones magistrales de Sildenafil bajo la forma de solución, obtenidas a partir de diferentes productos comerciales*, Colombia 2011. [Consulta: 25 de agosto del

2014]. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-04772011000100006&script=sci_arttext

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS. *Estabilidad de medicamentos*, [Consulta: 1 de septiembre del 2014]. Disponible en: http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec_far/estabilidad-medicamentos.pdf

FEDERIK M, Manual de Farmacología Clínica. El Manual Moderno S.A. México 1974 pp 241-253

FONSECA L, & BERROCAL L. *Cinética Química Aplicada a los Procesos de descomposición de Los Fármacos*. [en línea] Editorial Universidad de Costa Rica. Costa Rica 2004, p 61-65. [Consulta: 5 de agosto del 2015]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=0cEJMm9g2cC&pg=PA61&lpg=PA61&dq=ecuacion+de+arrhenius+para+vida+util+de+principio+activo&source=bl&ots=lmWjOLNHBP&sig=7UgPsfMgA7QIXj6J-IpU9AH9FSQ&hl=es&sa=X&sqi=2&ved=0CCoQ6AEwAmoVChMIpuv0g9-dxwIVRqQeCh2K7wSP#v=onepage&q=ecuacion%20de%20arrhenius%20para%20vida%20util%20de%20principio%20activo&f=false>

FÓRMULAS MAGISTRALES Y SU COMPLICACIÓN. *Fórmulas magistrales*. España 2014. [Consulta: 12 de julio del 2014]. Disponible en: <http://www.farmaceuticonline.com/es/el-medicamento/613-formulas-magistrales>

FÓRMULA MAGISTRAL. *Introducción a la formulación magistral*. España. [Consulta: 18 de julio del 2014]. Disponible en: <http://www.mcgraw-hill.es/bcv/guide/capitulo/844816928X.pdf>

FÓRMULAS MAGISTRALES. *Sociedad vasco-navarra de pediatría*. España 2013. [Consulta: 18 de junio del 2014]. Disponible en: <http://www.svnp.es/Documen/formumagis.pdf>

FÓRMULAS MAGISTRALES ESTABLES. *La caducidad en formulación magistral*. Argentina 2011. [Consulta: 22 de agosto del 2014]. Disponible en: <http://buscandolaformula.blogspot.com/2011/11/la-caducidad-en-formulacion-magistral.html/>

GOODMAN, L. & GILMAN, A. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Quinta Edición Editorial Importancia España en Español 1978. pp 125, 157.

HAROLD K. Principios de Farmacología Médica Sexta Edición, Oxford University México 1998 pp 371-378

IRBESARTÁN, *Formulación magistral en pediatría.* España 2012. [Consulta: 21 de julio del 2015]. Disponible en: <http://spaoyex.es/sites/default/files/pdf/Voxpaed19.1pags30-42.pdf>

LORENZO P, et al, *Farmacología Básica y Clínica.* [en línea] Medica Panamericana. Buenos Aires 2008, p 399-401. [Consulta: 25 de julio del 2015]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=BeQ6D40wTPOC&pg=PA400&dq=irbesartan&hl=es&sa=X&ved=0CBoQ6AEwADgKahUKEwj3jYaPvJ3HAhXLVh4KHevwBB8#v=onepage&q=irbesartan&f=false>

LOZANO, C. & CÓRDOVA, D. & CÓRDOVA, M. *Tecnología de medicamentos.* [en línea]. Elsevier España, S.L. España 2012. p. 235-245. [Consulta: 21 de julio del 2015]. Disponible en: <http://books.google.com.ec/books?id=OKCWQZ0KdI8C&printsec=frontcover&dq=tecnologia+farmacologica&hl=es&sa=X&ei=afkSUuHCOITS2QW2YBQ&ved=0CDYQ6AEwAg#v=onepage&q&f=true>

MARCO R, et al. *Neumología Pediátrica.* [en línea]. Editorial Médica Panamericana. Colombia 2006. p. 448-451. [Consulta: 21 de julio del 2015]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=sq9LZilrUsAC&pg=PA449&dq=usos+del+sildenafil+en+pediatria&hl=es&sa=X&ved=0CBsQ6AEwAGoVChMIh8Hv0YL4xgIVhdCACh3J3wmO#v=onepage&q=usos%20del%20sildenafil%20en%20pediatria&f=false>

Mc. GRAW-HILL. Farmacología Clínica y Terapéutica Médica, Interamericana México 2004. pp 556-559

MORTALIDAD Y MORBILIDAD MUNDIAL. Mortalidad y Morbilidad por causas específicas. 2009. [Consulta: 15 de junio del 2014]. Disponible en: http://www.who.int/whosis/whostat/ES_WHS09_Table2.pdf

MORTALIDAD Y MORBILIDAD EN NIÑOS. *Factores de riesgo de morbilidad y mortalidad por infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años.* Cuba. Mayo 2010. [Consulta: 15 de junio del 2013]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18242010000300010&script=sci_arttext

MORTALIDAD INFANTIL. *La maternidad infantil mantiene cifras altas.* Ecuador. Mayo 2012. [Consulta: 16 de junio del 2014]. Disponible en: [http://www.lahora.com.ec/index.php/noticias/show/1101325002/1/La mortalidad infantil mant iene cifras altas.html#.UeS77I0z3xo](http://www.lahora.com.ec/index.php/noticias/show/1101325002/1/La_mortalidad_infantil_mant_iene_cifras_altas.html#.UeS77I0z3xo)

PRUEBAS ACELERADAS DE MEDICAMENTOS. Pruebas de vía acelerada en confiabilidad. Agosto 2009. [Consulta: 29 de agosto del 2014]. Disponible en: http://www.utm.mx/edi_antteriores/Temas38/2NOTAS%2038-2%20PDF.pdf

PRUEBAS ACELERADAS DE MEDICAMENTOS. Pruebas aceleradas para la fiabilidad de materiales. Superposición tiempo/temperatura. España. Junio 2012. [Consulta: 8 de octubre del 2014]. Disponible en: http://eio.usc.es/pub/mte/descargas/ProyectosFinMaster/Proyecto_874.pdf

RODRÍGUEZ U, & MEJÍA G. *Guías de pediatría práctica basadas en evidencia.* [en línea] Editorial Médica Panamericana Bogotá-Colombia 2009, p 236-240. [Consulta: 8 de agosto del 2015]. Disponible en:

<https://books.google.com.ec/books?id=AdQCSR4tyvsC&pg=PA238&dq=en+april+en+pediatria&hl=es&sa=X&ved=0CCEQ6AEwAWoVChMIj9XduKMDxwIVChg-Ch15bgCN#v=onepage&q=en+april%20en%20pediatria&f=false>

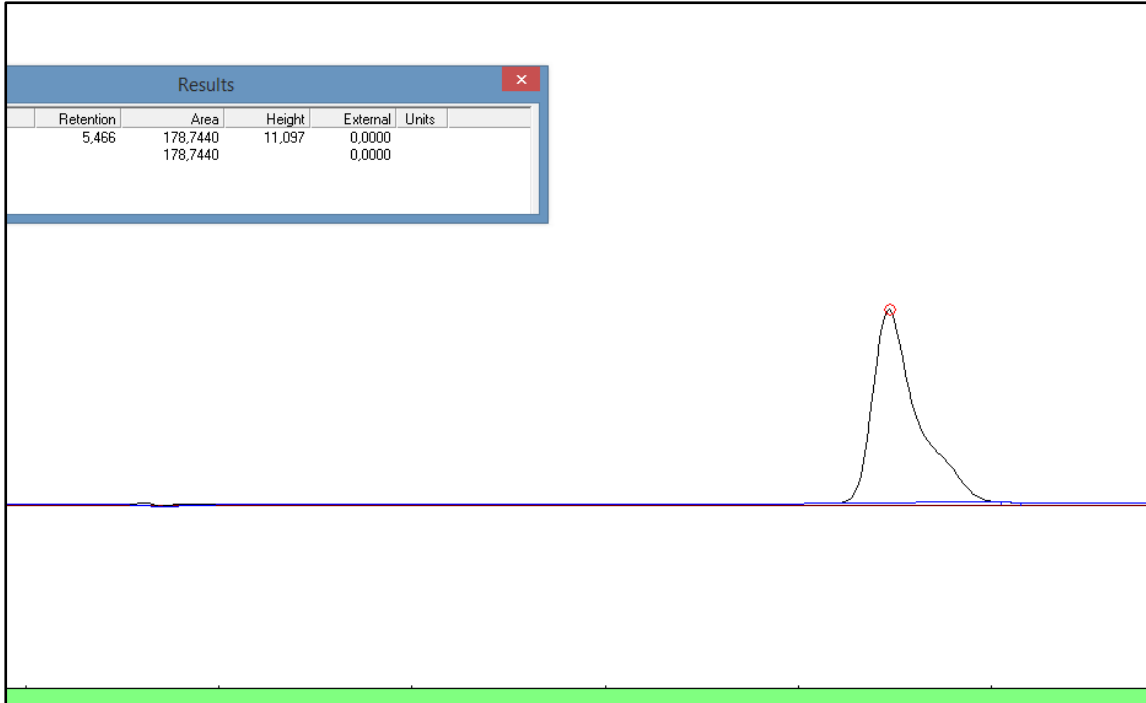
RUZA, F. *Tratado de cuidados intensivos pediátricos.* [en línea] Ediciones Norma Capitel. España 2003, p. 287-293. [Consulta: 21 de julio del 2015]. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=G0iwHt9zN44C&pg=PA290&dq=en+april+en+pediatria&hl=es&sa=X&ved=0CBsQ6AEwAGoVChMI9cfqf_3xgIVAsyACh12CQ9K#v=onepage&q=en+april%20en%20pediatria&f=false

SILDENAFIL EN PEDIATRÍA. *Tratamiento con sildenafil y/o bosentán en niños y jóvenes con hipertensión arterial pulmonar idiopática y síndrome de Eisenmenger.* España. Abril 2007. [Consulta: 22 de julio del 2014]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/tratamiento-con-sildenafil-y-o-bosentan/articulo/13101640/>

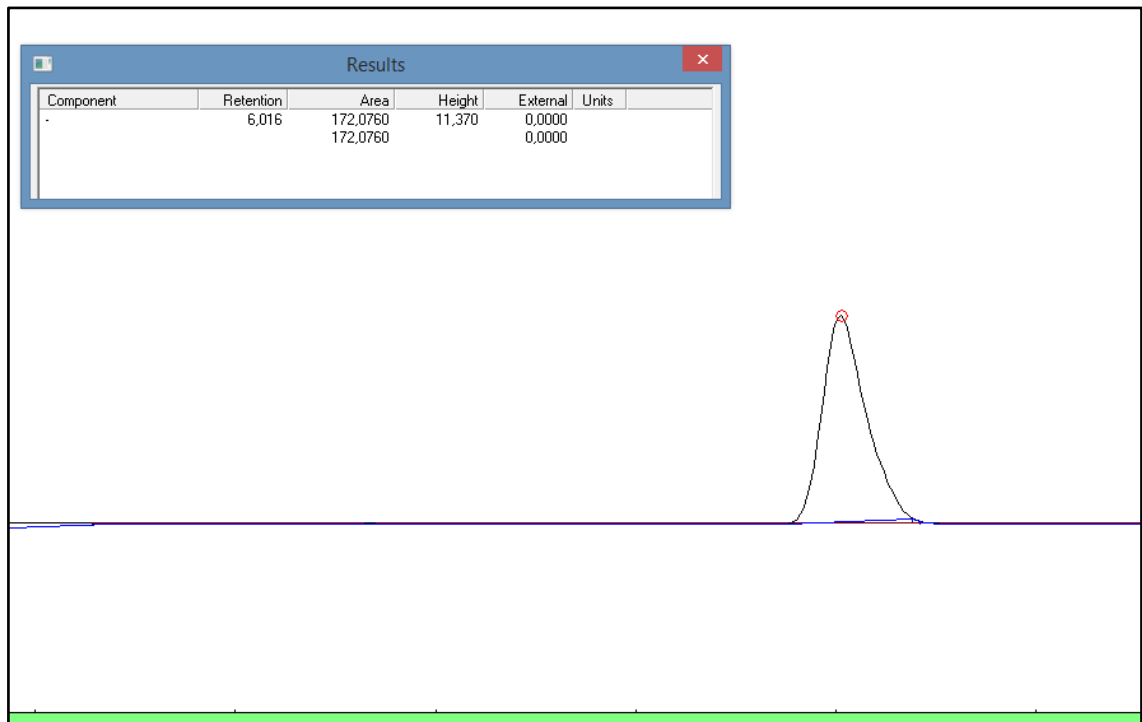
USO DEL SILDENAFIL EN PEDIATRÍA, Argentina. Septiembre 2012. [Consulta: 22 de junio del 2014]. Disponible en: <http://www.fbioyf.unr.edu.ar/uof/redcim/redcim201sildenafilpediatria.pdf>

ANEXOS

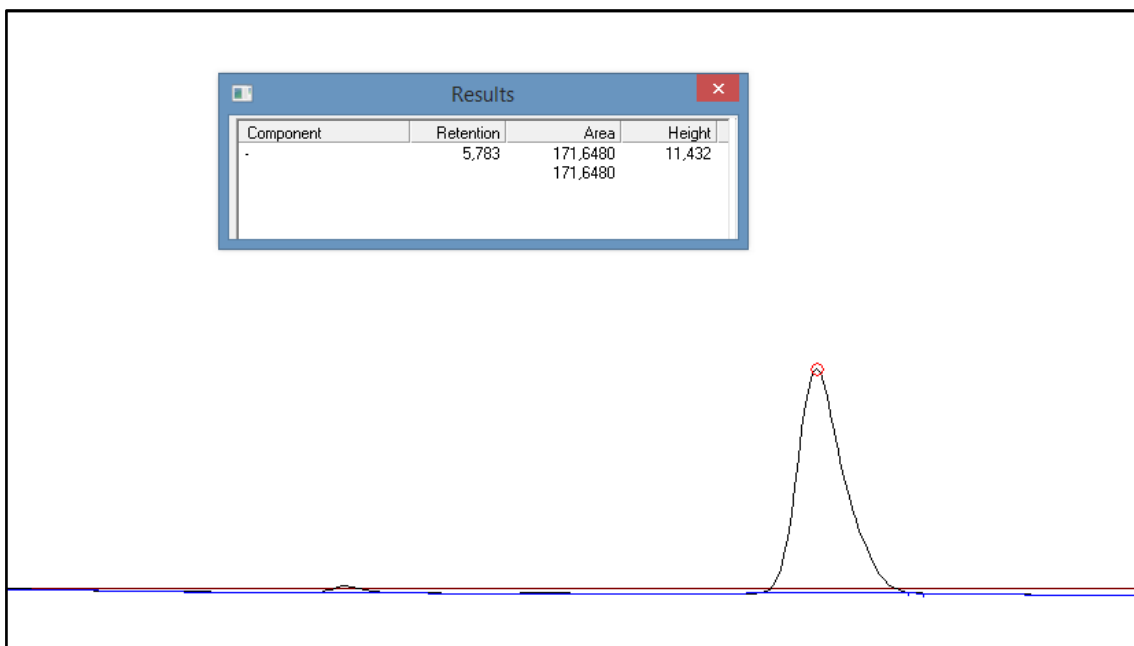
Anexo A. Picos obtenidos del estándar de Sildenafil y de las formulaciones a diferentes temperaturas de almacenamiento.



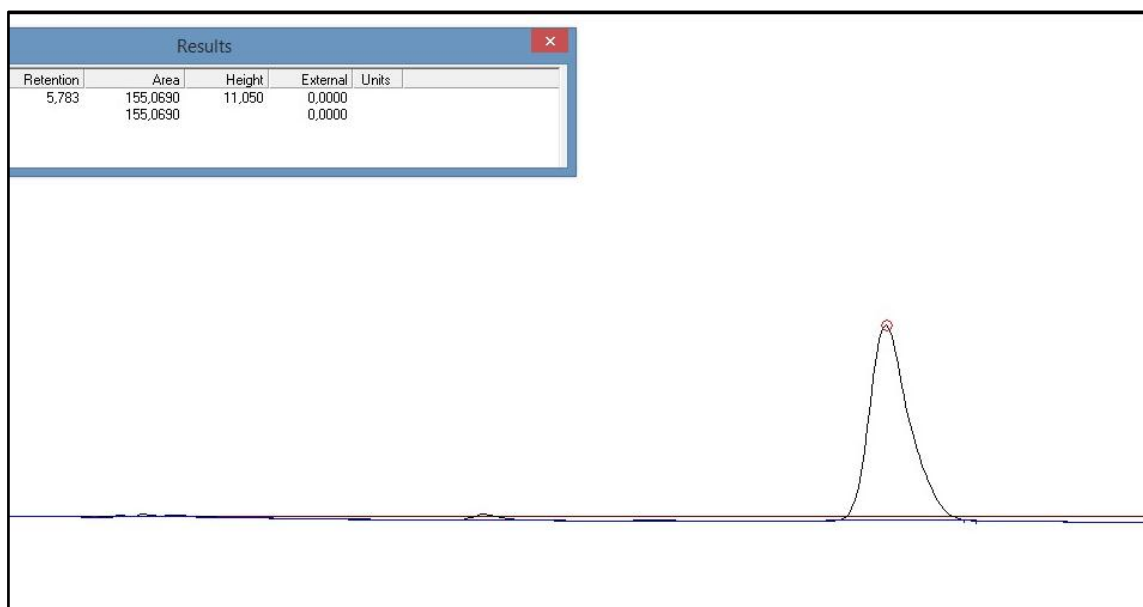
Fuente: Domínguez, Paúl. 2015



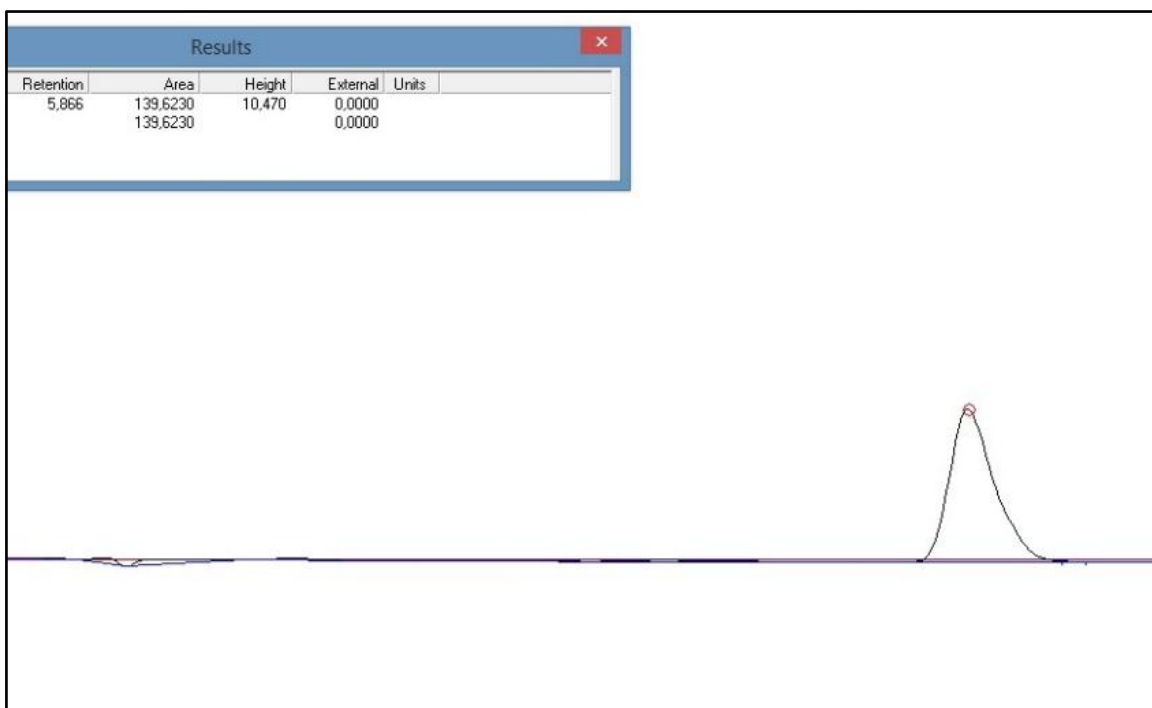
Fuente: Domínguez, Paúl. 2015



Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

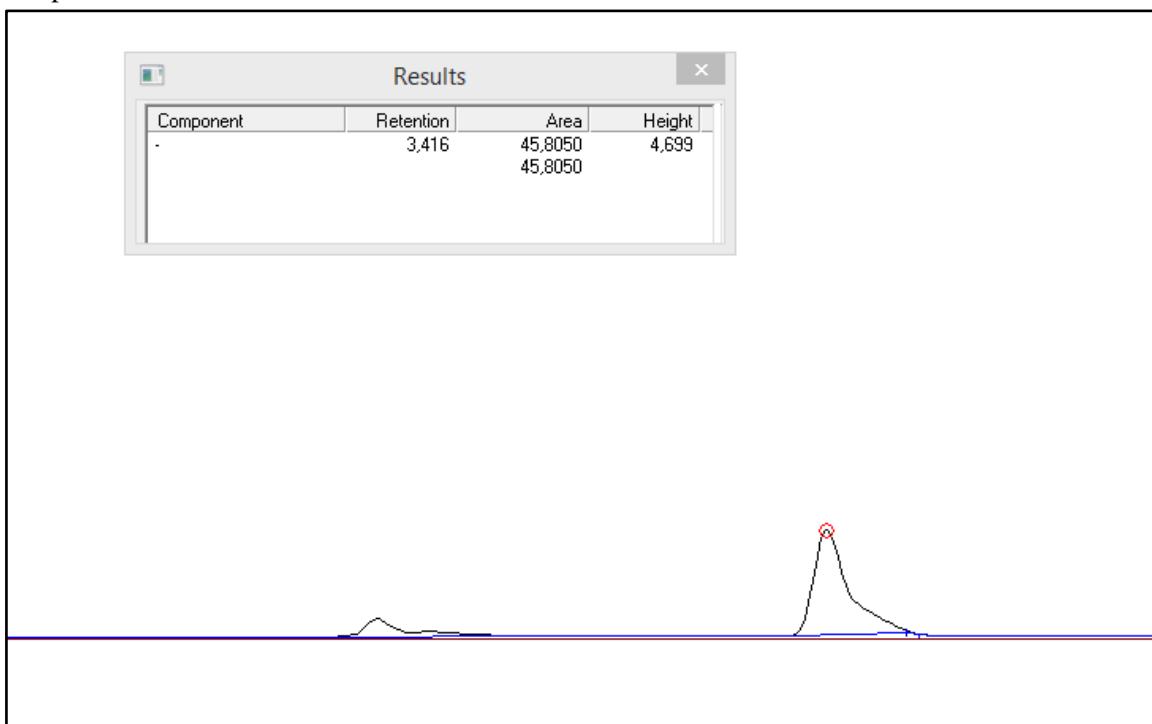


Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

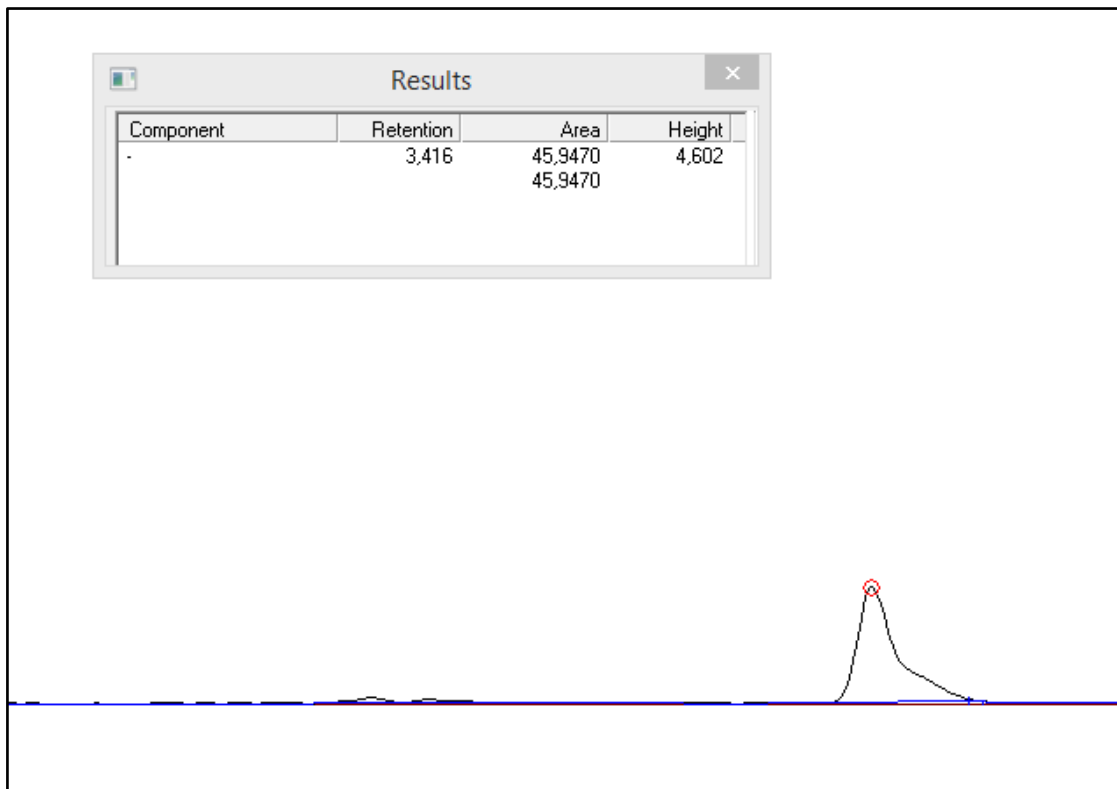


Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

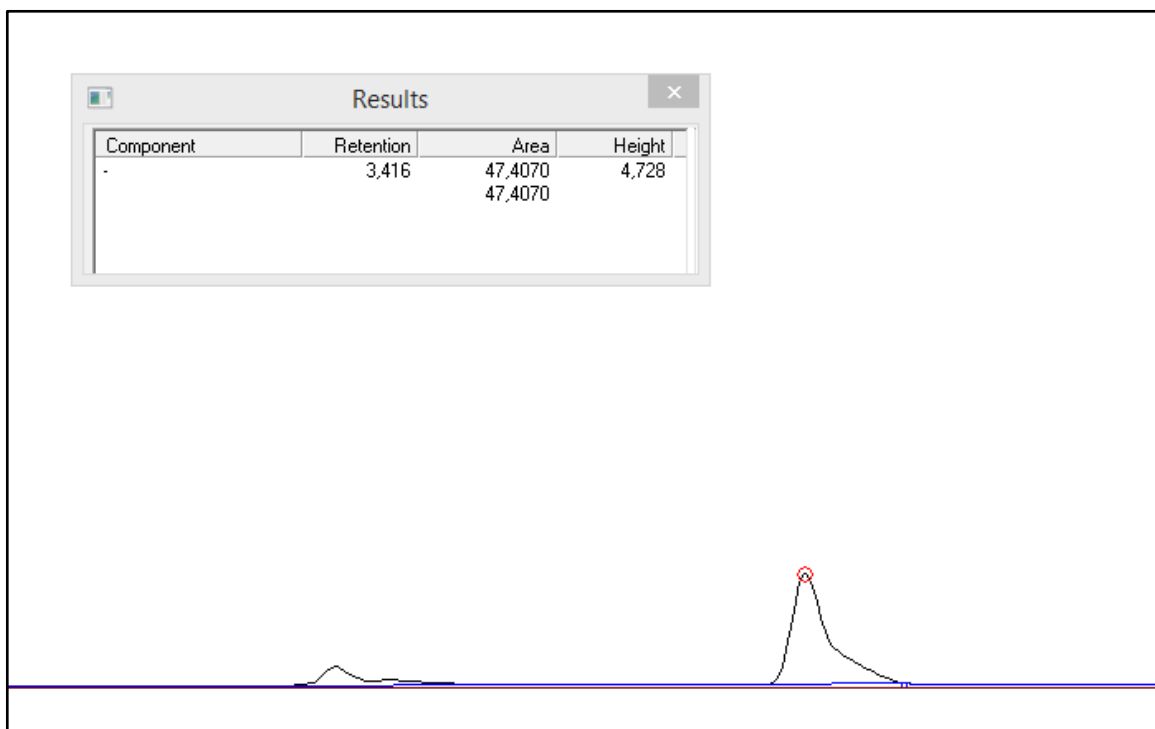
Anexo B. Picos obtenidos del estándar de Enalapril y de las formulaciones a diferentes temperaturas de almacenamiento.



Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

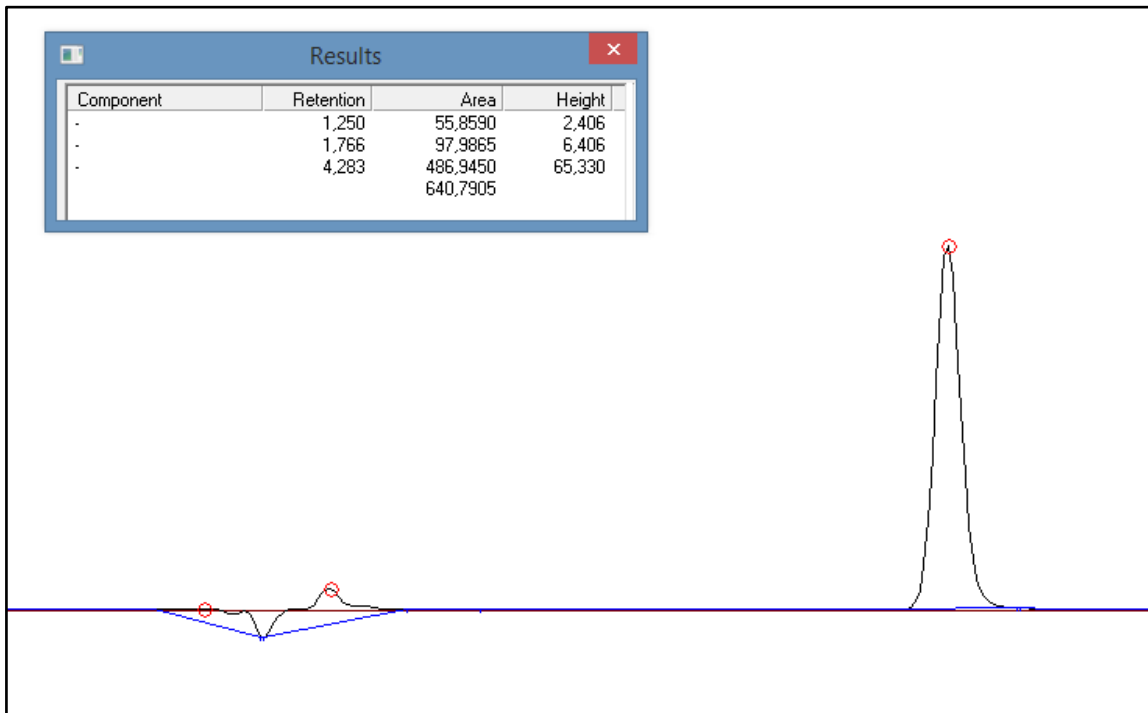


Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

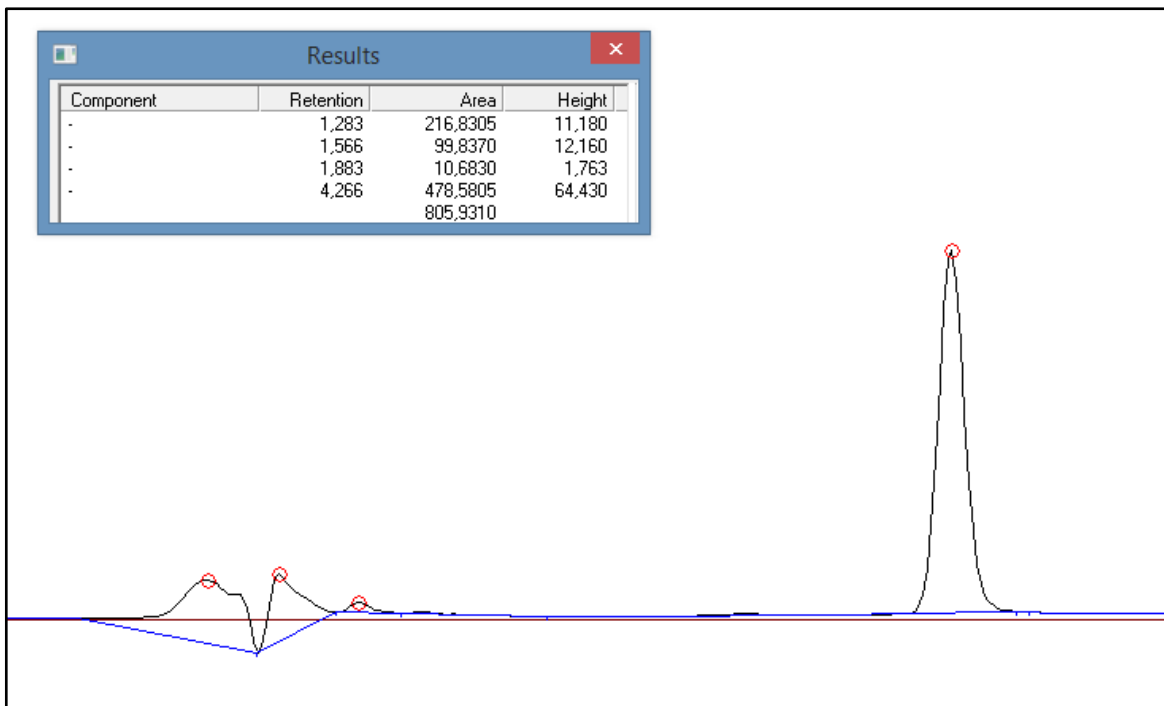


Fuente: Domínguez, Paúl. 2015

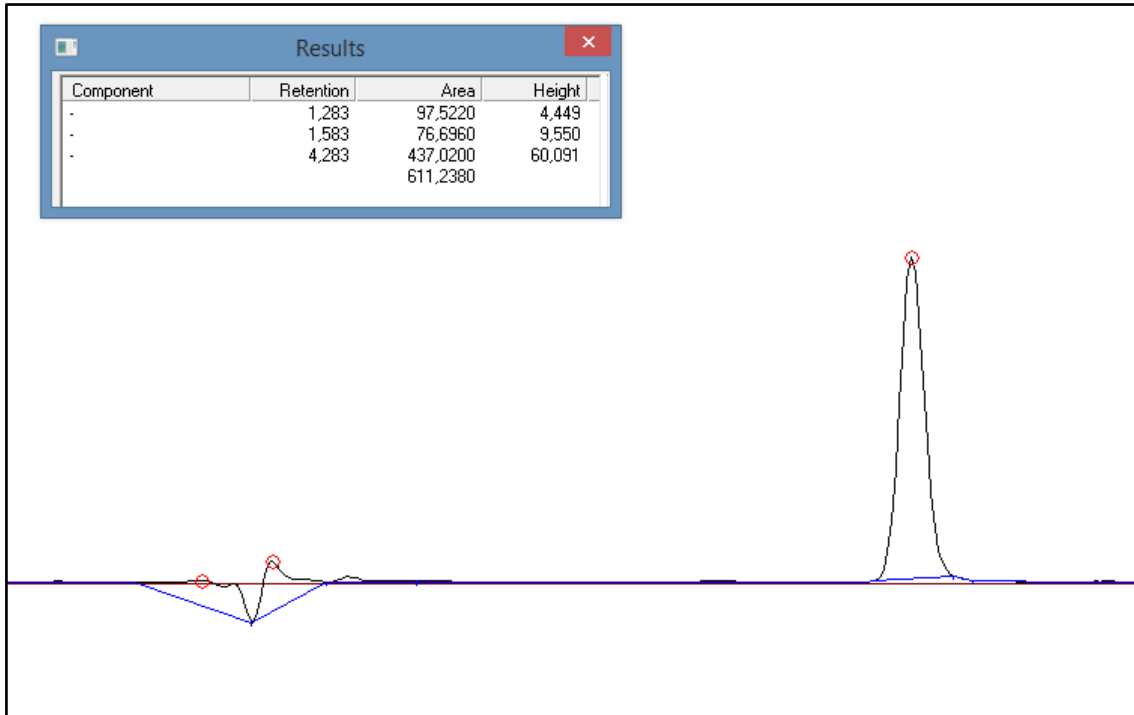
Anexo C. Picos obtenidos del estándar de Irbesartán y de las formulaciones a diferentes temperaturas de almacenamiento.



Fuente: Domínguez, Paúl. 2015



Fuente: Domínguez, Paúl. 2015



Fuente: Domínguez, Paúl. 2015