



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **EVALUACIÓN DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN DE SUSPENSIONES MAGISTRALES PEDIÁTRICAS**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2018

**Autor: Ana María Rubio García**

Modalidad: Experimental

Tutor/es: Marta González Álvarez e Isabel González Álvarez

# ÍNDICE

Agradecimientos.....3.

Resumen.....4.

Introducción.....5-13.

1.1 Características y necesidades de la farmacoterapia en la población pediátrica.

1.1.1 Patologías pediátricas comunes en el ámbito hospitalario.

1.2 Farmacocinética y farmacodinámica de la población pediátrica.

1.3 Legislación de medicamentos pediátricos.

1.4 Fórmulas Magistrales elaboradas en los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

1.5 Justificación del estudio e introducción de los ensayos de velocidad de disolución.

Objetivos.....14.

Materiales y métodos.....14-25.

1.1 Protocolo de uso y funcionamiento del aparato.

1.2 Principios activos empleados y condiciones fisiológicas simuladas del estudio.

1.2.1 Suspensiones levofloxacino.

1.2.2 Suspensiones hidrocortisona.

1.3 Protocolo del ensayo.

1.4 Análisis de las muestras.

1.5 Métodos matemáticos y estadísticos.

Resultados y discusión.....25-37.

1.1 Registro sobre la elaboración de fórmulas pediátricas en hospitales.

1.2 Levofloxacino.

1.2.1 pH 1,2.

1.2.2 pH 4,5.

1.2.3 pH 6,8.

1.3 Hidrocortisona.

1.1.1 pH 1,2.

1.1.2 pH 4,5.

1.1.3 pH 6,8.

Conclusiones.....37-38.

Bibliografía.....38-39.

## AGRADECIMIENTOS

A Marta y a Isabel por darme la oportunidad de hacer el TFG con vosotras y proponerme un tema tan interesante como es la investigación sobre la farmacología pediátrica. Gracias por vuestro esfuerzo, por la paciencia, por la resolución de dudas a cualquier hora y por los ánimos que me habéis dado.

A Enrique y Ana María por enseñarme el valor del esfuerzo, por motivarme y por repetirme más de 1000 veces que: *“hace más el que quiere que el que puede”*. Hoy, soy constante gracias a vosotros.

A Kevin, por no dejar que me rinda nunca y por acompañarme en cada uno de mis pasos. Gracias.

*“La suerte favorece a la mente preparada”.*



## RESUMEN

Introducción: La población pediátrica no debe ser tratada como si fueran “adultos pequeños”. Hay escasez de medicamentos pediátricos en la industria farmacéutica, debido a problemas económicos, éticos y técnicos. Esto conlleva que se elaboren fórmulas magistrales en los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH).

Objetivos: Determinar las necesidades específicas de la población pediátrica. Elaborar un registro sobre la elaboración de fórmulas magistrales (FM) pediátricas en los SFH españoles. Determinar los cambios en la velocidad de disolución de las suspensiones orales de levofloxacino e hidrocortisona según los excipientes utilizados. Comparar los resultados de ambos principios activos.

Materiales y Métodos: Con el fin de determinar la uniformidad de suspensiones pediátricas formuladas con distintos excipientes en los distintos hospitales, se midió la velocidad de disolución realizando para ello un ensayo “in vitro” (ensayos de disolución). Se utilizó el aparato de disolución tipo 2-paleta. Se utilizaron dos suspensiones orales de levofloxacino 50 mg/ml y dos suspensiones orales de hidrocortisona (1 mg/ml) y (2,5 mg/ml), formuladas con diferentes excipientes.

Resultados: Se hizo un registro de suspensiones magistrales pediátricas elaboradas en los SFH de 6 hospitales distintos. En el caso del levofloxacino, ambas suspensiones se comportan igual y se liberan a la misma velocidad independientemente de los excipientes de su composición. En el caso de la hidrocortisona existen diferencias en función de los excipientes.

Conclusiones: Las necesidades de la población pediátrica obligan a la existencia de medicamentos con dosis y formas farmacéuticas adecuadas a todos los grupos de edad por lo que la industria farmacéutica debe invertir en este campo. La variedad del registro de FM manifiesta la necesidad de estandarizar los criterios de formulación en los SFH españoles.

No varía la velocidad de disolución del levofloxacino en función de los excipientes. Sí varía la velocidad de la hidrocortisona en función de los excipientes.

# INTRODUCCIÓN

## 1.1 Características y necesidades de la farmacoterapia de la población pediátrica

La población pediátrica, incluye un gran abanico de edades que comprende desde el nacimiento hasta los 18 años (según la bibliografía consultada en la que se considera al paciente adulto a partir de los 18 años).<sup>1</sup> Durante todo ese tiempo, se experimenta un continuo cambio y maduración como parte del proceso natural de crecimiento del individuo. Teniendo en cuenta esto, la población se puede dividir en las siguientes subpoblaciones:

- Neonato: es el recién nacido hasta el mes de vida.
- Lactante: comprende desde el mes de vida hasta que cumple 1 año.
- Niño: comprende desde los 2 años hasta los 12 años. La franja de edad desde 1 año a 2 años se suele denominar como niño pequeño.
- Adolescente: comprende desde los 13 a los 18 años.<sup>1</sup>

La vía de administración más común en pediatría es la vía oral, siendo la siguiente la vía rectal cuando aparecen vómitos. En el caso de la vía oral, la población pediátrica necesita formas farmacéuticas ajustadas a sus necesidades como serían soluciones y suspensiones orales excluyendo cápsulas y comprimidos por la dificultad de deglución.

Es necesario, la existencia de diferentes concentraciones así como de diferentes formas farmacéuticas de un mismo medicamento para asegurar una dosificación adecuada, exacta y segura en cada uno de los grupos de edad.

La respuesta a los fármacos en pediatría no es la misma que en adultos. Con ciertos fármacos se producen reacciones paradójicas como por ejemplo con los antidepresivos en adolescentes o las anfetaminas en los niños, además en algunos casos las reacciones adversas son diferentes también en niños y en adultos como por ejemplo el síndrome del niño gris con cloranfenicol o el síndrome de Reye por ácido acetilsalicílico.

Esto es un indicador de que la población infantil no debe ser tratada como si fueran “adultos pequeños” sino que la farmacología debe ir centrada hacia sus necesidades de tal forma que la industria farmacéutica elabore medicamentos que cumplan los requisitos necesarios para ser seguros, eficaces y estables en niños.

### **1.1.1 Patologías pediátricas comunes en el ámbito hospitalario.**

Los datos sobre la utilización de fármacos en niños son escasos. Los grupos farmacológicos más frecuentemente prescritos en niños según el sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC) son: vitaminas y suplementos, antibióticos, analgésicos y antipiréticos, antiasmáticos, antihistamínicos y mucolíticos.<sup>2</sup>

La mayoría de las infecciones respiratorias tienen lugar los primeros años de vida<sup>3</sup>, lo cual supone un motivo de consulta por parte de los padres en los centros de salud y hospitales que en los peores casos supone la hospitalización del menor.

A pesar de que la mayoría de las infecciones son víricas, la otitis y la amigdalitis entre otras, pueden estar causadas por bacterias patógenas para las cuales es necesario el uso de antibióticos.<sup>3</sup>

El levofloxacino es uno de los medicamentos prescritos y uno de los principios activos de los que trata el estudio. Se trata de un agente antibacteriano sintético de la familia de las fluoroquinolonas. Presenta una buena biodisponibilidad oral. No debe emplearse en menores de 18 años, no obstante por vía oral ha demostrado ser bien tolerado y por tanto, algunas de sus indicaciones en pediatría aprobadas por la FDA y por la AEMPS son: otitis media recurrente o persistente, neumonía de la comunidad resistente a otros antimicrobianos, tuberculosis multirresistentes, fibrosis quística etc.<sup>3</sup>

Por otra parte, los trastornos endocrinos, en concreto, la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) cursan con incidencias menores que las infecciones en la población infantil, no obstante, en el entorno hospitalario es probable encontrarse con estos pacientes.<sup>4</sup>

La HSC engloba un conjunto de enfermedades hereditarias que cursan con un déficit de cortisol. Farmacológicamente, se trata con glucocorticoides con la finalidad de reemplazar la producción deficiente de cortisol y disminuir los niveles de corticotropina (ACTH) minimizando el exceso de secreción de andrógenos.

El glucocorticoide indicado en pediatría es la hidrocortisona oral por su potencia y su vida media corta. Se debe tener en cuenta que las dosis se ajustarán en función de los niveles de andrógeno, de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea.<sup>4</sup>

La hidrocortisona es uno de los medicamentos dispensados a nivel hospitalario y uno de los principios activos de los que trata el estudio

## **1.2 Farmacocinética y farmacodinámica de la población pediátrica**

Se ha demostrado en los últimos años, que existen diferencias en la farmacocinética al comparar niños y adultos. Los niños son diferentes a los adultos en términos sociales, psicosociales, comportamentales y médicos.<sup>5</sup>

En pediatría se extrapolan los valores del adulto ajustando las dosis de los medicamentos únicamente en función del peso del paciente o la composición corporal. No obstante, la inmadurez temprana de los órganos y sistemas así como la constante evolución de los niños afectan a la farmacocinética, lo cual podría traducirse en cambios en la biodisponibilidad de los fármacos.

“La farmacocinética se define como el conjunto de procesos a los que un fármaco es sometido al ser administrado a un organismo desde la absorción hasta la eliminación del mismo”.

“La biodisponibilidad se define como la velocidad y cantidad a la cual un fármaco o componente activo es absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene a la circulación sistémica.” La absorción y el metabolismo presistémico afectan a la biodisponibilidad oral.

El tránsito de los fármacos en el organismo o farmacocinética está definido por los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME):

- **Absorción:** la absorción oral depende del pH gástrico, del volumen, de la motilidad, del tiempo de vaciado gástrico, del tránsito intestinal, de la inmadurez de la mucosa, del metabolismo del primer paso, de la colonización microbológica, de las enzimas metabolizadoras de fármacos y de la interacción con los alimentos.<sup>1</sup>

Algunos autores afirman que al nacer, el pH gástrico es neutro (pH 6-8) probablemente como resultado del líquido amniótico<sup>6</sup> mientras otros afirman que hay un pH de 2-3 a las pocas horas del nacimiento, un aumento a pH neutral después de 24-72 horas seguido de una bajada progresiva para finalmente alcanzar los valores ácidos similares a los medidos en adultos sobre los 3 meses de edad.<sup>3, 7</sup>

Con respecto a la solubilidad y absorción de fármacos lipofílicos: el tamaño del conjunto de ácidos biliares y el flujo biliar en recién nacidos están disminuidos al comparar niños y adultos. Además la reabsorción ileal de sales biliares permanece inmadura hasta varios meses de edad. Los niveles de enzima pancreática (lipasa, tripsina) son típicamente bajos al nacer y se desarrollan durante el primer año de vida.<sup>7</sup>

Numerosos transportadores (P-gp, BCRP, MRPs, PEPT1, OATPs) están expresados en el intestino y son importantes determinantes de la farmacocinética de fármacos orales.<sup>7</sup>

Algunos estudios, sugieren que el transporte pasivo y activo es totalmente maduro aproximadamente a los cuatro meses de edad.<sup>5</sup>

La motilidad gástrica e intestinal se ve disminuida hasta los 6-8 meses.<sup>3</sup>

Además de la vía oral, hay otras vías de administración que difieren en su biodisponibilidad con respecto al adulto. La absorción transdérmica está incrementada en la infancia por la delgadez del estrato córneo y un aumento de la perfusión cutánea e hidratación de la epidermis.<sup>5</sup>

La absorción intramuscular puede verse disminuida por la disminución del flujo sanguíneo al músculo esquelético y la contracción muscular ineficiente.<sup>5</sup>



La vía inhalatoria está siendo cada vez más usada.<sup>8</sup> La administración por vía inhalatoria está incrementada, los cambios en la arquitectura del pulmón y su capacidad ventilatoria pueden ser responsables de los cambios en la disposición de los fármacos.<sup>5</sup>

- **Distribución:** puede verse afectada por la composición corporal, el grado de unión a las proteínas plasmáticas y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.<sup>1</sup> Así como por el tamaño de partícula y su liposolubilidad

El volumen de distribución está afectado ya que el porcentaje de grasa es menor a los adultos y hay una mayor composición de agua. La grasa corporal aumenta continuamente después del nacimiento durante las primeras 9 semanas de vida, pero entonces disminuye continuamente hasta la pre adolescencia, la cual marca un segundo periodo de incremento de la grasa corporal<sup>8</sup>. Esto se traduce en un volumen de distribución pequeño para los fármacos lipofílicos en la infancia y un gran volumen de distribución para fármacos hidrofílicos.

También los cambios en la composición de las proteínas circulantes en plasma como la albúmina y la alfa-glicoproteína pueden afectar a la distribución.<sup>5</sup> Al nacer, los valores de albúmina son menores a lo largo del primer año de vida.

Debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica, los fármacos lipofílicos penetran mejor.<sup>3</sup>

- **Metabolismo:** puede verse afectado por las diferencias con el adulto en las reacciones de biotransformación de fases I y II y de la función biliar.<sup>1</sup>

La isoenzima CYP-450 está disminuida al nacer y aumenta progresivamente hasta alcanzar el nivel del adulto entre los 6 meses y los 5 años.<sup>3</sup>

- **Excreción:** se ve alterada por el flujo renal, la filtración glomerular, la secreción tubular y la reabsorción tubular.<sup>1</sup>

Con respecto a la excreción de los fármacos por vía renal, también hay controversia según que autores. Algunos constatan que la tasa de filtración glomerular incrementa rápidamente durante las dos primeras semanas de vida y

alcanza los valores del adulto en 8-12 meses<sup>8</sup>. Mientras que otros afirman que se tarda 3-6 meses en alcanzar los valores del adulto.<sup>3</sup>

La secreción tubular es inmadura al nacer y alcanza la capacidad del adulto el primer año de vida.<sup>5</sup> Los transportadores de secreción y reabsorción son el 20-30% del valor del adulto.

Los procesos farmacodinámicos no se han estudiado tanto como los farmacocinéticos a pesar de ser igual de importantes para lograr unos resultados farmacológicos adecuados.<sup>1</sup>

Todas estas diferencias han sido ignoradas a lo largo del tiempo y afectan a la biodisponibilidad y a la eliminación de los medicamentos de forma directa o indirecta, lo cual puede suponer problemas de eficacia o de toxicidad de los mismos.

Además, hay pocos datos de los cambios que experimenta el organismo a lo largo de los años, probablemente como resultado de la escasez de muestras pediátricas de calidad.<sup>7</sup> Y un porcentaje de los que hay son controvertidos.

### **1.3 Legislación de medicamentos pediátricos**

Hay escasez de medicamentos pediátricos en la industria farmacéutica, debido a problemas económicos, éticos y técnicos.<sup>9</sup>

Normalmente la población pediátrica es reducida por lo que no sería rentable la inversión necesaria por parte de la industria farmacéutica para el desarrollo clínico de fármacos específicos pediátricos.<sup>10</sup>

Este hecho conlleva que las preparaciones magistrales sean la única opción para obtener medicamentos con la forma farmacéutica apropiada para uso pediátrico y que permitan la fácil administración y la flexibilidad de dosis.

No obstante, a nivel Europeo sí que se ha intentado regular la situación estableciendo reglamentos desde hace tiempo. En 2007, entró en vigor un Reglamento Pediátrico en la Unión Europea por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) cuyo objetivo era mejorar la salud de los niños en Europa mediante los siguientes postulados:

- 1) Facilitar el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos para los niños de 0 a 17 años.
- 2) Asegurar que los medicamentos para uso en niños son objeto de investigaciones éticas de calidad y debidamente autorizadas.
- 3) Mejorar la disponibilidad y accesibilidad de la información sobre el uso de medicamentos en niños.<sup>10</sup>

Por otra parte, el Reglamento obliga a las industrias farmacéuticas a presentar un Plan de Investigación Pediátrica (PIP) con el fin de garantizar que los datos necesarios se obtienen a través de estudios en niños. Este plan debe ser presentado en la fase inicial de investigación al Comité Pediátrico de la EMA.<sup>10</sup>

#### **1.4 Fórmulas Magistrales elaboradas en los Servicios de Farmacia Hospitalaria.**

La inexistencia de medicamentos adecuados elaborados por parte de la industria farmacéutica conlleva a que se elaboren fórmulas magistrales o se manipulen medicamentos para adultos de forma habitual en los servicios de farmacia hospitalaria.

Las preparaciones deben facilitar la administración y la flexibilidad de dosis siempre dentro de los límites de estabilidad documentados tanto desde el punto de vista químico como microbiológico<sup>11</sup>. Además, deben garantizar un aspecto y sabor agradable.

Generalmente se prefieren formas orales líquidas. La administración en niños menores de 5 años no debe superar los 5 mL.

Se debe formular preferiblemente a partir de la materia prima pero cuando no es posible se tiene que realizar a partir de especialidades comerciales.<sup>1</sup> En este caso, se deben de tener en cuenta los excipientes de los diferentes medicamentos utilizados para las elaboraciones ya que algunos no son aptos para pediatría.

Por otra parte, también hay que saber que ciertos comprimidos y cápsulas no se pueden partir ni triturar debido a que se perderían sus condiciones iniciales de

seguridad y efectividad: comprimidos recubiertos con película, comprimidos de liberación modificada y prolongada etc.

Previamente a la elaboración de la fórmula, se debe valorar y evaluar las condiciones de conservación y el periodo de validez ya que al manipular el medicamento comercializado, las condiciones que establece la ficha técnica se pierden.

En la tabla 1 se muestran los excipientes con los que se debe tener cuidado en pediatría por los efectos adversos que pueden llegar a producir.

Tabla 1. Excipientes relevantes en pediatría obtenida del grupo de farmacia pediátrica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

EXCIPIENTES	EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIONES
Alcohol bencílico, ácido benzoico y benzoatos	Acidosis metabólica, depresión respiratoria y del SNC	Contraindicado en neonatos. Evitar en < 3 años.
Aspartamo	En fenilcetonuria: daño cerebral.	Contraindicado en fenilcetonuria.
Etanol	Depresión respiratoria y del SNC. Toxicidad CV.	Evitar en formulaciones pediátricas.
Lactosa	Síntomas de intolerancia a la lactosa. En galactosemia: fallo hepático, cataratas y retraso mental.	Vigilar en pacientes con intolerancia a la lactosa. Contraindicado en galactosemia.
Propilenglicol	Depresión SNC y efecto laxante.	No recomendado en < 4 años.
Sorbitol	Diarrea osmótica.	Contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Sulfitos	Broncoespasmo.	Evitar en pacientes asmáticos.
Tartrazina, quinoleína y xantina	Reacciones de hipersensibilidad.	Evitar en formulaciones pediátricas.

### **1.5 Justificación del estudio e introducción de los Ensayos de Velocidad de Disolución.**

Tradicionalmente, los excipientes se han considerado moléculas inertes en la formulación, sin embargo, aunque no presenten actividad farmacológica pueden afectar a los procesos ADME en mayor o en menor medida.

Por ello es importante conocer si la diferencia de excipientes tanto de las formas farmacéuticas utilizadas para elaborar las fórmulas como las diferencias de los propios excipientes que se utilizan para la elaboración de las fórmulas influyen en la velocidad de disolución y por tanto podrían afectar a la biodisponibilidad de las mismas.

Cada servicio de farmacia hospitalaria utiliza un *modus operandi* distinto y unas materias primas u otras en función de su disponibilidad.

Estos aspectos unidos a las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que experimenta la población infantil justifica la realización del ensayo con la finalidad de buscar diferencias entre formulaciones de distintos hospitales que puedan afectar a la velocidad de disolución y por tanto a la biodisponibilidad final del medicamento lo cual podría traducirse en problemas de efectividad y/o seguridad.

No hay que olvidar que la elaboración de una fórmula magistral conlleva asumir riesgos ya que fácilmente se pueden contaminar durante el proceso de elaboración. No obstante, el uso de fórmulas magistrales puede ser una buena opción terapéutica para bebés y niños. Sin embargo, se necesitan incentivos regulatorios para que la industria farmacéutica produzca estos medicamentos en dosis adecuadas para esta población.<sup>12</sup>

## OBJETIVOS

- 1) Determinar las necesidades específicas de la población pediátrica.
- 2) Elaborar un registro sobre las materias primas y los procedimientos empleados en la preparación de formulaciones orales pediátricas en los servicios españoles de farmacia hospitalaria.
- 3) Obtener los perfiles de velocidad de disolución de las suspensiones orales de levofloxacino según los excipientes utilizados.
- 4) Obtener los perfiles de velocidad de disolución de las suspensiones orales de hidrocortisona según los excipientes utilizados.
- 5) Evaluar los resultados obtenidos de las velocidades de disolución de ambas suspensiones de levofloxacino.
- 6) Evaluar los resultados obtenidos de las velocidades de disolución de ambas suspensiones de hidrocortisona.
- 7) Comparar los cambios de las velocidades de disolución de las suspensiones orales pediátricas en función del principio activo utilizado.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Con el fin de determinar la uniformidad de suspensiones pediátricas formuladas con distintos excipientes en los distintos hospitales, se midió la velocidad de disolución realizando para ello un ensayo “in vitro” utilizado como una aproximación del comportamiento de la forma farmacéutica “in vivo”. Los ensayos “in vitro” utilizados fueron ensayos de disolución.

Se llevaron a cabo ensayos de disolución en el laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica del campus de Sant Joan D’Alacant de la Universidad Miguel Hernández de Elche utilizando para ello el aparato de disolución tipo 2-paleta. En concreto, se utilizó el sistema de prueba de disolución Farma Test® DT-70.

Figura 1. Aparato de disolución utilizado tipo 2-paleta.



Según establece la Real Farmacopea Española, el aparato de paleta está constituido por:

- 1) “Un recipiente cilíndrico de fondo semiesférico con una capacidad nominal de 1000 ml, de vidrio borosilicatado o de otro material transparente apropiado. El recipiente está dotado de una tapa, para evitar la evaporación, que tiene un orificio central por el que pasa el eje del agitador y otros orificios que permiten la introducción de un termómetro y de los dispositivos de toma de muestras”.
- 2) “Un agitador constituido por un eje vertical en cuya parte inferior está fijada una paleta cuya forma corresponde a una parte de un círculo delimitada por 2 planos paralelos: la paleta está insertada en el centro del eje de tal forma que su base coincida exactamente con el nivel del extremo del eje;

el eje está colocado de forma que no se desvíe más de 2 mm del eje del recipiente y que la parte inferior de la paleta esté situada a una distancia de  $25 \pm 2$  mm del fondo interior del recipiente. La parte superior del eje del agitador está unida a un motor dotado de un regulador de velocidad; la rotación del agitador debe ser uniforme, sin oscilaciones importantes”.

- 3) “Un baño de agua que permita mantener la temperatura del medio de disolución a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .”<sup>13</sup>

Figura 2. Dimensiones del aparato de disolución 2-paleta.

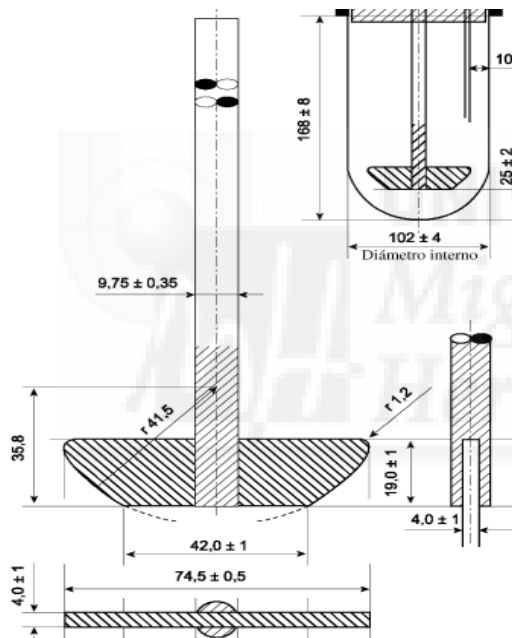


Figura 2.9.3.-1.-Aparato de paleta  
Dimensiones en milímetros

### 1.1 Protocolo de uso y funcionamiento del aparato

Para el correcto uso del aparato, se siguió el protocolo normalizado de trabajo (PNT) del laboratorio:

- 1) Llenado del baño termostático.

En primer lugar, se llenó el baño termostático con agua desionizada hasta alcanzar el volumen necesario señalado con una línea en el baño.

- 2) Ajuste de temperatura y agitación.



A continuación se estableció la temperatura a la cual se realizó el ensayo así como la velocidad de agitación.

3) Ensayo de disolución.

Se adicionaron las muestras a cada uno de los seis vasos. El séptimo vaso se rellena con el medio empleado para el ensayo. Una vez que el baño ha alcanzado la temperatura se comienza el ensayo.

4) Limpieza del baño termorregulado.

Cuando finaliza el ensayo, se desconecta de la corriente eléctrica y se desmontan los vasos para lavarlos utilizando productos no corrosivos y agua bidestilada.

**1.2 Principios activos empleados y condiciones fisiológicas simuladas del estudio**

**1.2.1 Suspensiones levofloxacino**

Se utilizaron dos suspensiones orales de levofloxacino utilizadas en hospitales de la provincia de Alicante para uso pediátrico. Estas fórmulas magistrales presentan la misma concentración pero diferentes excipientes. La composición cualitativa y cuantitativa de las formulaciones es la siguiente:

Tabla 2. Composición cualitativa y cuantitativa de las suspensiones de Levofloxacino 1 y 2.

	<b>Suspensión número 1 (50mg/ml)</b>	<b>Suspensión número 2 (50mg/ml)</b>
Principio activo	Levofloxacino 5000 mg	Levofloxacino 5000 mg
Excipientes	Syrspend® SF Liquid Cherry pH 4* Csp---100 ml	Glicerina 5 ml
		Metilcelulosa 1% 45 ml

		Jarabe simple** Csp---100 ml
<p>*Syrspend SF pH 4 es un único vehículo líquido que tiene el agente de suspensión y edulcorante conjuntamente. Es compatible con múltiples principios activos y carece de conservantes. Composición: almidón modificado, sucralosa, simeticona, carbonato cálcico, ácido cítrico, nitrato de sodio, ácido málico, aroma de cereza, &lt;0,1% ácido benzoico, agua.</p> <p>**Composición jarabe simple: sacarosa v agua purificada.</p>		

Los vehículos Syrspend® SF presentan la fórmula patentada active suspending technology a base de almidón la cual permite la fácil resuspensión del principio activo y la correcta homogenización de la dosis durante el tratamiento. La gama de Syrspend® no contiene ninguna de las siguientes sustancias: alcohol bencílico, carragenanos, colorantes, dextrosa, etanol, glicerina, parabenos, propilenglicol, sorbitol, sacarosa ni xilitol los cuales podrían presentar problemas sobre todo en pacientes vulnerables como los pediátricos, por tanto Syrspend® es seguro para neonatos, lactantes y niños.

El *modus operandi* de las formulaciones magistrales difiere en ambos casos. Para la elaboración de la suspensión número 1 se trituran diez comprimidos de levofloxacino Normon® 500 mg en un mortero hasta obtener un polvo fino y se adiciona un poco de SyrSpend® SF Liquid Cherry pH 4 para humectar y arrastrar todo el polvo. La mezcla obtenida se trasvasa a una probeta de 100 ml y se enrasa hasta el volumen final de 100 ml con SyrSpend® SF pH 4. A continuación, se pasa a un vaso de precipitados y se homogeniza en el agitador magnético durante 5 minutos. Por último, se envasa en un frasco de vidrio color topacio y se guarda en nevera.

Para la elaboración de la suspensión número 2 se trituran diez comprimidos de levofloxacino Normon® 500 mg en un mortero para disminuir y homogeneizar el tamaño de partícula. Se adiciona suficiente glicerol para humectar el polvo. Posteriormente se adiciona el gel acuoso de metilcelulosa al 1% y se homogeniza con el mortero. Por último se adiciona la mitad de jarabe simple a utilizar, se homogeniza, se trasvasa a la probeta de 100 ml y se enrasa con jarabe simple hasta 100 ml. Para conseguir una suspensión fluida y homogénea se trasvasa a un vaso de precipitados y se homogeniza en el agitador magnético.

Se envasa en un frasco de vidrio color topacio y se guarda en la nevera también. Los comprimidos de Levofloxacino Normon® 500 mg están constituidos por:

- Núcleo del comprimido: Crospovidona, Hipromelosa. Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Sílice coloidal, Ácido esteárico, Talco.
- Recubrimiento del comprimido: Dióxido de titanio (E-171), Hipromelosa, Macrogol 6000, Óxido de hierro rojo (E-172) y Óxido de hierro amarillo (E-172).

Estos excipientes no se encuentran dentro de la tabla 1 por tanto no se espera que produzcan problemas en la población pediátrica.

### 1.2.2 Suspensiones hidrocortisona

Se utilizaron también, dos suspensiones orales de hidrocortisona utilizadas en hospitales para uso pediátrico. Estas fórmulas magistrales no presentan ni la misma concentración ni los mismos excipientes. La composición cualitativa y cuantitativa de las formulaciones es la siguiente:

Tabla 3. Composición cualitativa y cuantitativa de las suspensiones de Hidrocortisona 1 y 2.

	Suspensión número 1 (1 mg/ml)	Suspensión número 2 (2,5mg/ml)
Principio activo	Hidrocortisona 100 mg	Hidrocortisona 500 mg
Excipientes	Syrspend® SF Liquid Cherry pH 4* Csp---100 ml	Glicerina 50 ml
		Metilcelulosa 1% 45 ml
		Jarabe simple** Csp---200 ml

\*Syrspend SF pH 4 es un único vehículo líquido que tiene el agente de suspensión y edulcorante conjuntamente. Es compatible con múltiples principios activos y carece de conservantes. Composición: almidón modificado, sucralosa, simeticona, carbonato cálcico, ácido cítrico, nitrato de sodio, ácido málico, aroma de cereza, <0,1% ácido benzoico, agua.  
\*\*Composición jarabe simple: sacarosa y agua purificada.

El *modus operandi* de la suspensión número 1 es: en primer lugar pulverizar finamente comprimidos de Hidroaltesona® (*contiene almidón de maíz y lactosa como excipientes*) 20 mg para disminuir el tamaño de partícula, a continuación adicionar un poco del Syrspend® Liquid Cherry pH 4 a utilizar y mezclar en el mortero hasta obtener una pasta homogénea. Trasvasar a una probeta de 100 ml y adicionar el Syrspend® en cantidad necesaria hasta 100 ml. Por último, pasar a un vaso de precipitados todo el volumen y homogeneizar en el agitador magnético, envasar en un frasco de vidrio color topacio y almacenar en nevera.

El *modus operandi* de la suspensión número 2 es: en primer lugar, pulverizar finamente 25 comprimidos de hidrocortisona en un mortero, adicionar la glicerina y homogeneizar con el pistilo. Posteriormente adicionar el gel acuoso de metilcelulosa al 1% hasta obtener una masa homogénea. Por último adicionar la mitad del jarabe simple a utilizar y trasvasar a una probeta de 200 ml. Adicionar la cantidad de jarabe suficiente hasta alcanzar el volumen de 200 ml y pasar a un vaso de precipitados y homogeneizar con el agitador magnético. Almacenar en un frasco de vidrio color topacio en la nevera.

### **1.3 Ensayos de la velocidad de disolución**

Los ensayos se hicieron por triplicado a diferentes pH fisiológicos: 1,2 4,5 y 6,8<sup>1</sup> tanto de las suspensiones de levofloxacino como las de hidrocortisona.

Las condiciones fisiológicas a las que se hicieron los ensayos en ambos casos fueron: temperatura de 37°C, una velocidad de agitación de 50 rpm y un volumen de 300 ml de la solución tampón correspondiente.

---

<sup>1</sup> pH del estómago e intestino delgado (duodeno y yeyuno) respectivamente en condiciones de ayuno.

### 1.3.1 Composición de los medios de disolución a los distintos pH

Las soluciones tampón presentan distinta composición en función del pH que tengan. Las composiciones cualitativas y cuantitativas de las mismas se muestran en las siguientes tablas:

Tabla 4. Composición cualitativa y cuantitativa del medio a pH 1,2

Tampón clorhídrico pH 1,2	Pm	Calculado
NaCl	58,4	2.52 g
HCl 37%		7,1 ml
Agua		csp...1L
Tabla 2. Composición del medio a pH 1,2		

Tabla 5. Composición cualitativa y cuantitativa del medio a pH 4,5

Tampón acetato pH 4,5 50mM		Calculado
Acetato de sodio 3H <sub>2</sub> O		1,80 g
Ácido acético 2N		14 ml
NaCl		7,7g
Agua milliQ		csp 1000 mL
Tabla 3. Composición del medio a pH 4,5		

Tabla 6. Composición cualitativa y cuantitativa del medio a pH 6,8

Tampón fosfato pH 6,8	Pm	Calculado
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>		6,8 g
NaCl		4,04 g
NaOH 10M		2,2 ml
Agua milliQ		csp 1000 mL
Tabla 4. Composición del medio a pH 6,8		

### 1.3.2 Protocolo del ensayo

Se realizaron tres ensayos de disolución de la suspensión 1 de levofloxacino e hidrocortisona y tres de la suspensión 2 de levofloxacino e hidrocortisona a cada uno de los pH utilizados.

Para llevar a cabo el ensayo, en primer lugar, se filtró la solución tampón de pH 1,2 a vacío y en constante agitación, utilizando para ello un equipo de filtración. Después se adicionaron 300 ml exactos de la solución filtrada a cada uno de los seis vasos del Farma Test® por la pared del vaso y despacio para no formar burbujas.

Una vez que el aparato alcanzó los 37°C se adicionaron 5 ml de la suspensión de levofloxacino 1 a cada uno de los tres primeros vasos y 5 ml de la suspensión de levofloxacino 2 a cada uno de los tres segundos vasos y se puso el cronómetro en marcha. La dosis total de levofloxacino administrada en cada uno de los vasos es de 250 mg.

En segundo lugar, se tomaron 500 µL de muestra de cada uno de los 6 vasos a los tiempos siguientes: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos y se adicionaron a los eppendorfs correspondientes. A cada vaso se le volvió a añadir 500 µL de solución tamponada de tal forma que el volumen de cada vaso fue siempre de 300 ml.

En tercer lugar, se centrifugaron los eppendorfs a 1800 rpm y se tomaron 200 µL del sobrenadante los cuales se adicionaron a los viales de 1,5 ml con inserto de vidrio para posteriormente analizar la concentración de fármaco disuelto. El volumen sobrante se congeló y se guardó por si hiciera falta repetir alguna muestra.

El ensayo se realizó exactamente de la misma manera utilizando las soluciones a pH 4,5, pH 6,8 y con las suspensiones de hidrocortisona a todos los pH.

Los ensayos de las suspensiones de hidrocortisona a los tres pHs se realizaron exactamente igual con la particularidad de añadir 5 ml de la suspensión de hidrocortisona 1 (1 mg/ml) a cada uno de los tres primeros vasos y 2 ml de la suspensión de hidrocortisona 2 (2,5 mg/ml) a cada uno de los tres segundos

vasos. De tal forma que las dosis totales de hidrocortisona administrada en cada uno de los vasos fueron 5 mg en ambos casos.

#### **1.4 Análisis de las muestras**

Las concentraciones de los fármacos se determinaron utilizando la técnica de cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) con detección por fluorescencia para el Levofloxacino y detección por UV para la Hidrocortisona. La estructura cromatográfica empleada fue el Sistema Alliance® HPLC, compuesto por las siguientes áreas:

- Bomba cuaternaria e inyector automático integrado: módulo de separaciones Waters™ 2695.
- Detector de absorbancia Waters™ 2487 doble  $\lambda$ .
- Registrador-integrador Empower™.
- Detector programable de fluorescencia Waters 2475.

Las condiciones cromatográficas para los dos fármacos empleados incluyen una fase estacionaria inversa compuesta por una precolumna Phenomenex® KJ0-4282, con dos filtros de 2  $\mu\text{m}$  y relleno con micropartículas C-18 de 40  $\mu\text{m}$  de tamaño y una columna de acero inoxidable Waters™ modelo Nova Pak® C-18 de 150 mm de longitud; 3,9 mm de diámetro y tamaño de partícula de 4  $\mu\text{m}$ .

El resto de las condiciones cromatográficas para el levofloxacino y la hidrocortisona fueron las siguientes:

Tabla 7. Condiciones cromatográficas según el fármaco analizado.

	Fase móvil	Flujo	T <sup>a</sup>	T de retención	Detección
--	------------	-------	----------------	----------------	-----------

Levofloxacino	Solución acuosa de 0,1% de ácido trifluoroacético 6,5 mM junto con acetonitrilo en proporción 80:20 (V/V).*	1 mL/min	25 °C	2,8 minutos	Fluorescencia: λexcitación= 285 nm λemisión= 442 nm
Hidrocortisona	Solución acuosa de 0,1% de ácido trifluoroacético 6,5 mM junto con acetonitrilo en proporción 70:30 (V/V).*	1 mL/min	25 °C	3 minutos	Ultravioleta: 245 nm
*Las soluciones fueron filtradas previamente mediante un filtro Millipore GVWP de 230 nm de diámetro de poro para eliminar posibles partículas en suspensión.					

La concentración de las muestras se obtuvo mediante interpolación de las respectivas curvas de calibrado realizadas previamente. El grupo de trabajo había puesto el método a punto previamente y se había determinado la linealidad, la precisión y exactitud del método analítico y los límites de detección y cuantificación.

### **1.5 Métodos matemáticos y estadísticos**

Se calculó la media de las tres concentraciones de cada una de las suspensiones empleadas y la desviación estándar de los tres valores. En la representación gráfica, se mostró en el eje de las Y el valor medio de las concentraciones y en el eje de las X el tiempo, añadiendo las barras de error al gráfico.

Para comparar la velocidad de disolución de las distintas suspensiones de Levofloxacino e Hidrocortisona, se utilizó el cálculo del factor  $f_2$ . Este parámetro está propuesto en las guías de la EMA y de la FDA y mide la similitud en el



porcentaje de disolución entre la formulación test y la de referencia. Es un parámetro independiente del modelo cinético de la disolución.

Para su cálculo deben de cumplirse las siguientes condiciones:

1. Disponer de tres o más datos experimentales del perfil de disolución.
2. El coeficiente de variación debe ser inferior al 20% en los primeros tiempos e inferior al 10% en los últimos tiempos.
3. Los tiempos de toma de muestra deben ser los mismos en ambas formulaciones en comparación
4. Se deben emplear el número de puntos que sólo incluya el primer valor alcanzado el 85% de la cantidad máxima a disolverse en cualquiera de las dos formulaciones.
6. Un valor comprendido entre 50 y 100 es indicativo de la similitud de las curvas<sup>14</sup>.

Sólo los casos en los que al menos el 85% del fármaco se disuelva en 15 minutos se acepta que los perfiles de disolución son similares sin necesidad de hacer cálculos matemáticos<sup>14</sup>.

La fórmula empleada para el cálculo de  $f_2$  es la siguiente:

Figura 3. Fórmula factor  $f_2$ .

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde n es el número de pares de puntos que se utilizan para realizar el cálculo.  $R_t$  es el porcentaje de fármaco disuelto desde la formulación de referencia a cada tiempo y  $T_t$  es el porcentaje de fármaco disuelto desde la formulación test a cada tiempo.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1.1 Registro sobre la elaboración de fórmulas pediátricas en hospitales

Se realizó una encuesta en la que se preguntó a hospitales de la Comunidad Valenciana principalmente: qué suspensiones magistrales usadas en pediatría preparaban habitualmente en las áreas de farmacotecnia de los servicios de

farmacia hospitalaria, la concentración empleada, los componentes utilizados para realizarla, así como la forma farmacéutica del principio activo de la que partían para elaborar las suspensiones.

Los resultados obtenidos de los 6 hospitales que participaron en el registro fueron los siguientes:

Tabla 14 y 15. Registro de suspensiones magistrales pediátricas elaboradas en los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

FÓRMULA		HOSPITAL ALICANTE	HOSPITAL LA FE VALENCIA	HOSPITAL CLÍNICO VALENCIA
OXIBUTININA	CONCENTRACIÓN	1 y 10mg/ml		No elaboran
	PRINCIPIO ACTIVO	Ditropán® 5mg	Hacen sobres	
	VEHICULO	Flavor plus y sweet sf	No suspensión	
CLOBAZAM*	CONCENTRACIÓN	5 mg/ml y 10 mg/ml	1 mg/ml	1 mg/ml
	PRINCIPIO ACTIVO	Noiafren® 10 mg	Noiafren® 10 mg	Noiafren® 10 mg 5 comp
	VEHICULO	Flavor plus y sweet sf	Ora sweet y ora plus	Metilcelulosa 1% 25 ml Y jarabe simple csp 50 ml
ONDANSETRÓN*	CONCENTRACIÓN	0,8 mg/ml	0,8 mg/ml	No elaboran
	PRINCIPIO ACTIVO	Zofran Zydys® 4 mg	Ondansetrón 8 mg comp	
	VEHICULO	API, flavor plus y sweet sf	Syrspend	
ISONIAZIDA*	CONCENTRACIÓN	50 mg/ml	50 mg/ml sol. Oral	10 mg/ml
	PRINCIPIO ACTIVO	Cemidón® 300 mg B6	Isoniazida	Isoniazida 3000 mg
	VEHICULO	Syrspend	Sorbitol 70% solución Agua conservans	Metilcelulosa 1% 150 ml y agua conservante 40 ml y sorbitol 70% csp 300ml
PREDNISONA**	CONCENTRACIÓN	5 mg/ml y 20 mg/ml	5 mg/ml	5 mg/ml
	PRINCIPIO ACTIVO	Prednisona Alonga® 50mg	Prednisona	Prednisona Alonga® 50mg 500 mg
	VEHICULO	Flavor plus y sweet sf	Agua bidestilada, jarabe simple FAGRON, ácido cítrico	Jarabe simple csp 100 ml agua des4ml (ya no elaboran, ahora estilsona)
LEVOFLOXACINO**	CONCENTRACIÓN	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml
	PRINCIPIO ACTIVO	Levofloxacino 500mg	Levofloxacino 500 mg	Levofloxacino normon®500mg
	VEHICULO	Flavor plus y sweet sf	Ora plus, jarabe simple y esencia de fresa	metilcelulosa 1% 30 ml Jarabe simple csp 60 ml
TOPIRAMATO*	CONCENTRACIÓN	10 mg/ml	6 mg/ml	No elaboran
	PRINCIPIO ACTIVO	Topamax® 100 mg	Topiramato	
	VEHICULO	Flavor plus y sweet sf También lo hacen con Syrspend	API, metilcelulosa 1% y jarabe simple.	
OMEPRAZOL	CONCENTRACIÓN	10 mg/ml		
	PRINCIPIO ACTIVO	Omeprazol normon 20 mg		
	VEHICULO	Bicarbonato sódico grifols, sacarina y esencia de fresa.		
HIDROCORTISONA	CONCENTRACIÓN	5 mg/ml		
	PRINCIPIO ACTIVO	Hidrocortisona acetato		
	VEHICULO	Flavor plus y sweet sf		

FÓRMULA		HOSPITAL GANDÍA VALENCIA	HOSPITAL CASTELLÓN	HOSPITAL COMPLEJO ASISTENCIAL ÁVILA
	CONCENTRACIÓN	No elaboran	No elaboran	No elaboran
OXIBUTININA	PRINCIPIO ACTIVO	Ditropán® 5mg		
	VEHICULO	Flavor plus y sweet sf		
	CONCENTRACIÓN	No elaboran	1 y 5 mg/ml	No elaboran
CLOBAZAM*	PRINCIPIO ACTIVO	Noiafren® 10 mg	Noiafren® 10 mg	
	VEHICULO	Flavor plus y sweet sf	Sorbitol 70% solución, Glicerina, CMC sódica, Nipagin, nipasol, sacarina, esencia de fresa y agua bidesstilada	
	CONCENTRACIÓN	0,8 mg/ml	1 mg/ml	1 mg/ ml
ONDANSETRÓN*	PRINCIPIO ACTIVO	Ondansetrón comp	Ondansetrón comp 4 mg	Ondansetrón Domac® 8 mg
	VEHICULO	Carboximetilcelulosa 1,5% Jarabe simple	Jarabe simple	Ora sweet y ora plus
	CONCENTRACIÓN	10 mg/ml	10 mg/ml	No elaboran
ISONIAZIDA*	PRINCIPIO ACTIVO	Isoniazida comp	Cemidón®150 mg	
	VEHICULO	Jarabe simple y agua conservans	Sorbitol 70% solución Agua conservans	
	CONCENTRACIÓN	No elaboran	No elaboran	5 mg/ml
PREDNISONA**	PRINCIPIO ACTIVO	Prednisona Alonga® 50mg		Prednisona kern pharma® 5 mg
	VEHICULO	Flavor plus y sweet sf		Jarabe simple
	CONCENTRACIÓN	No elaboran	No elaboran	50 mg/ml
LEVOFLOXACINO**	PRINCIPIO ACTIVO	Levofloxacino 500mg		Levofloxacino anmeal® y normon®
	VEHICULO	Flavor plus y sweet sf		Ora sweet y ora plus
	CONCENTRACIÓN	6 mg/ml	No elaboran	No elaboran
TOPIRAMATO*	PRINCIPIO ACTIVO	Topiramato		
	VEHICULO	Gel con metilcelulosa 1%, Jarabe simple y saborizante		
	CONCENTRACIÓN	10 mg/ml		2 mg/ml
OMEPRAZOL	PRINCIPIO ACTIVO	Omeprazol normon 20 mg		Omeprazol normon® 20 mg
	VEHICULO	Bicarbonato sódico grifols, sacarina y esencia de fresa.		Bicarbonato sódico 8,4 %
	CONCENTRACIÓN	5 mg/ml		Varias concentraciones
HIDROCORTISONA	PRINCIPIO ACTIVO	Hidrocortisona acetato		Hidrocortisona
	VEHICULO	Flavor plus y sweet sf		Ora sweet y ora plus

Los resultados obtenidos demuestran:

- 1) La mayoría de hospitales, parte de formas farmacéuticas industriales para conseguir el principio activo y no de materia prima.

Existen multitud de marcas farmacéuticas en el mercado, por lo tanto es fácil que cada hospital parta de comprimidos o cápsulas de diferente laboratorio lo cual ya implica diversidad de excipientes.

- 2) La cantidad de excipientes distintos que se utilizan en función del hospital, llegando incluso a elaborarse fórmulas de hasta 4 modos diferentes como es el caso de: Clobazam, Ondansetrón y Levofloxacino lo cual deja ver la variabilidad existente en formulación.

Por todo esto, sería conveniente que se estandarizaran las materias primas a utilizar así como los *modus operandi* de las formulaciones magistrales elaboradas en los SFH para pediatría siguiendo siempre las recomendaciones de los grupos de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, fichas técnicas, datos de consenso, etc con el fin de disminuir variabilidades entre las fórmulas que puedan afectar a la biodisponibilidad de los medicamentos.

## **1.2 Levofloxacino**

Se obtuvo el perfil de velocidad de disolución de dos formulaciones de levofloxacino por triplicado. Se observó en los tres ensayos a los diferentes pHs que la suspensión número 1 (vasos 1-3) flotaba al adicionarla a la solución tampón mientras que la suspensión número 2 (vasos 4-6) se hundía y formaba un poso en el fondo. En todos los vasos quedaba muestra sin disolver pasados los 120 minutos de los ensayos.

No obstante, la muestra sin disolver no tiene porqué ser sustancia activa, puede que sean los excipientes los que no se lleguen a disolver del todo y por el contrario, sí que se libere toda la cantidad de principio activo desde la suspensión.

En las tablas 8, 9 y 10 se muestran las concentraciones disueltas de las suspensiones de levofloxacino a los diferentes pH.

Los perfiles de disolución de las suspensiones de levofloxacino se muestran en las figuras 4, 5 y 6.

Para el cálculo de  $f_2$ , la suspensión 1 se utilizó como referencia y la suspensión 2 como test a todos los pH.

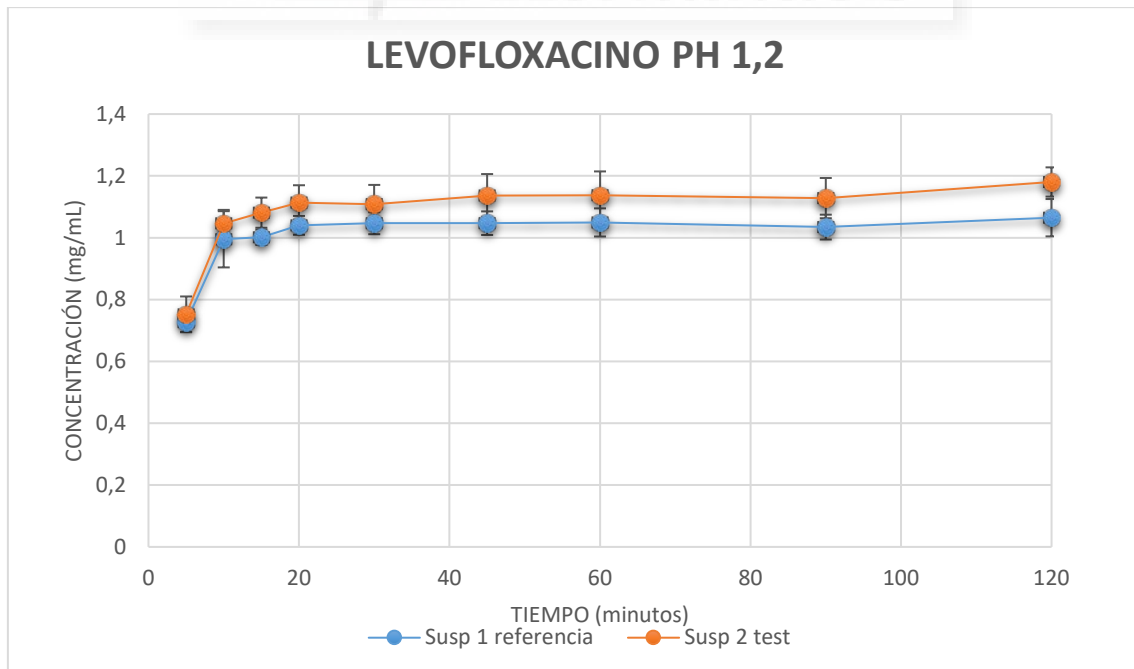
Para poder realizar el cálculo de la  $f_2$ , se ha considerado tanto para los resultados de levofloxacin como para los de hidrocortisona el 100% de cantidad disuelta: aquella concentración alcanzada al último tiempo, es decir a los 120 minutos de haber empezado el ensayo.

### 1.1.1 pH 1,2.

Tabla 8. Concentraciones disueltas de levofloxacin a pH 1,2

Tiempo	Promedio Conc susp 1	DS	% disuelto referencia	Promedio Conc susp 2	DS	% disuelto test
5	0,726944343	0,03162738	68,2695051	0,752212477	0,05781959	63,72847559
10	0,994976542	0,09091876	93,44120595	1,046639266	0,04348252	88,67271806
15	1,001496121	0,02467628	94,05347898	1,081119206	0,04878817	91,59390598
20	1,040047289	0,03048691	97,67393378	1,11383032	0,05594898	94,36523656
30	1,046979108	0,03554764	98,3249216	1,108695835	0,06218165	93,93023594
45	1,047065244	0,03814052	98,33301087	1,136689363	0,06924544	96,30188611
60	1,049492258	0,04549153	98,56093899	1,137597307	0,07690413	96,37880838
90	1,034464042	0,04019506	97,14959454	1,128147258	0,06504736	95,57818721
120	1,064815605	0,06041351	100	1,180339668	0,04727246	100

Figura 4. Representación de la velocidad de disolución de levofloxacin a pH 1,2



En la representación gráfica, se observa que las curvas son muy similares en general, aparece mayor superponibilidad en los tiempos iniciales que a los tiempos finales.

Tras hacer el cálculo de la fórmula  $f_2$  se obtiene un valor de 70,3 por tanto mayor de 50 y se establece que los perfiles de disolución de las suspensiones 1 y 2 de levofloxacino son **similares**.

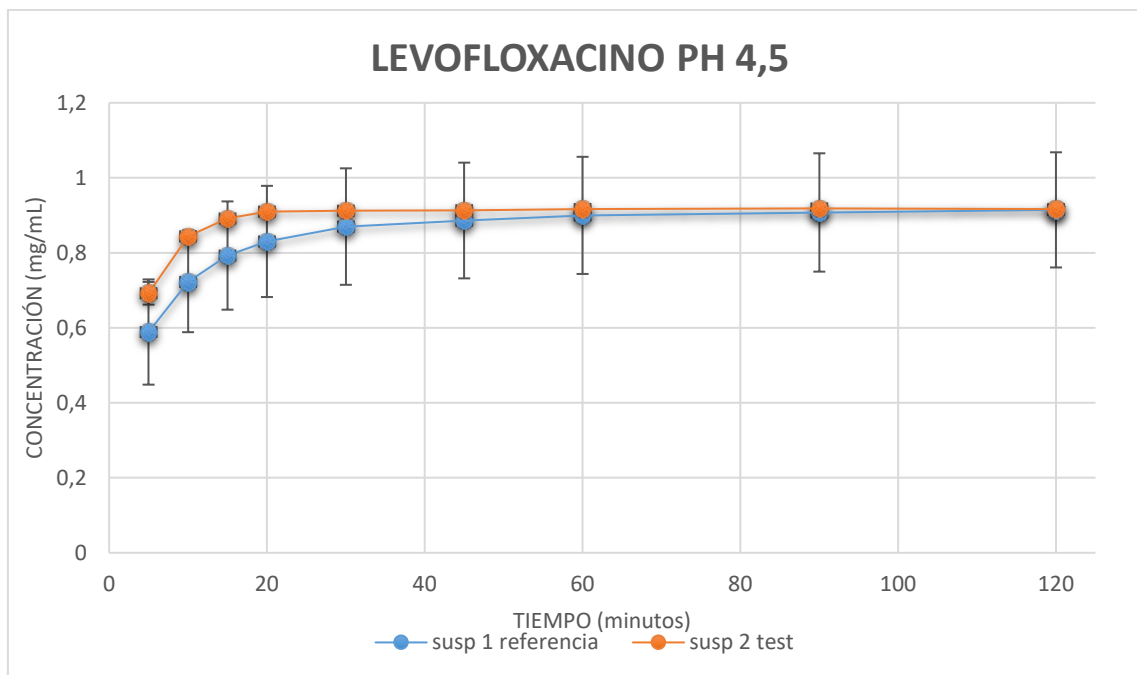
n	2
$f_2$	70,2745802 curvas similares

### 1.1.2 pH 4,5.

Tabla 9. Concentraciones disueltas de levofloxacino a pH 4,5

Tiempo	promedio conc susp 1 DS		% disuelto referencia	promedio conc susp 2 DS		% disuelto test
5	0,588785284	0,14031246	64,38399077	0,69215812	0,03031123	75,53477346
10	0,722562282	0,13420045	79,01257814	0,844041458	0,01550296	92,10970506
15	0,792748633	0,14436886	86,68749378	0,891551557	0,00524744	97,29445182
20	0,830345734	0,14825066	90,79875715	0,90989993	0,00173153	99,29679797
30	0,870004539	0,15529687	95,135469	0,912300826	0,00286036	99,55880624
45	0,886174367	0,15430976	96,90364857	0,91358539	0,00288939	99,69898989
60	0,899839034	0,15617471	98,3978873	0,916800406	0,00321687	100,0498425
90	0,907618495	0,15777221	99,24857557	0,918473715	0,00332053	100,2324496
120	0,914490198	0,15353791	100	0,916343677	0,00033805	100

Figura 5. Representación de la velocidad de disolución de levofloxacino a pH 4,5



En la representación gráfica, se observa que las curvas son similares sobretodo pasado los 40 minutos, sin embargo al inicio hay más variabilidad.

Tras hacer el cálculo de la fórmula  $f_2$  se obtiene un valor de 45,7 por tanto ligeramente menor de 50 y se establece que los perfiles de disolución de las suspensiones 1 y 2 de levofloxacino **no son similares** aunque este valor está justo en el límite del punto de corte por lo que habría que hacer más ensayos para confirmar este resultado.

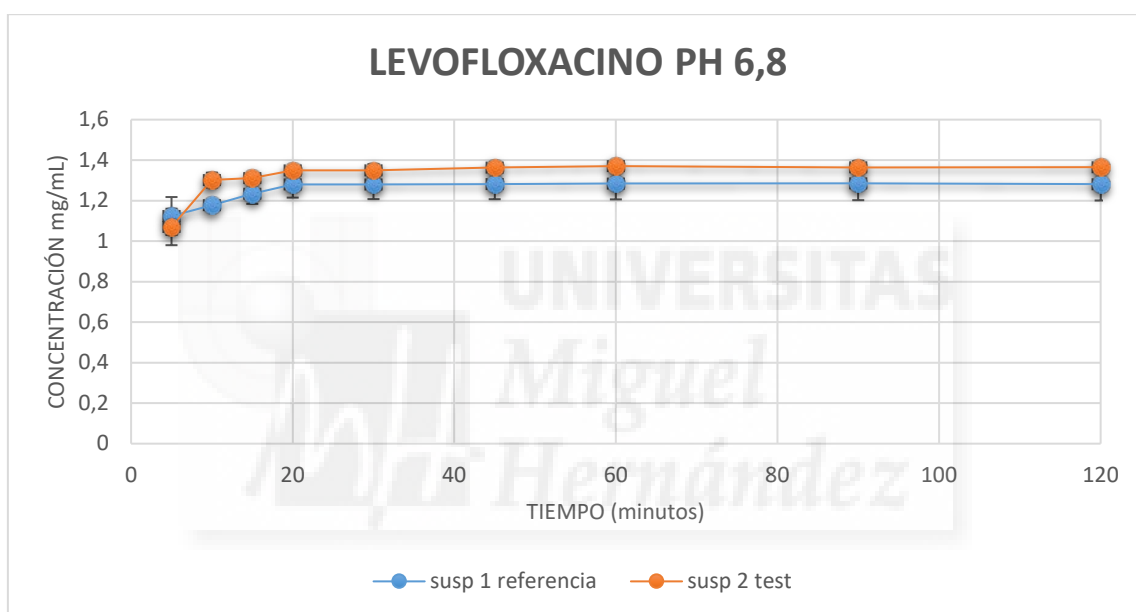
n	2
$f_2$	45,67490988 No similitud de las curvas.

#### 1.1.4 pH 6,8.

Tabla 10. Concentraciones disueltas de levofloxacino a pH 6,8

Tiempo	promedio conc susp 1 DS	DS	% disuelto referencia	promedio conc susp 2 DS	DS	% disuelto test
5	1,124064351	0,09371289	87,75523001	1,070059715	0,08998239	78,39427898
10	1,177788237	0,02690581	91,94943108	1,30160724	0,03646479	95,35781949
15	1,234159724	0,05011984	96,35032936	1,311301402	0,02574754	96,06802924
20	1,280043244	0,06495709	99,93243641	1,34930017	0,01454916	98,85187945
30	1,279805717	0,07223893	99,91389275	1,349611804	0,0299586	98,87471029
45	1,281798866	0,0747588	100,069497	1,363296266	0,02598831	99,8772558
60	1,284364441	0,07817425	100,2697904	1,370584102	0,00881159	100,4111742
90	1,285445855	0,08316233	100,354216	1,364605057	0,03056788	99,97313988
120	1,280908672	0,0802035	100	1,36497169	0,01717456	100

Figura 6. Representación de la velocidad de disolución de levofloxacino a pH 6,8



En la representación gráfica, se observa que las curvas son muy similares a todos los tiempos.

Tras hacer el cálculo de la fórmula  $f_2$  se obtiene un valor de 98,9 por tanto mayor de 50 y se establece que los perfiles de disolución de las suspensiones 1 y 2 de levofloxacino son **similares**.

n	1
$f_2$	98,8980088 curvas similares



En diversos artículos publicados sobre ensayos de disolución, cuando en al menos uno de los tres pHs se obtiene un resultado de  $f_2 \geq 50$  se concluye que los medicamentos comparados presentan velocidades de disolución similares y por tanto se comportan igual.

En el caso del levofloxacin, a pH 1,2 y 6,8  $f_2$  es  $\geq 50$  por tanto **ambas suspensiones se comportan igual y se liberan a la misma velocidad independientemente de los excipientes de su composición.**

Este resultado concuerda con la mayoría de estudios sobre biodisponibilidad los cuales asumen que los excipientes son inertes sin tener en cuenta si afectan o no a la absorción del fármaco.

No obstante, en la mayoría de los excipientes no se han comprobado científicamente sus efectos nulos sobre la absorción y por tanto no se debe asumir esa premisa de forma rotunda. De hecho ya hay algunos estudios que contradicen esta hipótesis poniendo en evidencia la existencia de cambios en la absorción debidos a los excipientes.<sup>15</sup>

### 1.3 Hidrocortisona

En las tablas 11, 12 y 13 se muestran las concentraciones en disolución de las suspensiones de hidrocortisona a los distintos pH. Los perfiles de disolución de las suspensiones de hidrocortisona se muestran en la figura 7, 8 y 9. Para el cálculo de  $f_2$ , la suspensión 1 se utilizó como la de referencia y la suspensión 2 como la test.

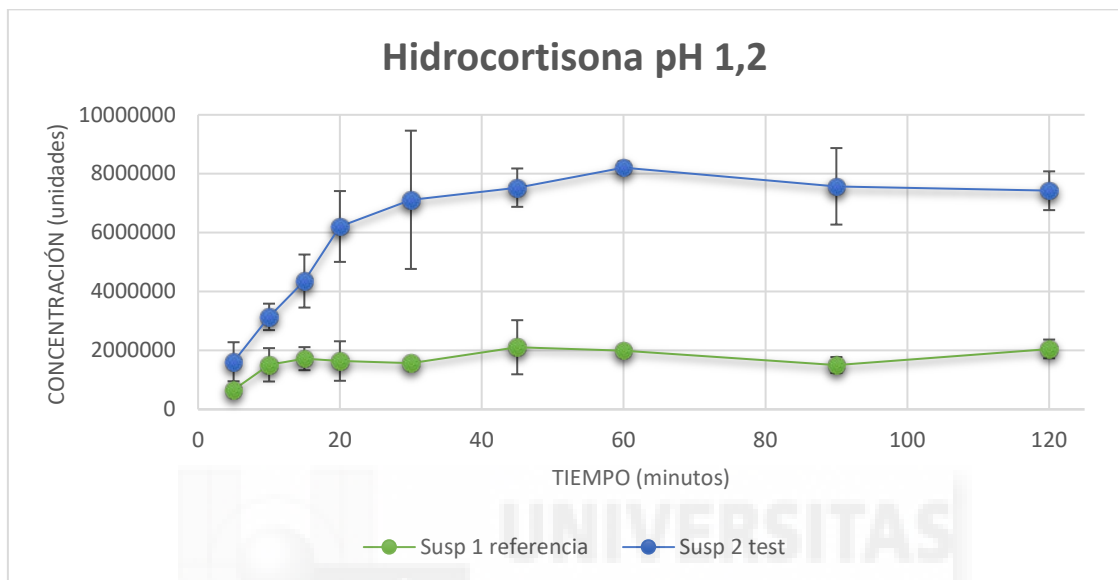
#### 1.1.1 pH 1,2.

Tabla 11. Concentraciones de hidrocortisona a pH 1,2

Tiempo	promedio susp 1	SD	% disuelto referencia	promedio susp 2	SD	% disuelto test
5	661202	91596,6538	32,22746059	1617257	662781,463	21,78778664
10	1512684	566558,661	73,7293051	3139604,333	449323,473	42,29694437
15	1721451,667	391559,447	83,90479118	4356573,667	900383,428	58,69203073
20	1641124,333	670575,467	79,98957923	6209280,667	1202316,16	83,65181438
30	1565357,667	99086,7614	76,29665746	7114866,667	2347180,16	95,85192515
45	2108890,333	918651,674	102,7888302	7527307,667	651437,765	101,4083559
60	1989881	32107,5349	96,98822977	8206098,333	206150,705	110,5530659
90	1505001	272012,215	73,35483016	7572155,667	1299200	102,0125509
120	2051672,667	318271,598	100	7422768,667	657846,08	100

La celda coloreada de amarillo indica el número de puntos a utilizar para calcular el factor  $f_2$ . A los 30 minutos en la suspensión número 2 ya se ha disuelto más del 85% del fármaco total a disolver.

Figura 7. Representación de la velocidad de disolución de hidrocortisona a pH 1,2



En la representación gráfica, se observa que las curvas difieren una de la otra a todos los tiempos y sobretodo pasado los 20 primeros minutos.

Tras hacer el cálculo de la fórmula  $f_2$  se obtiene un valor de 34,2, por tanto menor de 50 lo cual implica que los perfiles de disolución de las suspensiones 1 y 2 de hidrocortisona **no son similares**.

n	5
$f_2$	34,2470161 No similitud de las curvas.

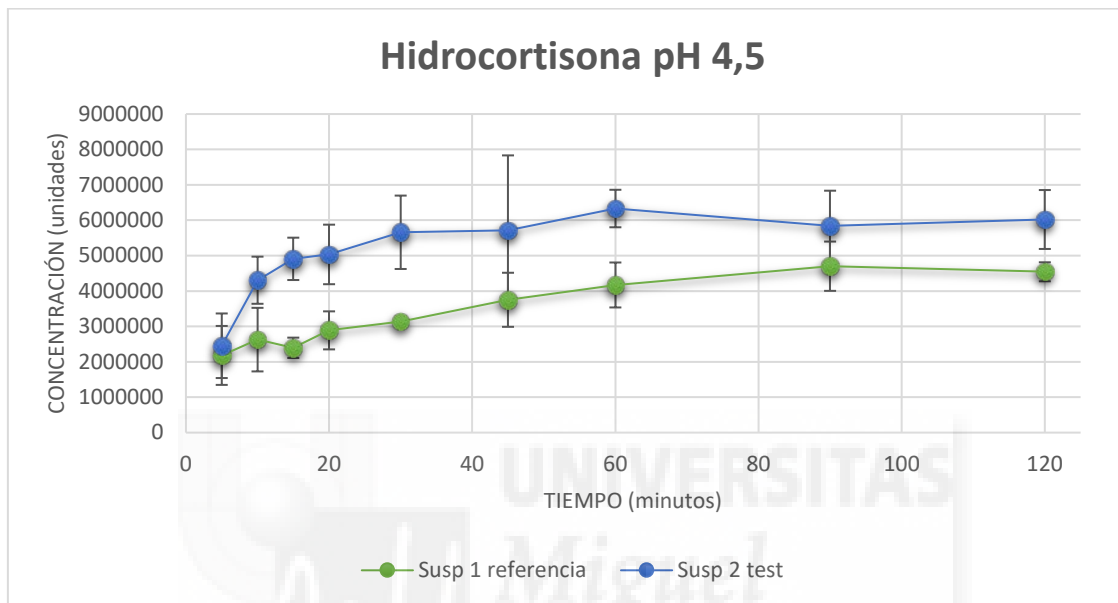
### 1.1.2 pH 4,5.

Tabla 12. Concentraciones de hidrocortisona a pH 4,5

Tiempo	Promedio susp 1	SD	% disuelto referencia	promedio susp 2	SD	% disuelto test
5	2180406	832705,543	47,99356742	2453540,333	912394,925	40,75267946
10	2626723,667	898066,638	57,81759883	4305022	665915,809	71,50531794
15	2395410,667	287223,676	52,72609932	4908812,667	598292,208	81,53412699
20	2888259	537106,34	63,57433113	5033469,667	841300,277	83,60464798
30	3138580	144432,091	69,08422139	5659420,333	1036687,31	94,00152898
45	3752051,333	763760,416	82,58752206	5716870,667	2114805,38	94,95576437
60	4170744	635028,714	91,80349134	6330524,667	529667,471	105,1484009
90	4700842,333	696356,999	103,471644	5841322,667	992946,397	97,02288037
120	4543121,333	268216,337	100	6020562	832285,582	100

La celda coloreada de amarillo indica el número de puntos a utilizar para calcular el factor  $f_2$ . A los 30 minutos en la suspensión número 2 ya se ha disuelto más del 85% del total del fármaco a disolver.

Figura 8. Representación de la velocidad de disolución de hidrocortisona a pH 4,5



En la representación gráfica, se observa que las curvas son más similares entre sí que las curvas a pH 1,2, pero aun así siguen mostrando diferencias, se observa a simple vista que no son superponibles.

Tras hacer el cálculo de la fórmula  $f_2$  se obtiene un valor de 34,4, por tanto menor de 50 y se establece que los perfiles de disolución de las suspensiones 1 y 2 de hidrocortisona **no son similares**.

n	5
$f_2$	34,4354679 NO similitud de curvas.

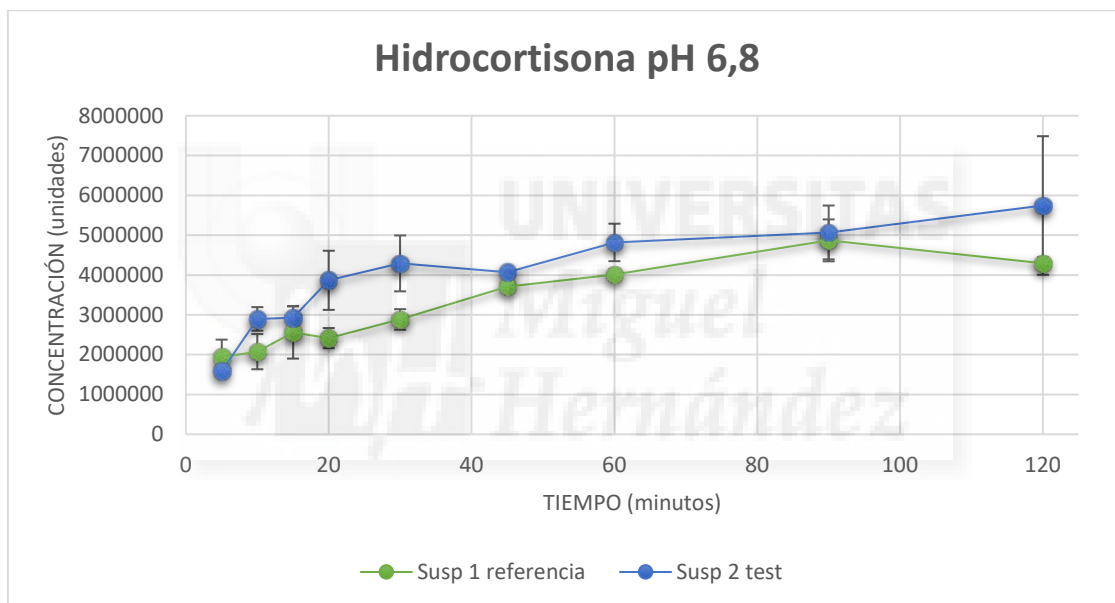
### 1.1.3 pH 6,8.

Tabla 13. Concentraciones de hidrocortisona a pH 6,8

Tiempo	promedio susp 1	SD	% disuelto referencia	promedio susp 2	SD	% disuelto test
5	1936126,333	441323,183	45,13191443	1584874	104603,119	27,58502214
10	2074678	442047,514	48,36161172	2897342,667	295783,168	50,42877959
15	2559795,667	659153,455	59,66990738	2924007	288209,034	50,89287719
20	2415000	252662,292	56,29465985	3866588,333	742484,55	67,29867787
30	2883658	258490,548	67,2192738	4291547,333	701907,239	74,69516707
45	3705834,333	83861,6135	86,38454793	4069559,667	72902,7989	70,83143109
60	4008809	136552,7	93,4470141	4817661,333	470522,815	83,85227757
90	4869610,333	526304,976	113,5126531	5069016	676088,413	88,22715156
120	4289927,333	148431,976	100	5745415	1740252,07	100

La celda coloreada de amarillo indica el número de puntos a utilizar para calcular el factor  $f_2$ . A los 45 minutos en la suspensión número 1 ya se ha disuelto más del 85% del total del fármaco a disolver.

Figura 9. Representación de la velocidad de disolución de hidrocortisona a pH 6,8



En la representación gráfica, se observa que algunos puntos a determinados tiempos sí que son similares pero sin llegar a ser superponibles las curvas.

Tras hacer el cálculo de la fórmula  $f_2$  se obtiene un valor de 46,7 ligeramente menor de 50 y se establece que los perfiles de disolución de las suspensiones 1 y 2 de hidrocortisona **no son similares**.

n	6
$f_2$	46,687108 NO curvas similares

En este caso, no hay duda de que los excipientes influyen en la velocidad de disolución. Se han comparado Syrspend® SF liquid Cherry (ver composición en la tabla 3) con glicerina, metilcelulosa 1% y jarabe simple, produciéndose una liberación más rápida en la suspensión 2 que contiene glicerina, metilcelulosa 1% y jarabe simple en los medios a pH 1,2 y 4,5. Sin embargo a pH 6,8 la liberación es más rápida con la suspensión 1 que contiene Syrspend®.

De los tres medios a los distintos pHs, las curvas que más diferencias presentan son a pH 1,2. Sin embargo en el caso de levofloxacino las curvas que más diferencias presentan son las de pH 4,5.

Las diferencias obtenidas en los perfiles de disolución de levofloxacino e hidrocortisona sugieren la existencia de medicamentos que se comporten igual que el levofloxacino, en los cuales no importe con qué excipientes se formulen puesto que la velocidad a la que se absorba será la misma y por tanto no afectará a la biodisponibilidad.

Pero por el contrario, también sugiere la idea de la existencia de más medicamentos que se comporten de forma similar a la hidrocortisona al formularlo con diversos excipientes, lo cual sí afectaría a la velocidad de disolución y por tanto a la biodisponibilidad.

## CONCLUSIONES

- 1) Las necesidades de la población pediátrica son distintas y especiales respecto al adulto debido a las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas lo cual obliga a la existencia de medicamentos con dosis y formas farmacéuticas adecuadas a todos los grupos de edad por lo que la industria farmacéutica debe invertir en este campo.
- 2) La información obtenida sobre los procedimientos y las materias primas utilizadas para la formulación magistral en los diferentes hospitales pone de manifiesto la necesidad de estandarizar los criterios de formulación en España para limitar las posibles variaciones en función de los principios activos y los excipientes empleados en cada hospital.

- 3) Se han obtenido los perfiles de velocidad de disolución de dos formulaciones de levofloxacino con distintos excipientes a los 3 pHs que representan el tracto digestivo.
- 4) Se han obtenido los perfiles de velocidad de disolución de dos suspensiones de hidrocortisona que contenían diferentes excipientes a los 3 pHs.
- 5) El cálculo del parámetro  $f_2$  indica que no se han demostrado diferencias significativas en los perfiles de disolución de ambas suspensiones de levofloxacino a pesar de que las formulaciones contenían distintos excipientes.
- 6) Las suspensiones de hidrocortisona empleadas en el estudio con distintos excipientes han demostrado diferencias significativas con respecto a la velocidad de disolución.
- 7) Los resultados obtenidos, demuestran que no todos los principios activos se comportan igual cuando se utilizan diferentes excipientes en su formulación incluso aunque formen parte del grupo de excipientes aceptados para pediatría por lo que se deben realizar estudios exhaustivos de cada principio activo.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Cañete-Ramírez C, Cabañas-Poy MJ: Grupo español de farmacia pediátrica. Terapéutica farmacológica en pediatría: aspectos generales. Farmacia pediátrica Hospitalaria.
- 2.- Moreno-Arroyo L. Fármacos y pediatría. 2013.
- 3.- Gallego-Fernández C, Asensi-Diez R, Linares-Alarcón A. Antiinfecciosos en pediatría. Farmacia Pediátrica Hospitalaria.
- 4.- Sánchez-Lerma B, Benito-Reyes A, Ortega-de la cruz C: Grupo español de farmacia pediátrica. Farmacoterapia endocrinológica en pediatría. Farmacia pediátrica hospitalaria.
- 5.- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology-drug disposition, Action and Therapy in Infants and children. NEJM. 2003; 349:1157-67.

- 6.-Avery GB, Randolph JG, Weaver T. Gastric acidity in the first day of day. *Pediatrics* 1966; 37:1005-1007.
- 7.-Nicolas JM, Bouzom F, Hugues C, Ungell AN. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal Wall, its developmental changes and current tools for predictions. *BDD*. 2016.
- 8.- Strolin-Benedetti M, Whomsley R, L-Baltes E. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Ashley Publications Ltd*. 2005; 1(3):447-471.
- 9.-Pereira AC, et al. Magistral drugs in hospitalized newborns and children. *Rev Paul Pediatr*. 2016.
- 10.- Provenza-Bernal N. Caracterización y estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas de administración oral [tesis doctoral]. Barcelona. Universidad de Barcelona, Facultad de farmacia. 2014.
- 11.- Juárez-Olguín H. Uso de fórmulas magistrales en pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2011; 32(3): 175-176.
- 12.- Abdel-Rahman S, Amidon GL, Kaul A, Lukacova V, Vinks AA, Knipp G: BCS Task Force. Summary of the NICHD-BPCA Pediatric Formulation Initiatives Workshop-Pediatric Biopharmaceutics Classification System (PBCS) Working Group.
- 13.-Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Real Farmacopea Española. 5ª edición. Madrid (España): AEMPS; 2015.
- 14.-Committee for medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Investigation of Bioequivalence, London, 20-1-2010.
- 15.-Colón-Useche SG. Caracterización biofarmacéutica de zolpidem, cloperastina y pravastatina [tesis doctoral].Madrid. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia.2014.

