

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA




“Estudio de estabilidad en anaquel en formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol preparadas en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt”

Evelyn Marie Gutiérrez Rico

QUÍMICA FARMACÉUTICA

GUATEMALA, MAYO DE 2012

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



“Estudio de estabilidad en anaquel en formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol preparadas en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt”

INFORME DE TESIS

PRESENTADO POR
Evelyn Marie Gutiérrez Rico

PARA OPTAR AL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA

GUATEMALA, MAYO DE 2012

MIEMBROS DE JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Fausto René Beber García	Vocal IV
Br. Carlos Francisco Porras López	Vocal V

DEDICATORIA

Acto que dedico:

A mis padres:

Blanca Margarita de Gutiérrez y Edwin Gutiérrez Schwartz, con todo mi agradecimiento por el esfuerzo y sacrificio realizado. Mil palabras no alcanzarían para expresar lo que significa el haberme dado la oportunidad de alcanzar esta meta.

A mi hermana:

Ilse Gutiérrez, no sólo una hermana increíble, pero siempre mi mejor amiga, fuente de los mejores consejos e inspiración.

AGRADECIMIENTOS

Es increíble estar en este punto y lograr vivir el momento en el que ni siquiera el lejano horizonte es tan inalcanzable como parece y que, algún día, con perseverancia, paciencia y ánimo, se consigue alcanzar hasta el tiempo. Esta Tesis ha sido el caso. Pero el camino recorrido no se podría haber hecho sin aquellos a los que uno aprecia, admira y quiere. Por eso, estas páginas que hoy escribo, dentro de la facultad que ha sido mi hogar estos últimos años, son para expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que, de una forma u otra, han hecho posible que este trabajo haya llegado a su fin.

Quisiera agradecer, en primer lugar, a mis padres y a mi hermana que sin importar que tan extraños fueron mis sueños, lo imposible de entender y lo innegablemente necia que soy, su apoyo fue incondicional, su amor eterno y sobre todo porque siempre creyeron algo que en muchos momentos resultaba difícil de creer.

Luego quisiera agradecer a William Quiroa por haberme enseñado este camino, ya que sin ti jamás hubiera descubierto la felicidad que representa para mí esta carrera, gracias Williberto por compartir el sueño.

Al laboratorio de fisicoquímica por haberme acogido como si hubiera formado parte de él desde el principio, los cuales siempre tuvieron la solución a mis dudas, y de no ser así veían como me formulaban la respuesta.

A todos los miembros del Departamento de Química Medicinal, en especial a la Licenciada Lillian Raquel Irving Antillón, Licenciada Lucrecia Peralta de Madriz y al Licenciado Frank Lucas por su inmensurable paciencia y apoyo durante el desarrollo de esta tesis.

Al Licenciado André Choco por su valiosa colaboración, orientación y apoyo, tanto en la música como en mi tesis.

A mis queridas Ana Lucia R., Ingrid O. y Marcela F., que han aguantado con paciencia la avalancha de peticiones, quejas y dudas. Por su apoyo constante, por todos los momentos vividos, por los buenos consejos y por toda su ayuda, sin ustedes jamás hubiera pasado de la primera página.

A Pepe, por su apoyo constante, por todos los chistes, por los buenos consejos y por toda su ayuda.

A Edna, Diego, Liz, Melissa, Vanessa, Yairo y Zoraida, por su amistad incondicional que los ha hecho partícipes de todos los éxitos y de todas las derrotas de estos años.

A Drhagna, porque esta aventura, al igual que la nuestra propia, la comenzamos casi a la vez. Gracias por estar siempre.

A dos personas que han sido muy importantes en mi vida y que sé, que estén donde estén, han formado también parte importante de esto, gracias Louise Cooper y Maynard ustedes han sido mi inspiración y mi constante compañía.

A todos, gracias.

Come... Come back... Remember...

"I stand before you in this place and I walk towards you on this way.

The way is long but the way is old and the way is the way of power.

Come back... Remember... Time...

Louise Cooper.

ÍNDICE

	Página
1. RESUMEN	01
2. INTRODUCCIÓN	02
3. ANTECEDENTES	04
4. JUSTIFICACIÓN	23
5. OBJETIVOS	24
6. HIPÓTESIS	25
7. MATERIALES Y MÉTODOS	26
8. RESULTADOS	42
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	54
10. CONCLUSIONES	58
11. RECOMENDACIONES	60
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
13. ANEXOS	65

1. RESUMEN

En este estudio se evaluó la estabilidad en anaquel de las formulaciones magistrales orales preparadas en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt a base de tabletas de etambutol y cápsulas de rifampicina. Se evaluaron propiedades organolépticas, concentración del principio activo en tres tiempos diferentes y se realizó una evaluación microbiológica.

Se trabajó a tres concentraciones diferentes para cada medicamento, utilizando cinco muestras por lote y a tiempos de 0, 15 y 30 días. Se evaluó la concentración de rifampicina en la suspensión por medio de una metodología de instrumentación UV-Visible; y para el etambutol por medio de un análisis volumétrico. Se trabajó hasta un periodo de treinta días que corresponde a la cantidad máxima para la que se dispensan estas suspensiones en dicho hospital. Las concentraciones del estudio se determinaron por medio de los percentiles 25, 50 y 75 calculados con base a las concentraciones con las que se preparan las suspensiones en el hospital.

Se determinó para la rifampicina que a todas las concentraciones estudiadas la concentración de principio activo se mantuvo dentro de los parámetros establecidos por la USP. Y al calcular el tiempo de vida útil por medio de un análisis de regresión lineal, éste fue mayor en todos los casos al tiempo que duró el estudio. Para el etambutol, la concentración menor a 100 mg/mL no resultó estable durante el tiempo que duró el estudio. Referente a materiales de empaque, el envase de vidrio presentó mayor compatibilidad con la rifampicina y el envase de plástico con el etambutol, conservando de mejor manera las características organolépticas y la concentración de dichos principios activos.

En los ensayos microbiológicos se evaluó el recuento aeróbico total, mohos y levaduras, presencia de *E. coli* y *Salmonella typhi*, *S. aureus*, *Pseudomonas aureginosa*. Todas las muestras evaluadas durante el periodo del estudio cumplieron con los parámetros microbiológicos.

2. INTRODUCCION

Los estudios de estabilidad se pueden definir como un conjunto de pruebas y/o ensayos, los cuales permiten pronosticar o establecer la vida útil de los medicamentos en su envase original y en condiciones de almacenamiento especificadas (Comité del Reglamento Técnico Centroamericano, 2005). En la estabilidad de los productos farmacéuticos influyen tanto los componentes activos como los inactivos de la fórmula, los que pueden sufrir diversas alteraciones que se traducen en pérdida notable de la actividad o aumento de la toxicidad. El tiempo y otros factores como temperatura, luz, humedad, pH, factores químicos y microbiológicos entre otros, influyen directamente en la estabilidad (Genaro, 2000).

Las Fórmulas Magistrales son medicamentos destinados a un paciente individualizado, preparadas por un farmacéutico, o bajo su dirección, para complementar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensadas en oficinas de farmacia o servicios farmacéuticos y con la debida información al usuario en los términos previstos (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990). Su prescripción y uso están justificados en diversas situaciones clínicas como por ejemplo, ajustar la dosis, la forma farmacéutica o la vía de administración de un medicamento a las necesidades de un determinado paciente (Atienza y Martínez, 2002).

La rifampicina es un antibiótico de primera elección en el tratamiento de la tuberculosis junto a la isoniazida, la pirazinamida y el etambutol. Se han estudiado ampliamente diversos factores que influyen en el fracaso de estos medicamentos (Sosa, Slegiga y Fernández, 2005). Cualquier factor que contribuya a la presencia de niveles subterapéuticos de medicamentos antiinfecciosos puede crear las condiciones para el desarrollo de resistencia a medicamentos (The Collaborative Care Management Program, 2001). En general, las drogas son menos estables en los medios acuosos que en el estado sólido, como en el caso de formulaciones pediátricas preparadas a partir de comprimidos disueltos en jarabe simple (Genaro, 2000). Las consideraciones anteriores suponen que

debe conocerse la estabilidad de formulaciones galénicas de medicamentos antituberculosos para asegurar que durante el tiempo que se dispensan, en ausencia de especialidades farmacéuticas pediátricas, conserven las concentraciones adecuadas del principio activo para evitar la probabilidad de la aparición de resistencias.

En este trabajo de investigación se evaluó la estabilidad física, química y microbiológica, en anaquel, de formulaciones magistrales orales de etambutol y rifampicina preparadas a partir de comprimidos y que se dispensan en el Hospital Roosevelt.

3. ANTECEDENTES

3.1. Tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa de curso crónico causada por *Mycobacterium tuberculosis* que se caracteriza por la formación de granulomas, es decir masas de tejido de granulación nodular, en los tejidos infectados. Afecta principalmente a los pulmones, aunque en el caso de ser diseminada también puede llegar a afectar bronquios, revestimiento de la cavidad abdominal (peritoneo), revestimiento del cerebro y médula espinal (meninges), revestimiento del corazón (pericardio), ganglios linfáticos, entre otros.

La Tuberculosis cursa con un período prolongado de latencia entre la fase de infección y la de enfermedad, y puede conducir a la muerte si el paciente no recibe el tratamiento adecuado (Kasper et al., 2005; Tierney, Lawrence et al., 2001).

3.1.1. Datos epidemiológicos

Aunque la enfermedad fue descrita desde hace 15.000 o 20.000 años aproximadamente, la aparición del VIH / SIDA, ha condicionado un cambio radical en su epidemiología. Esto ha provocando una creciente preocupación a nivel mundial por su resurgimiento y el incremento de resistencias a los fármacos de primera línea en tratamiento (Kasper et al., 2005).

Los bacilos de la tuberculosis son transmitidos por el esputo, bien en gotitas suspendidas en el aire o por partículas de polvo y rara vez por residuos orgánicos o alimentos. A diferencia de otras enfermedades infecciosas, la tuberculosis no posee un periodo de incubación específico. Un episodio único no confiere inmunidad duradera. Una deficiencia en el sistema inmunológico del portador le da la oportunidad al bacilo, que puede permanecer latente durante un largo período, de multiplicarse y producir los síntomas de la enfermedad.

El bacilo puede permanecer latente en el organismo durante un largo periodo, hasta que se presente una deficiencia del funcionamiento del sistema inmunológico le da la oportunidad de multiplicarse y producir los síntomas de la enfermedad. Aunque una tercera parte de la población mundial es portadora de bacilos tuberculosos, la enfermedad se desarrolla en un porcentaje pequeño de personas (Madigan, Martinko y Parker, 2004; Mims et al., 1999; Murray et al., 1995).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, si el control de la enfermedad no mejora, entre el 2002 y el 2020, alrededor de 1.000 millones de personas en el mundo se infectarán, 150 millones contraerán la enfermedad y 36 millones morirán como consecuencia de la tuberculosis. Anualmente esta enfermedad es responsable de la muerte de 2 millones de personas (incluidas las personas infectadas con el VIH); las regiones más afectadas son el África subsahariana, el sureste de Asia y la Europa del Este (Kasper et al., 2005).

Con una frecuencia cada vez mayor se encuentran cepas de *M. tuberculosis* resistentes a uno o más de los antituberculosos (también llamados antifímicos) de primera línea. Los factores de riesgo para la resistencia a los medicamentos incluyen inmigrantes de diversas partes del mundo con una incidencia alta de tuberculosis resistente a fármacos, el contacto estrecho y prolongado con individuos que tienen tuberculosis resistente a medicamentos, la terapéutica previa realizada sin éxito y la falta de cumplimiento o adherencia de las indicaciones por parte del paciente (Tierney, Lawrence et al., 2001; Hardman y Limbird, 2001).

Guatemala es un país con alta incidencia de Tb, según la OMS en el año 2006, ya que la incidencia aproximada es de 79 nuevos casos por cada 100,000 habitantes con un riesgo de que 34 nuevos casos sean bacilíferos positivos por cada 100,000 habitantes (OMS, 2008).

3.1.2. Tratamiento

Los fármacos antituberculosos más utilizados actualmente son la estreptomina (S), la rifampicina (R), la pirazinamida (P), la isoniazida (I) y el etambutol (E). Todos los anteriores son considerados antituberculosos de primera línea, es decir aquellos más eficaces y que producen menores efectos secundarios (Hardman y Limbird, 2001).

El tratamiento de la tuberculosis (TB) se fundamenta en dos grandes bases bacteriológicas, la asociación de fármacos para evitar la resistencia y la necesidad de tratamientos prolongados para poder eliminar a todos los bacilos en sus diferentes fases de crecimiento metabólico.

Razonamientos microbiológicos efectuados en las décadas de 1950 a 1970 llevaron a la conclusión de que el mejor tratamiento que se puede administrar a un paciente con TB sensible es dos meses utilizando tres medicamentos, isoniazida, rifampicina y pirazinamida luego cuatro meses adicionales utilizando únicamente isoniazida y rifampicina (2IRP/4IR). Aunque, como en extensas zonas del mundo se han utilizado los fármacos indiscriminadamente, a no ser que se demuestre que la resistencia inicial a Isoniazida es menor del 4% (en escasas zonas del mundo), siempre se debe asociar Etambutol durante los 2 primeros meses. Sin embargo, también es probado que si no se realiza una supervisión estricta de la medicación durante todo el tratamiento, se corre un elevado riesgo de selección de resistencia a Rifampicina. Es por ello que, en aquellas zonas donde no se pueda garantizar la supervisión o la toma de los medicamentos en la segunda fase, se debería utilizar Etambutol en lugar de Rifampicina en esta segunda fase, teniendo entonces que prolongar el tratamiento hasta los 8 meses. Estos inconvenientes con Rifampicina (R) se obvian claramente si se utilizan preparados de varios fármacos (sobre todo Isoniazida + Rifampicina (I+R) e Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida (I+R+Z) en dosis fijas en la misma pastilla, que siempre deben ser recomendados. Por lo tanto, el esquema de tratamiento a recomendar en todos los enfermos iniciales debería ser dos meses utilizando tres medicamentos, Isoniazida, Rifampicina y Pirazinamida luego cuatro meses adicionales utilizando únicamente

Isoniazida y Rifampicina (2IRPE/4IR) o como alternativa dos meses utilizando Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol luego seis meses adicionales utilizando únicamente isoniazida y Etambutol 2IRPE/6IE (Caminero, 2003).

Aunque todos los fármacos de primera línea son bien tolerados y tienen pocos efectos secundarios, éstos deben ser conocidos. Debe también conocerse cómo actuar ante la presentación de estos efectos secundarios, así como las interacciones medicamentosas y alimenticias de estos fármacos y la forma de proceder cuando el enfermo padece situaciones especiales como insuficiencia renal, insuficiencia hepática severa, embarazo, etc. Todos estos aspectos del tratamiento, detalladamente analizados en este capítulo, deben siempre ser manejados por médicos especialistas expertos en el tema. Los enfermos con TB sólo deben ingresarse en hospitales por criterios de gravedad y, ocasionalmente, para facilitar la adherencia, pero nunca por el hecho de padecer una TB (Caminero, 2003).

Cuadro I. Tratamiento recomendado para las personas no tratadas anteriormente.

ORDEN DE PRIORIDAD	FASE INICIAL	FASE DE CONTINUACIÓN
Tratamiento preferido	INH, RIF, PZA, EMB ^{1,2} diariamente durante 2 meses	INH, RIF diariamente durante 4 meses
	INH, RIF, PZA, EMB ^{1,2} 3 veces/semana durante 2 meses	INH, RIF 3 veces/semana durante 4 meses
Tratamiento optativo	INH, RIF, PZA, EMB ² diariamente durante 2 meses	INH, EMB diariamente durante 6 meses ³

INH = isoniazida; RIF = rifampicina; PZA = pirazinamida; EMB = etambutol

Fuente: Coalición Antituberculosa para la Asistencia Técnica (2006), página 32.

Cuadro II. Dosis de los antituberculosos de primera línea.

MEDICAMENTO	Dosis recomendada en función del peso corporal, en mg/kg (límites de dosificación)	
	DIARIAMENTE	TRES VECES POR SEMANA
isoniazida	5 (4–6), máximo diario de 300	10
rifampicina	10 (8–12), máximo diario de 600	10 (8–12), máximo diario de 600
pirazinamida	25 (20–30)	35 (30–40)
etambutol	en niños, 20 (15–25)* en adultos, 15 (15–20)	30 (25–35)
estreptomina	15 (12–18)	15 (12–18)

Fuente: Coalición Antituberculosa para la Asistencia Técnica (2006), página 32.

3.1.3. Resistencia

La resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* es producida por mutaciones cromosómicas aleatorias. Usualmente, los sitios de resistencia para fármacos individuales no están entrelazados por lo que la probabilidad de que se presenten espontáneamente cepas mutantes con resistencia a más de un fármaco es baja. Por tal motivo, los bacilos resistentes a un producto determinado pueden ser eliminados si se emplean 2 o más fármacos, pues es factible que al menos sea susceptible a uno de ellos. Además, se sabe que la incidencia de mutantes dentro de una población bacilar varía para los diferentes fármacos (Lado et al., 2004).

La aparición de resistencias por parte del *Mycobacterium tuberculosis* a los agentes antituberculosos no constituye un evento excepcional, ya que se trata de un hecho conocido desde poco después de la aparición de los primeros antituberculosos (Lado et al., 2004).

Evitar la selección de resistencias debe ser la primera y más importante premisa del tratamiento de la TB. Se define como tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) a aquella situación en la que existen cepas con resistencia a isoniazida y

rifampicina, aunque haya o no resistencia otros fármacos (Caminero, 2003; Lado et al., 2004).

Un enfermo con TB multidrogo-resistente (MDR) es mucho más difícil y costoso de curar, por lo que todos los esfuerzos deben ir dirigidos a evitar su aparición, instaurando una serie de medidas básicas. Estas medidas se pueden resumir en:

- a. Implantar un buen PNT que abarque a todo el país.
- b. Utilizar tratamientos estandarizados de corta duración para todos los enfermos iniciales.
- c. Recomendar tratamientos directamente supervisados para todos los enfermos.
- d. Utilizar los fármacos antituberculosos asociados en la misma tableta.
- e. Reducir al mínimo la influencia del sector privado en el tratamiento de la TB.
- f. Conseguir que el tratamiento sea completamente gratuito para el enfermo (Lado et al., 2004).

Cuadro III. Tratamiento de la tuberculosis resistente

<i>Resistencia</i>	<i>Fase inicial 3 - 4 meses</i>	<i>Fase continuación (después de negativización cultivo) 18 -24 meses</i>
I + R (S)	AMG*+Z+E+Eti+FQ	E+ Eti + FQ
I + R +E (S)	AMG*+Z+FQ+Eti+Cs/PAS	Eti + FQ+Cs/PAS
I + R + Z (S)	AMG*+E+FQ+Eti+Cs/PAS	Eti+ FQ+E/Cs/PAS
I + R + E + Z (S)	AMG*+FQ+Eti+Cs+PAS**	Eti + FQ+Cs/PAS

I: isoniazida, R: rifampicina, Z: pirazinamida, E: etambutol, S: estreptomina, AMG: aminoglucósido (kanamicina, amikacina), FQ: fluorquinolona (ciprofloxacino, levofloxacino), Eti: etionamida (sustituir por protionamida en España), PAS: Ac. paraaminosalicílico, Cs: cicloserina.
*Si resistencia a aminoglucósidos sustituir por capreomicina.
**Si intolerancia a alguno se podría sustituir por dofazimina, amoxicilina-ác.davulánico, linezolid.

Fuente: Lado et al., 2004, página 51.

Es necesario saber diferenciar claramente el concepto de resistencia inicial o primaria del de adquirida o secundaria. La primaria se define como aquella en la que se presentan cepas aisladas en pacientes que nunca antes han recibido tratamiento

antituberculoso. Secundaria es la consecutiva a una quimioterapia incorrecta provocada por la utilización de un esquema terapéutico inicial erróneo, una indicación inadecuada de tratamiento de infección tuberculosa (quimioprofilaxis) al no descartar enfermedad activa, o un incumplimiento del tratamiento. La realidad es que el uso indiscriminado de los mismos ha ocasionado que existan extensas zonas del mundo donde ya un elevado porcentaje de los casos son portadores de TB-MDR. Sin embargo, *M. tuberculosis* sólo adquiere resistencias por mutación y, además, la mutación que más frecuentemente expresa fenotípicamente la resistencia a H va ligada a un gen (*katG*) que también codifica actividades enzimáticas (catalasa y peroxidasa) básicas para la supervivencia y virulencia del bacilo. Es por ello que, probablemente, la transmisión de cepas MDR a la comunidad sólo va a tener importancia clínica en el futuro en los enfermos gravemente inmunodeprimidos, sobre todo infectados por VIH. Por el contrario, en los pacientes inmunocompetentes sólo seguirán produciéndose casos aislados, probablemente ligados a otras alteraciones genómicas que también condicionan resistencia a H, tal como ocurría en las décadas pasadas con los contactos de los casos crónicos de TB (Caminero, 2003; Lado et al., 2004).

3.2. Formulación magistral

Según el Real Decreto 175/2001, emitido por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España, una fórmula magistral es aquel “medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico o bajo su dirección, para cumplimentar 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, y con la debida información al usuario” (Fernández et al., 2010).

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 (Fernández et al., 2010).

Las preparaciones deben permitir flexibilidad en las dosis y facilidad de administración, siempre dentro de límites de estabilidad documentados tanto desde el punto de vista químico como microbiológico en relación con su esterilidad. Se trata de evitar concentraciones indeseables sobre todo en fármacos que tienen un margen terapéutico reducido (Méndez et al., 2006).

3.2.1. Inconvenientes relacionados con la formulación magistral

La elaboración de formulaciones magistrales a partir de especialidades farmacéuticas o principios activos puros puede presentar los siguientes inconvenientes:

- a. Puede conducir a errores fatales en las medidas y concentraciones de los fármacos. De hecho existe toda una historia de intoxicaciones producidas por este tipo de errores.
- b. Cualquier modificación o reformulación de una presentación original nos lleva a cuestionarnos la estabilidad de nuestra preparación así como la efectividad y seguridad del fármaco administrado. Sin embargo, en la práctica se preparan formulaciones extemporáneas de diferentes concentraciones a partir de especialidades farmacéuticas.
- c. Otro inconveniente de estas preparaciones son los potenciales efectos adversos de los excipientes que contienen que no siempre son inocuos

sino que además pueden modificar la biodisponibilidad y bioequivalencia de las distintas especialidades (Méndez et al., 2006).

3.2.2. Formulación magistral oral

El diseño de formulaciones orales acuosas de medicamentos destinados a pacientes pediátricos (prematuros, neonatos y lactantes), acompañadas de una adecuada información en el momento de su dispensación, facilita significativamente su administración y aumenta la seguridad en los pacientes a que van destinadas (Méndez et al., 2006).

La forma farmacéutica (fórmula) ideal o al menos la más conveniente, para la población pediátrica, asumiendo que el vehículo acuoso es el vehículo de elección para una administración oral en esos pacientes, es aquella fácilmente preparada en la concentración y en el volumen adecuados para ser administrada con exactitud y, documentada con los debidos datos de estabilidad. Muchos autores añaden que a estas características se debe de añadir la de “buen sabor”. Sin embargo, parece que la adición de excipientes que mejoren el sabor más que aportar un beneficio puede representar un problema para los pacientes prematuros, recién nacidos y niños pequeños dado las posibles reacciones adversas que pueden producir dichos productos muchas de las cuales se desconocen por no estar descritas (Méndez et al., 2006).

La formulación pediátrica en un servicio hospitalario permite la administración adecuada y sencilla de medicamentos sólo disponibles en tabletas, comprimidos o cápsulas cuya dosificación está basada en adultos, los cuales son difíciles de tragar por los niños o intolerantes debido a su mal sabor o potencial emético. Por otro lado, las dosis, readecuadas a niños, se pueden manejar con mayor exactitud utilizando formulaciones pediátricas (Del Arco, 2001).

Como se mencionó en el párrafo anterior se recurrirá a formas farmacéuticas sólidas cuando el principio activo no esté disponible en forma líquida. En algunos

casos, la manipulación puede modificar sus características farmacocinéticas (biodisponibilidad, potenciación de efectos secundarios, toxicidad, ausencia de efectos terapéuticos), lo que condiciona o limita su uso (Gómez y Pinillos, 2008).

Por todo lo anterior deben seguirse ciertas recomendaciones en caso de utilización de formas farmacéuticas sólidas para la preparación de formulaciones magistrales orales:

- a. **Comprimidos normales (de liberación inmediata):** Se deben triturar hasta polvo fino.
- b. **Comprimidos con cubierta pelicular (para enmascarar sabor):** Son de liberación inmediata. Se deben triturar hasta polvo fino.
- c. **Comprimidos de liberación retardada:** No deben triturarse pues la trituración produce pérdida de características de liberación y riesgo de toxicidad e inadecuado mantenimiento de los niveles de fármaco a lo largo del intervalo terapéutico.
- d. **Comprimidos con cubierta entérica:** No deben triturarse pues la pérdida de la cubierta puede provocar la inactivación del principio activo o favorecer la irritación de la mucosa gástrica.
- e. **Comprimidos efervescentes:** Deben disolverse en agua antes de administrar (administrar al terminar la efervescencia).
- f. **Comprimidos sublinguales:** Su uso en formulaciones magistrales orales no es recomendable.
- g. **Cápsulas de gelatina dura (contenido en polvo):** Abrir la cápsula disolver su contenido en agua y administrar. En caso de inestabilidad y principios activos muy irritantes no es adecuado.
- h. **Cápsulas de gelatina dura (contenido de microgránulos de liberación retardada o con cubierta entérica):** Las cápsulas pueden abrirse, pero los microgránulos no deben triturarse porque perderían sus características.
- i. **Cápsulas de gelatina blanda (contenido líquido):** Si el principio es estable y no irritante, puede optarse por extraer el contenido con una jeringa, pero no se

recomienda pues la dosificación puede ser incompleta (Gómez y Pinillos, 2008; Martínez y Puigventos, 2003).

3.2.3. Uso racional de las formulaciones magistrales

La responsabilidad sobre la prescripción y el uso racional de estos medicamentos queda depositada en los profesionales sanitarios implicados en su utilización.

A la hora de prescribir y dispensar fórmulas magistrales es especialmente importante ajustarse a unos criterios de uso racional:

- a. Utilizarlas para cubrir vacíos terapéuticos o adaptar los medicamentos a pacientes concretos.
- b. No prescribir principios activos que han sido retirados del mercado por su mala relación beneficio/riesgo, ni otros en los que esta relación sea desfavorable.
- c. No asociar más de dos principios activos, salvo en aquellos casos en los que esa asociación este claramente indicada.
- d. No prescribir más cantidad de la necesaria.
- e. Es recomendable no usar como excipiente especialidades farmacéuticas ni cosméticos.
- f. Considerar siempre las posibles incompatibilidades.
- g. Preparar / Elegir la forma farmacéutica y el excipiente más adecuado.
- h. Facilitar siempre al paciente las instrucciones de uso (Del Arco, 2001).

3.2.4. Estabilidad de las formulaciones magistrales orales

Es importante tomar en cuenta para una correcta formulación la estabilidad de los componentes activos e inactivos y la prevención de contaminación microbiana. La estabilidad del componente activo en el producto final es un factor de gran importancia para el formulador, en general, las drogas son menos estables en medios acuosos (o

líquidos en general) que en el estado sólido; por lo tanto, es fundamental estabilizar y preservar en particular las soluciones, las suspensiones y las emulsiones que contengan agua. En estos productos pueden producirse ciertas reacciones químicas simples, como la interacción entre los componentes, la interacción entre el envase y el producto, que puede alterar el pH del producto y, en caso de componentes sensibles al pH provocar la formación ulterior de precipitados o de una reacción directa con agua.

Es importante para las formulaciones líquidas determinar recuentos de microorganismos y la presencia de indicadores específicos de contaminación bacteriana como los es la ausencia de *E. coli*, para suspensiones y soluciones orales (Genaro, 2000).

3.3. Estudios de Estabilidad

Estabilidad o durabilidad de medicamentos implica la constancia en el contenido de principio activo y la ausencia de cambios en la presentación de las formas farmacéuticas, durante su almacenamiento y transporte, en un empaque y condiciones de almacenamiento determinadas, así como durante un periodo de tiempo establecido (Genaro, 2000).

El concepto de estabilidad de medicamentos puede entenderse como el tiempo en el cual el contenido declarado para una forma farmacéutica, disminuye en un 10 %, considerando este porcentaje en base al principio activo más lábil o sensible a la degradación. El tiempo de estabilidad regularmente se estima en 3 años. La fecha de caducidad, corresponde al tiempo en que el medicamento aún conserva sin alteración el 90 % del principio activo (Genaro, 2000; Yoshioka y Stella, 2002).

Muchos factores afectan la estabilidad de un producto farmacéutico, la estabilidad de los principios activos, la interacción potencial entre principios activos y excipientes, el proceso de fabricación, la forma farmacéutica, el sistema de envase revestimiento cierre y las condiciones ambientales halladas durante el transporte,

almacenamiento, manipulación y tiempo transcurrido entre la fabricación y el uso (Genaro, 2000; Yoshioka y Stella, 2002).

El conocimiento de la estabilidad física de una formula es muy importante por tres razones principales. Primero, un producto farmacéutico puede parecer fresco, elegante y profesional mientras se mantenga en el estante. Cualquier cambio en el aspecto físico como desaparición de color u turbidez en puede hacer que el paciente o el consumidor pierdan confianza en el producto. Segundo, como algunos medicamentos se venden en envases de dosis múltiples, debe asegurarse la uniformidad del contenido de dosis del ingrediente activo con el tiempo. Una solución turbia o una emulsión rota pueden conducir a un patrón no uniforme de dosificación. Tercero, el principio activo debe estar disponible para paciente durante toda la vida de almacenamiento esperada de la preparación. Una ruptura en el sistema físico puede llevar a la no disponibilidad del medicamento para el paciente. En el caso de los aerosoles pulmonares con inhalador de dosis medidas, la agregación de partículas puede producir un depósito pulmonar insuficiente de la medicación. Las causas químicas de deterioro de las drogas han sido clasificadas en incompatibilidad, oxidación, reducción, hidrólisis, racemización y otras; demás descarboxilación, deterioro del peróxido de hidrógeno y los hipocloritos y la formación de precipitados (Genaro, 2000).

3.3.1. Fecha de caducidad

Es la fecha colocada en la caja o en la etiqueta de un medicamento y que identifica el tiempo en el que el preparado habrá de mantenerse estable, si se lo almacena bajo las condiciones recomendadas, luego de la cual no debe ser utilizado. La fecha de vencimiento es una aplicación e interpretación directa de los conocimientos obtenidos a partir de estudios de estabilidad (Genaro, 2000).

3.3.2. Estudios de estabilidad a largo plazo

Los estudios de estabilidad a largo plazo son aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de vencimiento bajo condiciones normales o definidas de almacenamiento (Comité del Reglamento Técnico Centroamericano, 2005).

Según el Reglamento Técnico Centroamericano, las condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo son las siguientes: Se efectúan en tres lotes pilotos o en tres lotes de producción en condiciones naturales o normales controladas de almacenamiento por un período mínimo, igual al período de caducidad tentativo. Para confirmar el período de caducidad de un medicamento deberá analizarse de acuerdo al siguiente cuadro (Se aceptarán otras frecuencias de análisis siempre y cuando se demuestre el período de validez propuesto para el producto):

Cuadro IV. Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo.

PERIODO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
Primer año	Inicial, 3,6,9,12 meses
Segundo año	18-24 meses
Tercer año	Cada 12 meses hasta un máximo de cinco años.

Fuente: Comité del Reglamento Técnico Centroamericano (2005), página 5.

Cuadro V. Condiciones del estudio para medicamentos que requieren refrigeración.

CONDICIONES DE ESTUDIO PARA MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
5° C ± 3° C	Tiempo no menor de 12 meses

Fuente: Comité del Reglamento Técnico Centroamericano (2005), página 5.

En ese caso de las soluciones y suspensiones deberán realizarse las siguientes pruebas: concentración de principio activo, características organolépticas, pH, límites microbianos y cuando proceda: suspendibilidad (en suspensiones), pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada. Todos los estudios deben de llevarse a cabo en muestras en contacto con la tapa para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto (Yoshioka y Stella, 2002).

3.4. Estudios realizados

3.4.1. Estudios realizados en el extranjero

La formulación extemporánea de isoniazida 10 mg/ml en forma de suspensión oral fue descrita por Nahata y Hipple en 1992. Diez tabletas de isoniazida de 100 mg fueron maceradas y se mezclaron completamente con 10 mL de agua purificada. La suspensión fue llevada a un volumen de 100 ml con sorbitol al 70%. El autor declaró que se calculó un período de estabilidad de 21 días en refrigeración, aunque no se realizaron pruebas químicas de estabilidad.

Allen And Erickson evaluaron en 1988, la estabilidad de tres suspensiones orales de pirazinamida 10 mg/mL, cada una realizada de manera extemporánea a partir de tabletas. 10 mL de vehículo prueba se agregaron al polvo triturado, formando una pasta uniforme. Las muestras se almacenaron en frascos de polietileno color ámbar utilizadas para prescripciones con un volumen de 120 mL y almacenados en ausencia de luz a una temperatura de 5° C y 25°C. El análisis indicador de estabilidad realizado por medio de HPLC encontró menos de 3% de pérdida de pirazinamida en todas las muestras almacenadas en cualquiera de las dos temperaturas luego de 60 días de su preparación (Allen y Erickson, 1988).

La estabilidad de la rifampicina como suspensión al 1% (peso/vol) en cinco jarabes fue evaluada por Krukenberg *et al* en 1986. Se llevo a cabo de acuerdo al

procedimiento de composición citada en el prospecto de Rifadin. En resumen, el contenido de cuatro cápsulas de 300 mg de rifampicina fueron maceradas suavemente y después colocadas en un frasco de 120 ml, de vidrio ámbar con cierre de seguridad resistente a niños. La botella fue agitada tras la adición de 20 ml de jarabe y de nuevo tras la adición de 100 ml de jarabe. Cinco jarabes se utilizaron para preparar las suspensiones. Las suspensiones contenían una concentración teórica de 10 mg/ml de rifampicina. Las muestras fueron almacenadas a 25 grados centígrados y 4 grados centígrados durante seis semanas. El contenido de rifampicina se evaluó mediante un ensayo de estabilidad por medio de HPLC y un ensayo microbiológico. Todas las suspensiones mostraron una estabilidad similar con poca o nada de pérdida en el contenido de rifampicina, sin importar la temperatura de almacenamiento, luego de seis semanas de almacenamiento. Además, el ensayo microbiológico no mostró pérdida de potencia en la inhibición de los microorganismos (Krukenberg et al., 1986).

Allen (1989) describe suspensiones al 1% de rifampicina preparadas a partir de los contenidos de cápsulas de 300 mg en tres jarabes. Describe un periodo de expiración de cuatro semanas, luego de la preparación cuando se almacena bajo refrigeración. Allen también sugirió que el contenido de la cápsula puede ser combinado con jalea o papilla de manzana como alternativa a la suspensión cuando los pacientes son incapaces de tomar las cápsulas.

Allen y Erickson evaluaron, en 1988, la estabilidad de tres suspensiones orales de rifampicina 25 mg/ml elaboradas a partir del contenido de cápsulas. Cerca de 20 mL del vehículo de prueba se añadieron al polvo y se mezcló para obtener una pasta uniforme. Se añadió vehículo adicional geoméricamente y se llevó a un volumen final de 120 ml, mezclando a fondo después de cada adición. El proceso fue repetido para cada uno de los tres vehículos de las suspensiones del ensayo. Las muestras de cada suspensión terminada fueron envasadas en botellas de plástico polietileno de tereftalato color ámbar de 120 ml y se almacenaron a 5 grados centígrados y 25 grados centígrados en la oscuridad. No hubo cambios visuales o cambios en el olor detectados durante el estudio. La estabilidad que indica el análisis por HPLC encontró 10% o menos de

pérdida de rifampicina en suspensiones almacenadas a cualquiera de las dos temperaturas después de 28 días de almacenamiento (Allen, 1989; Nahata, Morosco y Hipple, 1994).

Martínez y colaboradores realizaron un estudio de estabilidad de las tabletas de rifampicina 300 mg. Se utilizó para la cuantificación del principio activo un método analítico desarrollado y validado por cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa y detección ultravioleta. El estudio de estabilidad de las tabletas se efectuó mediante los métodos de vida útil y acelerado en condiciones isotérmicas; no se obtuvo una variación notable de la concentración en el tiempo de estudio y se demostró así la estabilidad química y térmica del principio activo, por lo que se proponen 2 años como fecha de vencimiento. La humedad relativa de 75, 84 y 92 % tuvo influencia en la estabilidad de la formulación en el período analizado (Martínez, Castro y Torres, 2001).

3.4.2. Estudios realizados en Guatemala

En Guatemala se dispone de información referente a estudios de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo, efectuados a diferentes productos farmacéuticos y formas farmacéuticas diversas, en esta sección se mencionarán aquellos relacionados con formas farmacéuticas líquidas de administración oral.

En el 2009 se evaluó la estabilidad del jarabe de sulfato de zinc, formulado en el laboratorio de producción del Hospital General San Juan de Dios. Se valoraron las características fisicoquímicas y microbiológicas de treinta y cuatro muestras de jarabe de sulfato de zinc, en diferentes concentraciones (10mg/35mL, 50mg/35mL y 75mg/35mL), las que constituyen mayor demanda por el área de pediatría. El jarabe resultó estable en su forma fisicoquímica durante diez días a partir de su fecha de producción, no así en la microbiológica; debiendo aplicar adecuadamente las Buenas Prácticas de Manufactura para evitar la presencia de mohos y levaduras, y así garantizar un producto de calidad y que cumpla con su función terapéutica (Rodas, 2009).

González realizó, en 2006, una evaluación de dos concentraciones de ambroxol en jarabe (30mg/15mL y 15mg/15mL) de una determinada casa farmacéutica, las cuales se sometieron a un análisis comparativo de estabilidad, tanto a corto como a largo plazo. Se concluyó que el efecto de la estabilidad a corto plazo es el mismo que el de la estabilidad a largo plazo, por lo que la estabilidad acelerada es un método confiable para predecir el tiempo de vida útil de dichos jarabes.

Tello en 1996 realizó el estudio llamado “Estabilidad acelerada de doxiciclina suspensión para reconstituir por HPLC”, se utilizaron un total de 70 muestras mantenidas a temperatura de 37 y 45 °C durante un periodo de 3 meses; se cuantificó el principio activo en el HPLC y se determinó que la cinética de la reacción sigue el orden uno. Concluyendo que el tiempo de vida útil de la dicloxacilina sódica monohidrato en suspensión es mayor de 2 años, atribuyendo por medio del gráfico probabilístico una fecha de expiración de 52 meses.

Calderón (1994) realizó un estudio titulado “Evaluación de la estabilidad fisicoquímica del sulfato ferroso en jarabes que manufactura la industria farmacéutica nacional” se trabajó con envejecimiento acelerado y natural. La cinética de la reacción corresponde a orden cero y las muestras tienen un tiempo de vida útil de tres años a una temperatura de envejecimiento de 25°C, dato que coincide con los resultados obtenidos en el estudio por envejecimiento natural. Concluye que las muestras analizadas cumplen con la fecha de expira indicada en la etiqueta, manteniéndose la concentración de sulfato ferroso dentro de los límites que establece la farmacopea.

Sapón en el año 1992, en un estudio llamado “Estudio de estabilidad acelerada en 4 formulaciones de elixir de acetaminofén”, trabajó con las muestras a cuatro temperaturas: 37, 45, 60 y 80 °C, así como temperatura ambiente. Concluyó que la variación de excipientes utilizados en la formulación no interfiere significativamente en la estabilidad del elixir de acetaminofén.

No se encontró referencias sobre algún estudio de estabilidad en formulaciones orales de etambutol (Trissel, 2000).

2.4.3. Preparación de formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt¹

En el Hospital Roosevelt se preparan formulaciones magistrales orales que consisten en la mezcla de la cantidad completa de comprimidos y tabletas necesarias en un volumen determinado (adecuado para la disolución) de jarabe simple (constituido de glucosa al 88 % en agua desmineralizada y preservativos: benzoato de sodio y ácido ascórbico) como vehículo; y de un 5-10% de glicerina o propilenglicol como agente suspensor-humectante (ver anexo 10.2).

Las dosis individuales, en mg, asignadas a cada paciente de rifampicina se disuelven en un volumen de 2 a 5 cc; mientras que en el caso del etambutol, las dosis pueden disolverse en un volumen de 2 a 6 cc.

Estas formulaciones magistrales se administran a pacientes en volúmenes que serán utilizados por los pacientes hospitalizados por un periodo no mayor de dos semanas. No hay ningún estudio que garantice la estabilidad de estos productos.

¹ Información proporcionada por el Lic. André Chocó, Supervisor de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt quien desde 2004 ha recopilado basta información sobre formulación magistral tanto en su trabajo práctico como en sus lecturas científicas.

4. JUSTIFICACIÓN

Actualmente en el Hospital Roosevelt, como en todas las unidades ejecutoras del Programa Nacional de Tuberculosis, no se cuenta con especialidades farmacéuticas tipo suspensión de los medicamentos antituberculosos, por lo que en el caso de necesitarse hacer una readecuación de dosis por tratarse de pacientes pediátricos o pacientes con insuficiencia renal o hepática, o pacientes que tienen problemas para ingerir sólidos; se deben preparar formulaciones magistrales, a base de tabletas. En el caso del etambutol y la rifampicina no se cuenta con suficiente información sobre la estabilidad y la formulación de estos productos en suspensión, y además, por usarse para su elaboración tabletas, las cuales poseen diversos excipientes, se desconocen los efectos de estos últimos sobre la estabilidad de la suspensión (Atienza y Martínez, 2002; Sosa, Slegia y Fernández, 2005; The Collaborative Care Management Program, 2001).

Por todo lo anterior, en el presente trabajo de tesis, fue significativo evaluar la estabilidad en anaquel para determinar el tiempo de vida útil de las formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol que se preparan en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt, tomando en cuenta que el tiempo dispensan estos tratamientos no excede de 30 días.

5. OBJETIVOS

5.1.1. Objetivo General

Determinar la estabilidad física, química, y microbiológica de formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol preparadas a partir de comprimidos en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt de Guatemala.

5.1.2. Objetivos Específicos

- a. Realizar un estudio de estabilidad de soluciones a base jarabe simple y propilenglicol en envases de vidrio y plástico a una temperatura ambiente, para determinar si las formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol, preparadas a partir de comprimidos en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt, mantienen una concentración no menor del 90% del principio activo durante un periodo no mayor de 30 días.
- b. Determinar la estabilidad de la concentración de las formulaciones de rifampicina y etambutol por medio de una valoración en tres diferentes tiempos, 0 días, 15 días y 30 días.
- c. Determinar la calidad microbiológica de las formulaciones de rifampicina y etambutol durante un periodo no mayor de 30 días.
- d. Evaluar las propiedades físicas y organolépticas de las formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol durante un periodo no mayor de 30 días.
- e. Evaluar la estabilidad fisicoquímica de las formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol en recipientes de vidrio y de plástico.

6. HIPÓTESIS

Las formulaciones magistrales orales preparadas a base de comprimidos de rifampicina y etambutol en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt de Guatemala, conservan sus condiciones de identidad, concentración, propiedades físicas y calidad microbiológica durante un tiempo no menor de 30 días.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Universo y muestra del estudio

7.1.1. Universo de trabajo

Formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol preparadas en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt.

7.1.2. Muestra

Muestras de formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol preparadas en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt a una concentración correspondiente a los percentiles 25, 50 y 75:

Tipo de muestra	Cantidad de muestras	
De cada medicamento se analizan tres concentraciones	2*3	6
De cada concentración se analizan cinco muestras	6*5	30
Se estudian dos tipos de envases	30*2	60
Además se usa una muestra de cada concentración y una muestra de la solución madre para el análisis microbiológico por cada medicamento	3+1	4
	4*2	8
Total de muestras	60+8	68

Las especificaciones para cada tipo de envase utilizado se detallan en el anexo 10.4.

Cada medición se hizo en tres tiempos diferentes, teniéndose, por lo tanto 68 muestras por cada tiempo, y al final del estudio 204 muestras analizadas.

7.2. Recursos

7.2.1. Humanos

- **Autora:** Br. Evelyn Marie Gutiérrez Rico
- **Asesor:** Lic. André Chocó
- **Revisora:** Licda. Lillian Irving Antillón
- **Diseño experimental:** Lic. André Chocó

7.2.2. Institucionales

- Centro de Documentación de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia – CEDOBF-, USAC.
- Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia –CEGIMED-, USAC.
- Unidad de Informática y Biometría, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.
- Departamento de Química Medicinal de la Universidad de San Carlos de Guatemala (Laboratorio de Química Medicinal)
- Bibliotecas virtuales de acceso vía Internet.
- Laboratorios Merck
- Departamento de Farmacia Interna, Hospital Roosevelt
- Laboratorio de Análisis Fisicoquímicos y Microbiológicos (LAFYM)

7.2.3. Equipo

- Balanza analítica (marca: Ohaus, modelo: gt 210g.)
- Potenciómetro (modelo: HACH Sension 3)
- Espectrofotómetro UV-1700 (marca: Pharmaspec, Shimadzu)
- Agitador magnético
- Soporte universal

- Pinza
- Mortero y pistilo
- Papel filtro Whatman
- Refrigerador
- Computadora personal
- Escáner
- Impresora
- Gradilla para tubos de ensayo

7.2.4. Cristalería

- Beakers
- Agitadores de vidrio
- Erlenmeyer
- Probetas
- Pipetas volumétrica
- Bureta
- Picnómetro
- Tubos de ensayo
- Piseta

7.2.5. Materiales

- Asas
- Cajas de Petri de plástico desechables
- Hisopos estériles
- Cinta adhesiva
- Marcador indeleble
- Guantes
- Papelería y útiles de oficina
- Alcohol etílico al 70%

- Frascos de plástico HDPE blanco opaco tapadera celeste de 30ml
- Frascos de vidrio T3 (Tipo III.- Calizo) 30 mL
- Papel absorbente
- Algodón

7.2.6. Reactivos

- Metanol R
- Amortiguador de fosfato (pH 7,4) SR
- Ácido acético glacial
- Acetato de mercurio TS
- Ácido perclórico (0.1 N) VS
- Cristal Violeta TS
- Sulfato de Cobre TS
- Hidróxido de Sodio TS

7.2.7. Instrumentos

- Boleta de recolección de datos (anexo 10.1).

7.3. Métodos

7.3.1. Determinación de los percentiles 25, 50 y 75 de las concentraciones

Se calcularon los percentiles 25, 50 y 75 de las concentraciones con base a un registro del Departamento de Farmacia Interna sobre las concentraciones a las que fueron preparadas las formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol de enero a diciembre de 2010 (ver anexo 10.3). Estas concentraciones correspondieron a las concentraciones de trabajo de cada uno de los medicamentos.

7.3.2. Preparación de muestras

Se preparó una solución madre de las muestras como en el anexo 10.2, tomando en cuenta preparar un 20% más del volumen total que exigen las 102 muestras de cada medicamento a analizar. La concentración de la solución madre será mayor a la del percentil 75 de cada medicamento.

Todos los análisis se realizaron con las muestras a una temperatura de 5°C (The United States Pharmacopoeia, 2007). Dichas muestras se envasaron en dos tipos distintos de frascos (vidrio y plástico), las especificaciones para cada tipo de envase se detallan en el anexo 10.4.

La preparación de muestras y ejecución de análisis se realizaron por la misma persona para disminuir margen de error; estas se llevaron a cabo en el Laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

7.3.3. Características organolépticas

Se observó para cada muestra, excepto solución madre, color, olor, sabor, y se anotaron los resultados en una boleta (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002).

7.3.4. Suspendibilidad

En un erlenmeyer conteniendo 50 cc de muestra a diferentes concentraciones se dejó reposar por 10 a 20 minutos, luego se agitó y se revisó si la formulación se resuspende tomando una apariencia homogénea (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002).

7.3.5. pH

Uso del potenciómetro para medir pH: (Modelo: HACH Sension 3)

- a. Presionar el botón para calibrar.
- b. Sacar el electrodo de la solución, y lavarlo con agua destilada,
- c. Secarlo con una hoja de papel mayordomo.
- d. Sumergir el electrodo en la solución estándar de pH 4, y presionar el botón para estándar 1. Sacar el electrodo, lavarlo y secarlo.
- e. Sumergir el electrodo en la solución estándar de pH 7, y presionar el botón para estándar 2. Sacar el electrodo, lavarlo y secarlo.
- f. Sumergir el electrodo en la solución estándar de pH 10, y presionar el botón para estándar 3. Sacar el electrodo, lavarlo y secarlo.
- g. Presionar el botón para obtener la curva de calibración, y anotar en el libro de registros, el número debe ser lo más cercano a 1, mayor a 0.9000.
- h. Sumergir el electrodo en la muestra, se obtendrá el dato de pH.
- i. La muestra se debe encontrar a temperatura ambiente, ya que las altas, o bajas temperaturas, afectaran los resultados.
- j. Al terminar de utilizar el potenciómetro, lavar bien el electrodo con agua destilada, secarlo y colocarlo dentro de la solución saturada de KCl.

7.3.6. Uso del picnómetro para calcular gravedad específica:

- a. Limpiar y secar perfectamente el picnómetro.
- b. La primera medición corresponde al picnómetro limpio y seco, la cual se nombra
- c. Seguidamente llenar el picnómetro de agua y pesarlo, a esta medida se nombra M2.
- d. Por último pesar el picnómetro con el líquido problema dentro de él, que se nombra M3.

- e. A través de la siguiente ecuación se calcula la densidad del líquido problema. $\rho = (M3 - M1)/(M2 - M1)$ (The United States Pharmacopoeia, 2007).

7.3.7. Identificación del principio activo

a. Rifampicina

Se disolvieron 50 mg de Rifampicina o su equivalente de la Suspensión en 50 ml de metanol R y diluir 1 ml de esta solución hasta 50 ml con buffer de fosfato pH 7.4. La relación de la absorbancia, utilizando una celda de 1-cm, en su máximo de 334nm con respecto al máximo de aproximadamente 475nm es 1.75.

b. Etambutol

A 10mL de Solución de Etambutol Hidroclórico o su equivalente de la Suspensión (1 en 100) se agregó 0.5 mL de Sulfato de Cobre TS y 2mL de Hidróxido de Sodio TS: se produce un color azul fuerte.

7.3.8. Cuantificación del principio activo

a. Formulaciones Magistrales de Rifampicina

Se tomo una porción de muestra equivalente a 100mg, pesados con exactitud, en una cantidad de metanol R suficiente para obtener 100mL. Se filtró y descartaron los primeros 20mL del filtrado. Dilúyase 2mL de la solución hasta 100mL con amortiguador de fosfato (pH 7,4) SR. Mídase la absorbancia de la solución resultante en una capa de 1cm en el máximo de unos 475nm usando amortiguador de fosfato (pH 7,4) SR como blanco. Calcúlese el contenido de rifampicina ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$) usando como valor de absorptividad $18.7 \left(\frac{A_{1cm}^{1\%}}{c} = 187 \right)$ (Farmacopea Internacional, 1989).

b. Formulaciones Magistrales de Etambutol

Se tomo una porción de muestra equivalente 200mg de etambutol, pesados con exactitud, en una mezcla de 100mL de ácido acético glacial y 5mL de acetato de mercurio TS. Se agregó cristal violeta TS, y valorar con 0.1 N de ácido perclórico VS (el cambio de color en el punto final es de azul a azul-verdoso). Realizar una determinación con un blanco, y hacer las correcciones necesarias.

Cada mL de ácido perclórico 0.1 N es equivalente a 14.86 mg de ($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$) Etambutol Hidroclórico (The United States Pharmacopoeia, 2007).

7.3.9. Microbiología

1. Preparación de las muestras

- 1.1 Para cada análisis se debe de contar con por lo menos 10g. o 10mL. de muestra.
- 1.2 De acuerdo a las características físicas de la muestra, elegir el método adecuado para obtener una solución, suspensión o emulsión sin alterar el número y clase de microorganismos.
- 1.3 La primera dilución de la muestra debe de ser 1:10.
- 1.4 En función del grado de contaminación del producto, efectuar las diluciones decimales que se estimen convenientes. Para obtener la segunda dilución del producto, obtener 1mL. de la primera dilución a un tubo conteniendo 9mL. de solución diluida de fosfatos de pH 7.2. Las demás diluciones se realizan de la misma forma.

2. Recuento de organismos mesófilos aerobios

Vertido en placa:

- 2.1 Efectuar las diluciones decimales necesarias para que por caja se obtengan conteos entre 30 y 300 UFC/mL.
- 2.2 Inocular por duplicado cada dilución del producto.
- 2.3 Añadir a cada caja de 15-20mL. del medio Trypticasa Soya o agar Trypticasa Soya-Lecitina de Soya-Polisorbato, temperados de 45°C-48°C.
- 2.4 Con movimientos suaves rotatorios, mezclar la alícuota de la muestra con el medio de cultivo, evitando derramar el medio.
- 2.5 Incubar las cajas en posición invertida a 35°C +/- 2°C, durante 48 – 72 horas.

Cálculo de UFC:

- 2.6 Después del período de incubación, contar el número de UFC, auxiliándose de una lupa o cámara de Québec.
- 2.7 Determinar las UFC de la caja 1 (UFC1) y de la caja 2 (UFC2).
- 2.8 El promedio se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{UFC} \left(\frac{\sqrt{\text{UFC}_1 + 0.5} + \sqrt{\text{UFC}_2 + 0.5}}{2} \right)^2 - 0.5$$

Donde: UFC1: Primera caja por dilución y UFC2: Segunda caja por dilución

- 2.9 Anotar el promedio de colonias por dilución, informando el número de UFC por g. o mL, considerando el factor de dilución de la muestra.

3. Recuento de hongos filamentosos y levaduras

- 3.1 Proceder como se indica en el recuento de organismos mesófilos aerobios, excepto que se utiliza el agar Dextrosa Sabouraud o el agar Dextrosa Papa (PDA).
- 3.2 Incubar a 22.5° C +/- 2.5°C por 5 a 7 días; o por 5 a 7 días de 20°C a 25°C.
- 3.3 Anotar el promedio de colonias por dilución, informando el número de UFC por g. o mL, considerando el factor de dilución de la muestra.

4. Identificación de *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus*

- 4.1 Pesar o medir 10g. o mL. de la muestra para 90mL. de caldo Tripticasa Soya.
- 4.2 Mezclar e incubar a 35°C por 24-48 horas.
- 4.3 Tomar una asada de este cultivo y sembrar por estría cruzada en los siguientes medios de cultivo:

Para *S. aureus*:

- 4.4 Agar Manitol-Sal.
- 4.5 Agar Baird-Parker
- 4.6 Agar Vogel-Johnson
- 4.7 Incubar por a 35°C por 24 horas.
- 4.8 Describir las características morfológicas de las colonias y las reacciones bioquímicas observadas en cada uno de los medios inoculados.
- 4.9 Las colonias características deben de ser confirmadas utilizando la prueba de Coagulasa.
- 4.10 Realizar la tinción de GRAM para las colonias sospechosas.

Para *Pseudomonas aeruginosa*:

- 4.11 Agar Cetrimida
- 4.12 Incubar por a 35°C por 24 horas.
- 4.13 Describir las características morfológicas de las colonias y las reacciones bioquímicas observadas en cada uno de los medios inoculados.
- 4.14 Las colonias características debe de ser confirmadas utilizando la prueba de Oxidasa.
- 4.15 Realizar la tinción de GRAM para las colonias sospechosas.

5. Identificación de *Salmonella* spp. y *Escherichia coli*

- 5.1 Pesar o medir 10g. o mL. de la muestra para 90 mL. de caldo Lactosado (simple).
- 5.2 Incubar por 24 horas a 35°C.
- 5.3 Tomar un mL. del caldo de pre-enriquecimiento y agregarlo a 10 mL. de caldo Selenito-Cistina y 10 mL. de caldo Tetratonato.
- 5.4 Mezclar e incubar de 18 a 24 horas a 35°C.

Aislamiento de *Salmonella* spp:

- 5.5 Tomar una asada de cada uno de los caldos y resembrar por estría cruzada en los medios:
 - Agar Verde Brillante
 - Agar XLD (Xilosa-Lisina-Desoxicolato)
 - Agar Sulfito Bismuto
- 5.6 Incubar por 24 horas a 35°C (excepto el agar Sulfito Bismuto, cual puede ser incubado por 48 horas).
- 5.7 Observar si existen colonias características de *Salmonella*
- 5.8 Si se aíslan colonias características de *Salmonella*, entonces, realizar una batería de identificación bioquímica para enterobacterias (TSI, LIA, MIO/SIM, CITRATO, UREA).
- 5.9 Aislamiento de *Escherichia coli*:
- 5.10 A partir del caldo lactosado, aislar resembrando por estría cruzada el Agar Levine-Azul de Metileno (EMB) o el agar McConkey.
- 5.11 Si se aíslan colonias sospechosas de *Escherichia coli*, entonces, realizar una batería de identificación bioquímica para enterobacterias (TSI, LIA, MIO/SIM, CITRATO, UREA).

6. Pruebas de confirmación:

- 6.1 Para confirmar un resultado dudoso en cualquiera de los procedimientos anteriores, utilizar 25g. ó 25mL de muestra, y realizar la prueba como se indica en el procedimiento correspondiente.

7.4. Diseño de la investigación

7.4.1. Tipo de investigación

Estudio experimental no aleatorizado

7.4.2. Diseño de muestreo

El muestreo fue por conveniencia. Se elige por conveniencia una cantidad de cinco muestras por bloque y no se aleatoriza la asignación de muestras por bloques.

En total fueron 34 muestras por medicamento y en los tiempos 0, 15 días y 30 días, para tener un total de 204 muestras

Cuadro V. Cantidad de muestras de rifampicina

Medicamento/Condición		Concentración 1	Concentración 2	Concentración 3
Rifampicina	Envase plástico	5	5	5
	Envase Vidrio	5	5	5
	Microbiológico	1	1	1
	Microbiológico a solución madre			1
Total de muestras analizadas				34

Cuadro VI. Cantidad de muestras de etambutol

Medicamento/Condición		Concentración 1	Concentración 2	Concentración 3
Etambutol	Envase plástico	5	5	5
	Envase Vidrio	5	5	5
	Microbiológico	1	1	1
	Microbiológico a solución madre			1
Total de muestras analizadas				34

Cuadro VII. Cantidad de muestras de rifampicina y etambutol por tiempo

Medicamento	Tiempo	No de muestras	Total
Rifampicina	T1=0 días	34	102
	T2=15 días	34	
	T3=30 días	34	
Etambutol	T1=0 días	34	102
	T2=15 días	34	
	T3=30 días	34	
Total general			204

El análisis fisicoquímico lo realizó la misma persona cada día y por triplicado, para disminuir margen de error. Y el análisis microbiológico se llevó a cabo en el Laboratorio de Análisis Fisicoquímicos y Microbiológicos (LAFYM)

7.4.3. Diseño de análisis de datos

- Se describieron frecuencias en tablas y gráficos.
- Se calculó media y desviación estándar para variables cuantitativas y % para cualitativas.
- Se realizó una comparación de poblaciones pareadas según el procedimiento propuesto por Gutiérrez y de la Vara para las concentraciones en función de las variables tiempo, dilución y tipo de envase, usando una prueba de T con un nivel de confianza de 95% (Gutiérrez y De la Vara, 2008).²
- Se relacionó la concentración vrs. Tiempo, por medio de un análisis de regresión lineal, para el tiempo de caducidad que corresponde al tiempo en el cual la concentración del principio activo está por debajo del 90%.
- Se clasificaron las respuestas cuantitativas, de acuerdo a si cumplían o no con lo establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica USP XXX, con respecto al principio activo.

7.4.4. Interpretación de datos y aporte

Con los resultados de este trabajo se aportaron conocimientos puntuales que permitieron ofrecer mejores opciones terapéuticas a los pacientes que padecen tuberculosis y que reciben medicamentos del Programa Nacional de Tuberculosis a través de las unidades ejecutoras.

² Gutiérrez, H. y De la Vara, R. (2008). Los autores explican que la prueba pareada puede utilizarse en situaciones más complejas donde es necesario comparar tratamientos ante la presencia de varias fuentes de variabilidad explícitas. En este caso se aparean usando muestras independientes.

Si dichos medicamentos presentan estabilidad fisicoquímica y microbiológica durante los treinta días que duró el estudio de estabilidad en anaquel, se estará ofreciendo un medicamento seguro y efectivo; de lo contrario se calculó su tiempo de vida útil con base a las mediciones realizadas.

8. RESULTADOS

8.1 ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO

8.1.1 Suspensión de Rifampicina

Se analizaron 5 muestras de Suspensión de Rifampicina de cada concentración (250 mg/5 mL, 300 mg/5 mL y 315mg/5 mL) durante tres tiempos (0, 15 y 30 días), en dos tipos distintos de envase (plástico y vidrio).

Tabla No. 1: Cuantificación de principio activo en Suspensión de Rifampicina en concentraciones de 250 mg/5mL, 300mg/5 mL y 315mg/5 mL

Envase	Cuantificación del principio activo				
	Concentración	Datos Teóricos*	T0 (0 días)	T1 (15 días)	T2 (30 días)
Plástico	250 mg / 5 mL	90-110%	107.471 ± 0	104.947 ± 1.054	101.317 ± 1.466
	300 mg / 5 mL	90-110%	99.468 ± 0	97.731 ± 1.908	95.330 ± 1.536
	315 mg / 5 mL	90-110%	104.469 ± 0	99.799 ± 3.823	95.186 ± 2.876
Vidrio	250 mg / 5 mL	90-110%	107.417 ± 0	106.672 ± 2.795	103.740 ± 3.258
	300 mg / 5 mL	90-110%	99.468 ± 0	98.841 ± 0.680	95.825 ± 1.762
	315 mg / 5 mL	90-110%	104.469 ± 0	103.051 ± 3.133	101.364 ± 2.808

Fuente: Datos experimentales, Promedio de las cinco mediciones. * Según USP XXX (The United States Pharmacopoeia, 2007).

Tabla No. 2: Medición de Densidad en Suspensión de Rifampicina en concentraciones de 250 mg/5mL, 300mg/5 mL y 315mg/5 mL

Envase	Densidad				
	Concentración	Datos Teóricos*	T0 (0 días)	T1 (15 días)	T2 (30 días)
Plástico	250 mg / 5 mL	>1.30*	1.314	1.347	1.347
	300 mg / 5 mL	>1.30*	1.381	1.383	1.386
	315 mg / 5 mL	>1.30*	1.391	1.386	1.385
Vidrio	250 mg / 5 mL	>1.30*	1.314	1.346	1.347
	300 mg / 5 mL	>1.30*	1.381	1.383	1.386
	315 mg / 5 mL	>1.30*	1.391	1.385	1.386

Fuente: Datos experimentales, Promedio de las cinco mediciones. * Según USP XXX (The United States Pharmacopoeia, 2007).

Tabla No. 3: Medición de pH en Suspensión de Rifampicina en concentraciones de 250 mg/5mL, 300mg/5 mL y 315mg/5 mL

Envase	pH				
	Concentración	Datos Teóricos*	T0 (0 días)	T1 (15 días)	T2 (30 días)
Plástico	250 mg / 5 mL	4.5 - 5.5	4.880 ± 0	4.730 ± 0.005	4.686 ± 0.005
	300 mg / 5 mL	4.5 - 5.5	4.890 ± 0	4.764 ± 0.018	4.724 ± 0.015
	315 mg / 5 mL	4.5 - 5.5	4.840 ± 0	4.658 ± 0.033	4.534 ± 0.073
Vidrio	250 mg / 5 mL	4.5 - 5.5	4.880 ± 0	4.764 ± 0.015	4.690 ± 0.016
	300 mg / 5 mL	4.5 - 5.5	4.880 ± 0	4.704 ± 0.038	4.622 ± 0.041
	315 mg / 5 mL	4.5 - 5.5	4.860 ± 0	4.568 ± 0.019	4.652 ± 0.024

Fuente: Datos experimentales, Promedio de las cinco mediciones. * Según USP XXX (The United States Pharmacopoeia, 2007).

Tabla No. 4: Medición de propiedades Organolépticas en Suspensión de Rifampicina en concentraciones de 250 mg/5mL, 300mg/5 mL y 315mg/5 mL

Propiedades Organolépticas	DATOS TEÓRICOS	T0 (0 días)	T1 (15 días)	T2 (30 días)
Identificación*	Relación de la absorbancia 1.75	Cumple	Cumple	Cumple
Apariencia	Suspensión viscosa	Suspensión viscosa (100%)	Suspensión viscosa (100%)	Suspensión viscosa (100%)
Suspendibilidad	Resuspendible	Resuspendible (100%)	Resuspendible (100%)	Resuspendible (100%)
Color	Rojo Ladrillo	Rojo ladrillo (100%)	Rojo ladrillo (100%)	Rojo ladrillo (100%)
Olor	Dulce	Dulce (100%)	Dulce (100%)	Dulce (100%)
Sabor	Dulce ligeramente ácido	Dulce ligeramente ácido (100%)	Dulce ligeramente ácido (100%)	Dulce ligeramente ácido (100%)

Fuente: Datos experimentales, Promedio de las cinco mediciones. * Según USP XXX (The United States Pharmacopoeia, 2007).

Tabla No. 5: Suspensión de Rifampicina en concentraciones de 250 mg/5mL, 300mg/5 mL y 315mg/5 mL, cálculo del tiempo de vida útil con base a un análisis de regresión

Envase	Conc. De la muestra	Tiempo de vida útil			
		R ²	valor p	Ec. De la recta	Días
Plástico	250 mg / 5 mL	0.9893	0.002	$y = -0.2051x + 107.6553$	85.311
	300 mg / 5 mL	0.9915	0.002	$y = -0.1379x + 99.5786$	68.981
	315 mg / 5 mL	0.9989	0.001	$y = -0.3094x + 104.5575$	47.011
Vidrio	250 mg / 5 mL	0.8945	0.005	$y = -0.1225x + 107.7815$	131.355
	300 mg / 5 mL	0.8746	0.006	$y = -0.1214x + 99.8661$	72.942
	315 mg / 5 mL	0.9975	0.001	$y = -0.1035x + 104.5138$	139.918

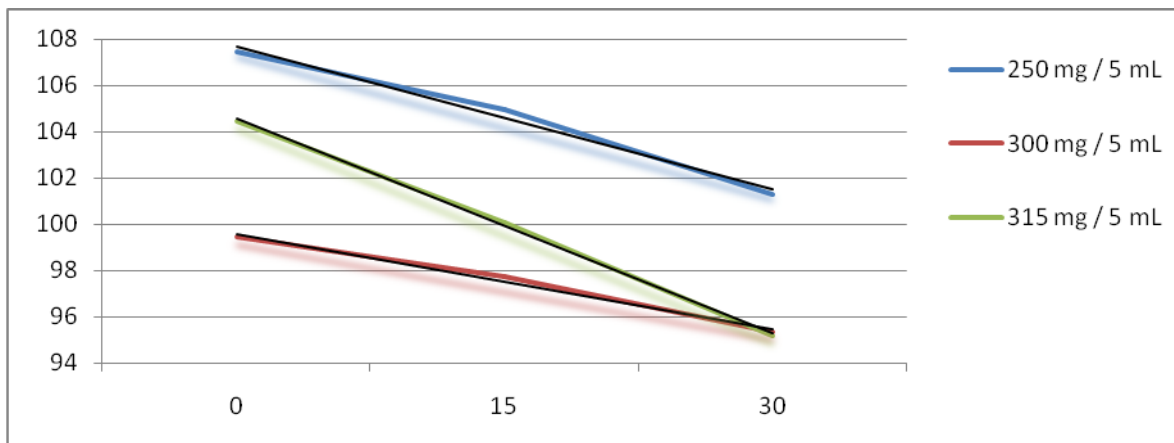
Fuente: datos experimentales, cálculo por medio del módulo Análisis de Datos de Excel y función pronóstico

Tabla No. 6: Comparación de los % de concentración de las muestras de rifampicina según el tipo de envase, prueba de T con un nivel de confianza del 95%

Estadístico	Plástico	Vidrio
Media	100.668	102.316
Varianza	18.550	14.428
Observaciones	9	9
Diferencia hipotética de las medias	0	
Estadístico t	-2.442	
P(T<=t) una cola	0.020	
P(T<=t) dos colas	0.040	

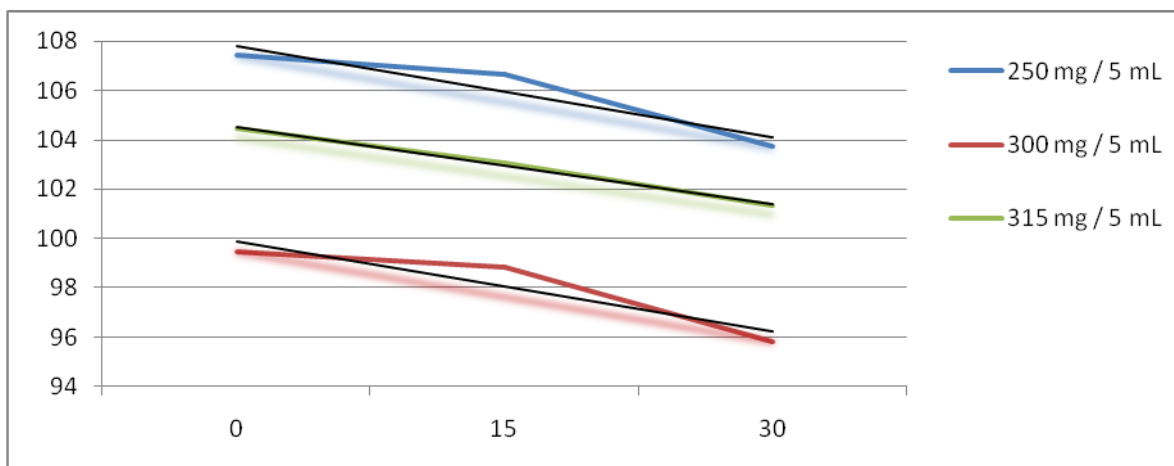
Fuente: datos experimentales, elaboración en el módulo Análisis de Datos de Excel

Grafica No.1: Concentración de Suspensión de Rifampicina versus días de análisis, en envase de plástico.



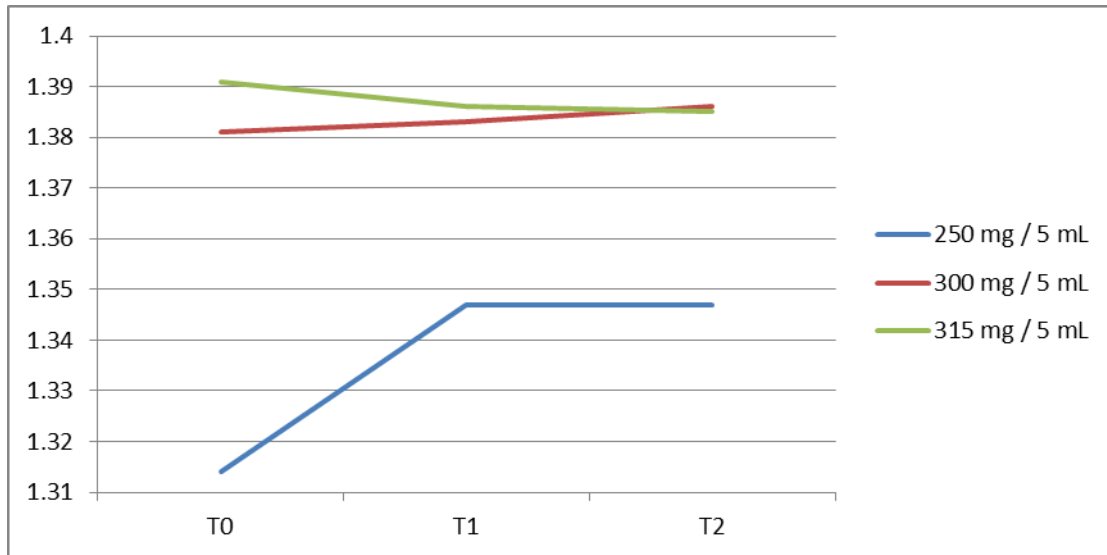
Fuente: datos experimentales

Grafica No.2: Concentración de Suspensión de Rifampicina versus días de análisis, en envase de vidrio.



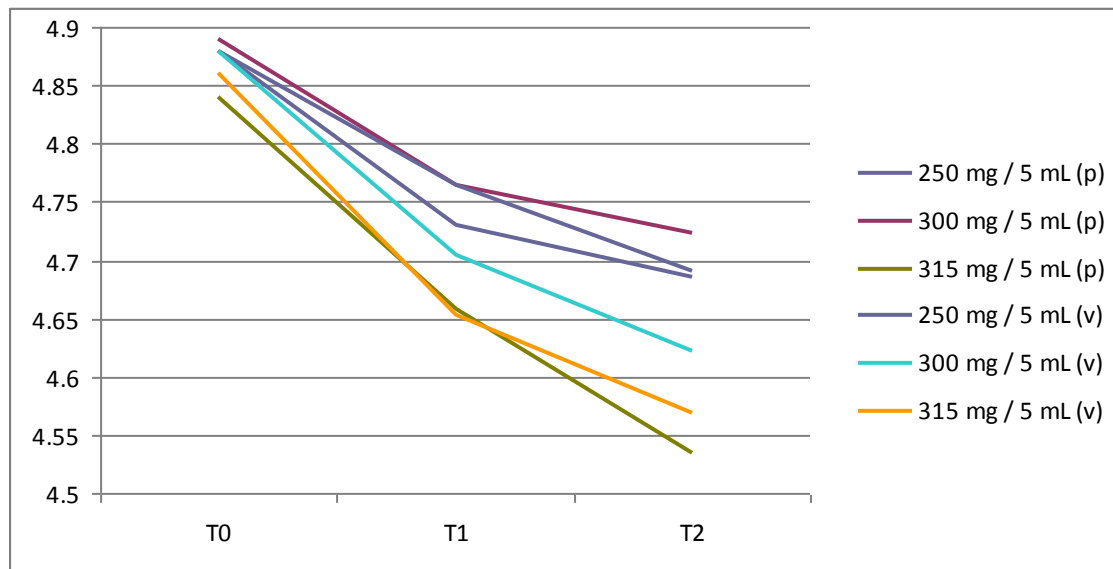
Fuente: datos experimentales

Grafica No.3: Densidad de Suspensión de Rifampicina, Soluciones madre, versus días de análisis.



Fuente: datos experimentales

Grafica No.4: pH de Suspensión de Rifampicina versus días de análisis, en envase de plástico (p) y vidrio (v).



Fuente: datos experimentales

8.1.2 Suspensión de Etambutol

Se analizaron 5 muestras de Suspensión de Rifampicina de cada concentración (487.50 mg/6mL, 600.00mg/6mL y 656.25 mg/6 mL) durante tres tiempos (0, 15 y 30 días), en dos tipos distintos de envase (plástico y vidrio).

Tabla No. 7: Cuantificación de principio activo en Suspensión de Etambutol concentraciones de 487.50 mg/6mL, 600.00mg/6mL y 656.25 mg/6 mL

Envase	Cuantificación del principio activo				
	Concentración	Datos Teóricos*	T0 (0 días)	T1 (15 días)	T2 (30 días)
Plástico	487.50 mg /65 mL	95% – 105%	95.476 ± 0	93.098 ± 0.203	92.355 ± 0.724
	600.00 mg / 6 mL	95% – 105%	99.562 ± 0	98.225 ± 2.176	97.779 ± 1.127
	656.25 mg / 6 mL	95% – 105%	99.191 ± 0	98.819 ± 1.017	97.259 ± 0.962
Vidrio	487.50 mg /65 mL	95% – 105%	95.476 ± 0	92.949 ± 0.166	91.538 ± 0.424
	600.00 mg / 6 mL	95% – 105%	99.562 ± 0	96.813 ± 0.724	95.550 ± 0.551
	656.25 mg / 6 mL	95% – 105%	99.191 ± 0	97.407 ± 0.166	96.219 ± 0.455

Fuente: Datos experimentales, Promedio de las cinco mediciones. * Según USP XXX (The United States Pharmacopoeia, 2007).

Tabla No. 8: Medición de Densidad en Suspensión de Etambutol en concentraciones de 487.50 mg/6mL, 600.00mg/6mL y 656.25 mg/6 mL

Envase	Densidad				
	Concentración	Datos Teóricos*	T0 (0 días)	T1 (15 días)	T2 (30 días)
Plástico	487.50 mg /65 mL	>1.30*	1.365	1.367	1.372
	600.00 mg / 6 mL	>1.30*	1.361	1.364	1.367
	656.25 mg / 6 mL	>1.30*	1.334	1.362	1.365
Vidrio	487.50 mg /65 mL	>1.30*	1.365	1.372	1.377
	600.00 mg / 6 mL	>1.30*	1.361	1.361	1.363
	656.25 mg / 6 mL	>1.30*	1.334	1.338	1.34

Fuente: Datos experimentales, Promedio de las cinco mediciones. * Según USP XXX (The United States Pharmacopoeia, 2007).

Tabla No. 9: Medición de pH en Suspensión de Etambutol en concentraciones de 487.50 mg/6mL, 600.00mg/6mL y 656.25 mg/6 mL

Envase	pH	Datos Teóricos*	Propiedades Organolépticas		
	Concentración		T0 (0 días)	T1 (15 días)	T2 (30 días)
Plástico	487.50 mg /65 mL	3.4 – 4.0	3.430 ± 0	3.442 ± 0.011	3.464 ± 0.015
	600.00 mg / 6 mL	3.4 – 4.0	3.420 ± 0	3.480 ± 0.014	3.494 ± 0.011
	656.25 mg / 6 mL	3.4 – 4.0	3.440 ± 0	3.450 ± 0.014	3.470 ± 0.041
Vidrio	487.50 mg /65 mL	3.4 – 4.0	3.430 ± 0	3.456 ± 0.009	3.472 ± 0.030
	600.00 mg / 6 mL	3.4 – 4.0	3.420 ± 0	3.482 ± 0.011	3.484 ± 0.029
	656.25 mg / 6 mL	3.4 – 4.0	3.440 ± 0	3.444 ± 0.013	3.464 ± 0.015

Fuente: Datos experimentales, Promedio de las cinco mediciones. * Según USP XXX (The United States Pharmacopoeia, 2007).

Tabla No. 10: Medición de propiedades Organolépticas en Suspensión de Etambutol en concentraciones de 487.50 mg/6mL, 600.00mg/6mL y 656.25 mg/6 mL

Propiedades Organolépticas	DATOS TEÓRICOS	T0 (0 días)	T1 (15 días)	T2 (30 días)
Identificación*	Se produce un color azul	Cumple	Cumple	Cumple
Apariencia	Suspensión viscosa	Suspensión viscosa (100%)	Suspensión viscosa (100%)	Suspensión viscosa (100%)
Suspendibilidad	Resuspendible	Resuspendible (100%)	Resuspendible (100%)	Resuspendible (100%)
Color	Amarillo Pálido	Amarillo Pálido (100%)	Amarillo Pálido (100%)	Amarillo Pálido (100%)
Olor	Dulce	Dulce (100%)	Dulce (100%)	Dulce (100%)
Sabor	Amargo	Amargo (100%)	Amargo (100%)	Amargo (100%)

Fuente: Datos experimentales, Promedio de las cinco mediciones. * Según USP XXX (The United States Pharmacopoeia, 2007).

Tabla No. 11: Suspensión de Etambutol en concentraciones de 487.5 mg/6mL, 600mg/6 mL y 656.25mg/6 mL, cálculo del tiempo de vida útil con base a un análisis de regresión

Envase	Conc. De la muestra	Tiempo de vida útil			
		R ²	valor p	Ec. De la recta	Días
Plástico	487.50 mg / 6 mL	0.9162	0.004	$y = -0.1040x + 95.2035$	3.049
	600.00 mg / 6 mL	0.9232	0.002	$y = -0.0594x + 99.4135$	69.706
	656.25 mg / 6 mL	0.8881	0.003	$y = -0.0644x + 99.389$	62.203
Vidrio	487.50 mg / 6 mL	0.9739	0.003	$y = -0.1312x + 95.29$	2.543
	600.00 mg / 6 mL	0.9563	0.004	$y = -0.1337x + 99.3143$	31.506
	656.25 mg / 6 mL	0.9868	0.001	$y = -0.0990x + 99.0916$	40.954

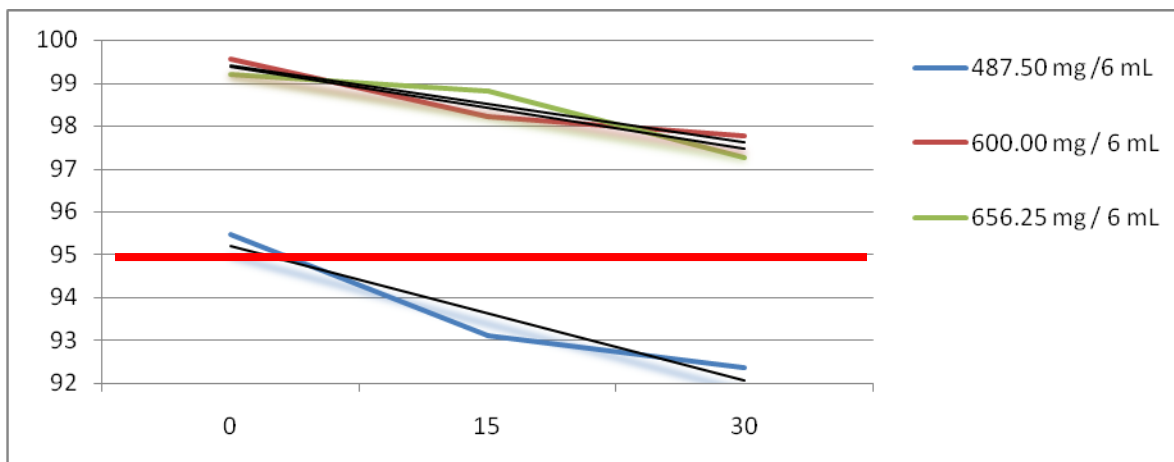
Fuente: datos experimentales, cálculo por medio del módulo Análisis de Datos de Excel y función pronóstico

Tabla No. 12: Comparación de los % de concentración de las muestras de Etambutol según el tipo de envase, prueba de T con un nivel de confianza del 95%

Estadísticos	Plástico	Vidrio
Media	96.863	96.078
Varianza	6.975	6.900
Observaciones	9	9
Diferencia hipotética de las medias	0	
Estadístico t	2.921	
P(T<=t) una cola	0.010	
P(T<=t) dos colas	0.019	

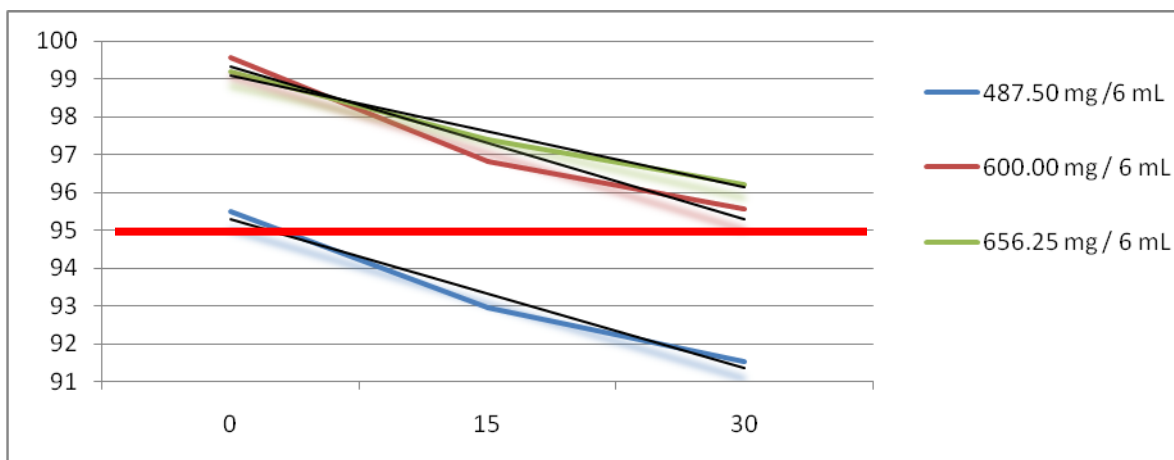
Fuente: datos experimentales, elaboración en el módulo Análisis de Datos de Excel

Grafica No.5: Concentración de Suspensión de Etambutol versus días de análisis, en envase de plástico



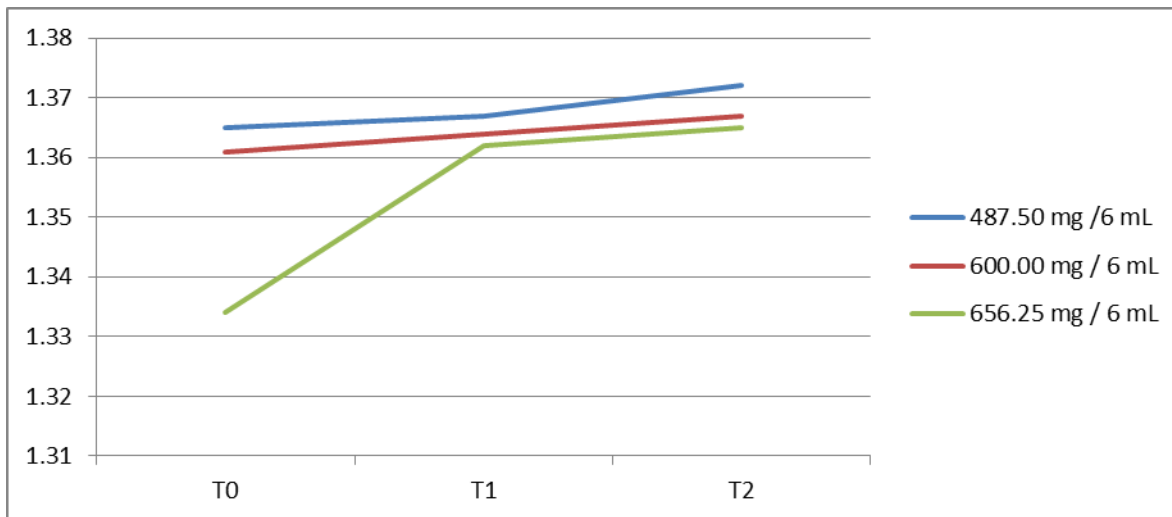
Fuente: datos experimentales

Grafica No.6: Concentración de Suspensión de Etambutol versus días de análisis, en envase de vidrio



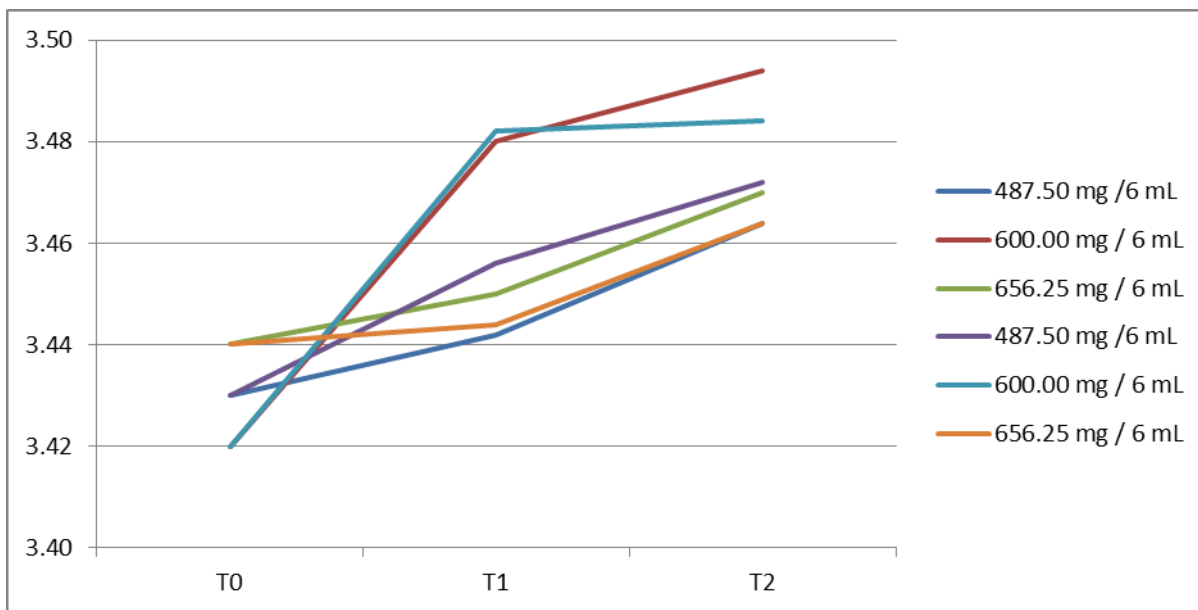
Fuente: datos experimentales

Grafica No.7: Densidad de Suspensión de Etambutol, Soluciones madre, versus días de análisis.



Fuente: datos experimentales

Grafica No.8: pH de Suspensión de Etambutol versus días de análisis, en envase de plástico (p) y vidrio (v).



Fuente: datos experimentales

8.2 ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

Se analizaron 2 muestra de la solución madre de ambos medicamentos por separado, una en tiempo 0 (0 días) y otra en tiempo 2 (30días).

Tabla No. 9: Solución Madre de Suspensión de Rifampicina 0 días (T0)

ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN USP XXIX	DIMENSIONAL	RESULTADO	DICTAMEN
Recuento aeróbico total	≤ 1000 UFC/mL	UFC/mL (Agar PCA, 3-5 días/32.5±2.5°C)	< 10 UFC/mL	Cumple
Recuento de Mohos y Levaduras	≤ 100 UFC/mL	UFC/mL (Agar PDA, 7 días/22.5±2.5°C)	< 10 UFC/mL	Cumple
Escherichia coli	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar McK, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Salmonella typhi	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar BPLS, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Staphylococcus aureus	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Tripticasa soya, Agar VJ, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Tripticasa soya, Agar Cetrimida, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple

UFC/mL = Unidades Formadoras de Colonia por mililitro
 PCA = Plate Count Agar
 PDA = Agar Papa Dextrosa
 McK = Agar Mac Conkey
 BPLS = Agar Bilis Lactosa Sacarosa
 VJ = Agar Vogel Johnson

Tabla No. 10: Solución Madre de Suspensión de Rifampicina 30 días (T2)

ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN USP XXIX	DIMENSIONAL	RESULTADO	DICTAMEN
Recuento aeróbico total	≤ 1000 UFC/mL	UFC/mL (Agar PCA, 3-5 días/32.5±2.5°C)	< 10 UFC/mL	Cumple
Recuento de Mohos y Levaduras	≤ 100 UFC/mL	UFC/mL (Agar PDA, 7 días/22.5±2.5°C)	< 10 UFC/mL	Cumple
Escherichia coli	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar McK, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Salmonella typhi	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar BPLS, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Staphylococcus aureus	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Tripticasa soya, Agar VJ, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Tripticasa soya, Agar Cetrimida, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple

UFC/mL = Unidades Formadoras de Colonia por mililitro
 PCA = Plate Count Agar
 PDA = Agar Papa Dextrosa
 McK = Agar Mac Conkey
 BPLS = Agar Bilis Lactosa Sacarosa
 VJ = Agar Vogel Johnson

Tabla No. 11: Solución Madre de Suspensión de Etambutol 0 días (T0)

ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN USP XXIX	DIMENSIONAL	RESULTADO	DICTAMEN
Recuento aeróbico total	≤ 1000 UFC/mL	UFC/mL (Agar PCA, 3-5 días/32.5±2.5°C)	< 10 UFC/mL	Cumple
Recuento de Mohos y Levaduras	≤ 100 UFC/mL	UFC/mL (Agar PDA, 7 días/22.5±2.5°C)	< 10 UFC/mL	Cumple
Escherichia coli	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar McK, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Salmonella typhi	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar BPLS, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Staphylococcus aureus	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Tripticasa soya, Agar VJ, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Tripticasa soya, Agar Cetrimida, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple

UFC/mL = Unidades Formadoras de Colonia por mililitro
 PCA = Plate Count Agar
 PDA = Agar Papa Dextrosa
 McK = Agar Mac Conkey
 BPLS = Agar Bilis Lactosa Sacarosa
 VJ = Agar Vogel Johnson

Tabla No. 12: Solución Madre de Suspensión de Etambutol 30 días (T2)

ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN USP XXIX	DIMENSIONAL	RESULTADO	DICTAMEN
Recuento aeróbico total	≤ 1000 UFC/mL	UFC/mL (Agar PCA, 3-5 días/32.5±2.5°C)	< 10 UFC/mL	Cumple
Recuento de Mohos y Levaduras	≤ 100 UFC/mL	UFC/mL (Agar PDA, 7 días/22.5±2.5°C)	< 10 UFC/mL	Cumple
Escherichia coli	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar McK, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Salmonella typhi	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar BPLS, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Staphylococcus aureus	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Tripticasa soya, Agar VJ, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Tripticasa soya, Agar Cetrimida, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple

UFC/mL = Unidades Formadoras de Colonia por mililitro
 PCA = Plate Count Agar
 PDA = Agar Papa Dextrosa
 McK = Agar Mac Conkey
 BPLS = Agar Bilis Lactosa Sacarosa
 VJ = Agar Vogel Johnson

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente trabajo de tesis se realizó el análisis fisicoquímico y microbiológico de formulaciones magistrales orales de Rifampicina y Etambutol, de tipo suspensión, producidas en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt de Guatemala, en tres diferentes concentraciones (487.50mg/6mL, 600mg/6mL y 656.25mg/6mL para Etambutol, 250mg/5ml, 300mg/5ml y 315mg/5ml para Rifampicina), se decidió trabajar con estas concentraciones al consultarse los registros de las concentraciones con las que fueron preparadas soluciones magistrales orales de estos medicamentos en el Hospital Roosevelt durante el año 2010. Al listarse para cada medicamento un conjunto de concentraciones, se calcularon los percentiles 25, 50 y 75, que corresponden a las concentraciones 1, 2 y 3 del presente estudio.

Este estudio fue realizado con el fin de determinar la estabilidad física, química, y microbiológica de formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol preparadas a partir de comprimidos en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt, tomando en cuenta que el tiempo en que se dispensan estos tratamientos no excede de 30 días, después de la fecha de producción.

Los parámetros que se evaluaron en el análisis fisicoquímico fueron pH, densidad y el porcentaje de la concentración del principio activo en cada una de las muestras analizadas. De igual manera se evaluaron las características organolépticas (suspendibilidad, color, olor y sabor). Tanto para los análisis fisicoquímicos como organolépticos se toma en cuenta el tipo de envase utilizado cuyas especificaciones se detallan en el anexo 10.4.

Durante los treinta días de estudio el contenido de Rifampicina en todos los grupos de ensayo estuvo comprendido entre el 90 y 110% de la concentración inicial (Tabla 1). Además la inspección de las muestras en el t1 (15 días) y t2 (30 días) de ensayo no demostró cambio aparente en sus propiedades organolépticas: aspecto, color, olor, sabor y suspendibilidad ni ningún signo de crecimiento microbiano (Tablas 4, 11 y 12). En la tabla 5 se puede observar que la vida útil calculada para cada concentración de la suspensión de rifampicina excede los días que duró el estudio (Tabla 5); esto se cumplió tanto para cuando se utilizaron frascos de vidrio y de plástico.

En el ensayo para determinar la concentración del etambutol, las muestras analizadas con concentración de 487.50 mg/6 mL presentaron disminuciones de concentración por debajo de los límites de aceptación (95 a 105%) establecidos por la USP XXX a los 15 y 30 días. En las gráficas 5 y 6 se puede observar que a una concentración de 487 mg/6 mL las preparaciones no fueron estables en relación al porcentaje de principio activo. Para las muestras almacenadas en plástico y vidrio con concentración de 487 mg/6 mL, se determinó que su vida útil fue menor a quince días, mientras que las preparaciones con una concentración de 600 mg/6 mL sí resultaron estables durante el período de estudio. Por tanto no se recomienda la preparación de suspensiones de etambutol que estén por debajo de los 600 mg/6 mL. A los 15 días la concentración del principio activo disminuyó de un 95.48% a 93.10% y a los 30 días disminuyó a 92.36% en envase plástico, en envase de vidrio disminuyó a los 15 días de un 95.48% a un 92.95% y a los 30 días disminuyó a 91.54%. (Tabla 5). Para las concentraciones de 600 mg/ 6mL y 656.25 mg/ 6 mL todas las mediciones de principio activo de las muestras analizadas se encuentran dentro del rango establecido, demostrando que durante un período de treinta días la preparación de Etambutol en dichas concentraciones permanece estable. (Tabla 5). Durante el periodo de ensayo no se demostró ningún signo de crecimiento microbiano, cambios aparentes en sus propiedades organolépticas ni cambios significativos en pH y densidad en las preparaciones de Etambutol en sus tres concentraciones 487.50 mg /6 mL, 600.00 mg / 6 mL y 656.25 mg / 6 mL (Tablas 8-10 y 13-14).

Las mediciones de pH en las tres concentraciones analizadas de Rifampicina fueron disminuyendo con el tiempo, sin embargo, permanecieron dentro del rango establecido por la USP XXX, que es de 4.5 a 5.5 para una suspensión oral de Rifampicina. En cambio las mediciones de pH en las tres concentraciones analizadas de Etambutol fueron aumentando con el tiempo, se cree que este comportamiento es debido a que la cantidad de preservantes utilizados, en este caso ácido ascórbico y benzoato de sodio, no detuvieron la degradación oxidativa de la formulación aumentando así su pH, sin embargo, permanecen dentro del rango establecido por la y de 3.4 a 4.0 según la JP XV para una suspensión oral de Etambutol. La densidad en ambas formulaciones tanto Etambutol como Rifampicina mantuvieron valores no menor a 1.30g/mL, por lo que cumplen con las especificaciones

según la USP XXX, que especifica que las preparaciones orales de jarabes y suspensiones deben tener una densidad no menor a 1.30g/mL.

Durante los treinta días del análisis las características organolépticas (que se presentan en las tablas 4 y 8), se mantuvieron dentro de las especificaciones, sin observar ningún cambio de color, olor, suspendibilidad y sabor, en las tres diferentes concentraciones analizadas para ambas preparaciones tanto Etambutol como Rifampicina.

Al realizar la evaluación de suspendibilidad se observó dificultad en la redispersión de partículas dentro de la preparación, teniendo necesidad tanto la suspensión de Rifampicina como Etambutol un promedio de 60 segundos de agitación para lograr una redispersión óptima dentro del preparado.

Se observó durante el estudio, que el tiempo es un factor influyente en el comportamiento y vida útil de ambas suspensiones, ya que la concentración del principio activo a medida que aumenta el tiempo, disminuye. El análisis fisicoquímico de las Suspensiones de rifampicina es sus tres diferentes concentraciones cumple con todos los parámetros establecidos por la USP XXX para una suspensión oral de Rifampicina, durante los treinta días de análisis en que se llevó a cabo este estudio. Sin embargo, dentro del análisis fisicoquímico de las muestras de Suspensión de Etambutol únicamente encuentra una concentración (487.50 mg/6mL) que no cumple con los parámetros establecidos según USP XXX para la cantidad de principio activo presente, pero si cumple con los demás parámetros establecidos por la USP XXX y JP XV (farmacopea japonesa) para una suspensión oral de Etambutol, durante los treinta días de análisis en que se llevó a cabo este estudio (Gráficas 5-8).

Se determinó además, en un análisis pareado, según se muestra en las tablas 6 y 12 que hubo una diferencia estadísticamente significativa para la concentración del principio activo en función del tipo de envase utilizado. En el caso de la rifampicina se observó que la concentración se mantuvo más alta cuando se utilizó el envase de vidrio, mientras que para el etambutol la concentración se mantuvo más alta en envase plástico.

Los análisis microbiológicos que se realizaron a las muestras de Suspensión de Rifampicina y Suspensión de Etambutol, en un rango de cero a treinta días, en el Laboratorio de Análisis Fisicoquímicos y Microbiológicos (LAFYM), fueron los siguientes: Recuento aeróbico total, recuento de Mohos y Levaduras, *Escherichia coli*,

Salmonella typhi, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las muestras recibidas y analizadas cumplen con todas las especificaciones de la USP XXXII, año 2009 (Tablas 11-14). Comprobando que dichas preparaciones han sido elaboradas con Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes, permaneciendo estable y así siendo capaz de cumplir con su función terapéutica durante el periodo establecido de ensayo de 30 días.

Así pues, este estudio de estabilidad aporta información sobre las características de conservación, en medio hospitalario, de la suspensión de rifampicina (250 mg/5mL, 300mg/5mL y 315mg/5mL) y suspensión de etambutol (487.50mg/6mL, 600.00mg/6mL y 656.25mg/6mL) en jarabe simple, para que pueda ser utilizado por vía oral como medicamento para el tratamiento y profilaxis de la tuberculosis durante el periodo establecido.

10. CONCLUSIONES

- 10.1** Como se puede deducir de los datos obtenidos, la formulación magistral oral de Rifampicina, en concentraciones de 250mg/5ml, 300mg/5ml y 315mg/ml, preparada en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt de Guatemala resultó estable analíticamente, en las condiciones de temperatura, exposición a la luz y materiales de envase estudiadas durante los treinta días que duró el ensayo. Además durante ese período de tiempo no se presentó crecimiento bacteriano alguno ni cambios en sus propiedades organolépticas, indicativos de posibles alteraciones o degradaciones.
- 10.2** La concentración del principio activo en las muestras analizadas de suspensión de Etambutol (600.00mg /6 mL y 656.25 mg/6 mL) cumplen con las especificaciones establecidas por la USP XXX (no menos de 95.0% y no más de 105.0% de la cantidad etiquetada de Etambutol), durante los 30 días del estudio.
- 10.3** Las muestras de suspensión de Etambutol con una concentración de 487.50mg/6mL presentaron disminuciones de concentración por debajo de los límites de aceptación establecidos por la USP XXX, no menos de 95 y no más de 105%. Siendo esta concentración no apta para el tratamiento antifímico establecido.
- 10.4** Con base al cálculo de vida útil de ambas suspensiones, se verificó que para rifampicina a todas las concentraciones estudiadas, la vida útil fue mayor que el periodo que duró el estudio de estabilidad. En el caso del etambutol, la concentración de 487.5 mg/mL el tiempo de vida útil fue menor a 15 días (segunda medición).
- 10.5** Según el análisis pareado, hubo una diferencia estadísticamente significativa para la concentración en función del envase utilizado. El envase de vidrio conservó una concentración mayor de la suspensión de rifampicina y el envase de plástico la suspensión de etambutol.

- 10.6** El pH y la densidad de ambas preparaciones, suspensión de rifampicina y suspensión de etambutol, se encuentran dentro de los rangos establecidos por la USP XXX para rifampicina (pH = 4.5 - 5.5) y JP XV para Etambutol (pH = 3.4 - 4.0) Gravedad específica no menor a 1.30g/mL para las suspensiones de ambos principios activos, durante los treinta días de estudio.
- 10.7** En el análisis microbiológico, según la USP XXIX, la soluciones madre al igual que las suspensiones tanto de rifampicina como Etambutol cumplen con los límites recomendados para medicamentos.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1** Elaborar un Procedimiento Estándar de Operación para la elaboración de Suspensiones tanto de Rifampicina como Etambutol, con la finalidad de asegurar la estandarización de las operaciones durante el proceso. A la vez, asegura la responsabilidad de los técnicos y operaciones empleadas en la obtención de productos que cumplan con las especificaciones de calidad requeridas.
- 11.2** Efectuar constantemente programas de capacitación, para asegurar el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes por parte del personal de la farmacia interna del hospital, responsable de la preparación de medicamentos magistrales.
- 11.3** Realizar estudios de muestras de principio activo a condiciones de estrés, tales como exposición a altas temperaturas, humedad y radiación UV, con el fin de identificar la posible presencia de compuestos de degradación potencialmente interferentes.
- 11.4** Realizar periódicamente pruebas de eficacia de conservadores con respectiva valoración de los mismos y esterilidad de las preparaciones.
- 11.5** Realizar ajustes necesarios dentro de las preparaciones magistrales con el fin de no elaborar suspensiones de etambutol a concentraciones por debajo de 600 mg/6 mL. Ya que no se garantiza su estabilidad según el estudio realizado.

12. REFERENCIAS

- Allen LV, Erickson MA. Stability of pyrazinamide in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health Syst Pharm.* 1988; 55: 1915-20.
- Allen. 1989. Rifampin Suspension. U.S. Pharmacist. United States of America. 14:102-3.
- Atienza M., y Martinez, J. 2002. *Formulación en Farmacia Pediátrica*. 2ª edición. Madrid. Litografía Sevillana.
- Calderón Márquez, Nora. 1994. Evaluación de la estabilidad fisicoquímica del sulfato ferroso en jarabes de manufactura en la Industria Farmacéutica Nacional. Guatemala. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Caminero, J. 2003. *Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas*. Francia. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.
- Coalición Antituberculosa para la Asistencia Técnica. 2006. *Normas Internacionales para la Asistencia Antituberculosa*. La Haya. Coalición Antituberculosa para la Asistencia Técnica.
- Comité del Reglamento Técnico Centroamericano. 2005. *Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano*. Costa Rica. COMIECO.
- Dawson-Saunders, B. y Trapp, R. 2000. *Bioestadística Médica*. Editorial El Manual Moderno. México.
- Del Arco, J. 2001. *Formulación magistral en pediatría*. Colegio España. Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia.
- Farmacopea Internacional. 1989. *Organización Mundial de la Salud*. 3era Edición. Volumen 3. Normas de Calidad.
- Fernández, M. *et al.* 2010. *Formulación Magistral*. España, Mc Graw Hill/Interamericana de España.
- Genaro, A. 2000. *Remington Farmacia*. Vigésima Edición. Buenos Aires. Editora Médica Panamericana. 2 volúmenes.

- Gómez, L., y Pinillos, S. 2008. Guía pediátrica para la administración de fármacos por sonda de alimentación. España. Elsevier Doyma.
- Gutiérrez, H. y De la Vara, R. (2008). Diseño de Experimentos. 2ª edición. México: Mc Graw Hill-Interamericana.
- Hardman, J., y Limbird, L. 2001. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ª edición. México. Mc Graw Hill.
- Hernández, R. *et al.*, 1991. Metodología de la investigación. 2ª edición. Editorial Mc Graw-Hill. México.
- JP 2007. English Version of The Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition (JP XV) Quinceava Edición. Yakuji Nippo, LTD, Japón.
- Kasper, D. *et al.* 2005. Harrison. Manual de Medicina. 16ª edición. . Mc Graw Hill. España
- Krukenberg, J., *et al.* 1986. Stability of 1% Rifampin Suspensions Prepared in Five Syrups. Am J Hosp Pharm. USA. 43:2225-8.
- Lado, F., *et al.* 2004. Tuberculosis resistente a fármacos. Anales de Medicina Interna. Madrid, España. 21:190-196.
- Le Hir, A. 1995. Farmacia galénica. Primera Edición. Barcelona, España; Masson, S.A.
- Lemus, P. 2006. Análisis comparativo de estabilidad acelerado y estabilidad a largo plazo de jarabe de ambroxol en dos diferentes concentraciones, adultos y niños. Guatemala. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Madigan, M., Martinko, J., y Parker, J. 2004. Brock. Biología de los Microorganismos. 10ª edición. Madrid, España. Pearson / Prentice Hall.
- Martínez, I., y Puigventos, F. 2003. Guía de administración de Medicamentos por sonda Nasogástrica. España. Hospital Universitario Son Dureta.
- Martínez, M., Castro, M., y Torres, M. 2001. Estabilidad de Tabletas de Rifampicina de 300 mg. Rev Cubana Farm. Cuba. 35(1):18-22.
- Méndez, E., *et al.* 2006. Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría. Revista de la OFIL. España. 16(4):15-28.

- Mims, P., *et al.* 1999. Microbiología Médica. 2ª edición. España. Mosby / Harcourt Brace.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. 1990. Ley del Medicamento, Artículo 25/1990. España.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. 2002. Real Farmacopea Española. Segunda Edición. España. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Murray, P. *e. al.* 1995. Microbiología Médica. 2ª edición. España. Mosby/Doyma Libros
- Nahata MC, Hipple TF. Pediatric Drug Formulations. Cincinnati, Ohio: Harvey Whitney Books Company. 1992.
- Nahata, M. 1994. Morosco RS, Hipple TF. Effect of Preparation Method and Storage of Rifampin concentration in suspensions. *Ann Pharmacother.* USA. 28:182-5.
- Nahata, M., Morosco, R., y Hipple, T. 1994. Stability of rifampin in two suspension at room temperatura. *J Clin Pharm Ther.* USA. 19:263-5.
- Organización Mundial de la Salud. 2008. Global tuberculosis control 2008: surveillance planning financing. Ginebra, Suiza. WHO.
- Reyes, J. 2007 Técnicas de encuestas. Una Guía Paso a Paso. Sin Editorial. Guatemala.
- Rodas, J. 2009. Análisis fisicoquímico y microbiológico del sulfato de zinc, como indicador de estabilidad, en jarabes elaborados en el Laboratorio de Producción del Hospital General San Juan de Dios, Ciudad de Guatemala. Guatemala Tesis Licenciada en Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Sapón, A. 1992. Estudio de estabilidad acelerada en cuatro formulaciones de elixir de acetaminofén. Guatemala. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Sosa, M., Slegla, M., y Fernández, A. 2005. Rifampicina y Biodisponibilidad en Productos Combinados. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Artículo Publicado en *Ars Pharmaceutica.* 46(4):353-364.

- Tello, B. 1996. Estabilidad acelerada dicloxaciclina suspensión para reconstituir por cromatografía líquida de alta resolución. Guatemala. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- The Collaborative Care Management Program. 2001. Promoción de la Salud y Adherencia. USA. East Boston Neighborhood Health Center.
- Thompson, J., y Davindow, L. 2006. Práctica contemporánea en farmacia. Segunda Edición. México, D.F. Mc Graw-Hill Interamericana.
- Tierney, J. Lawrence, M., *et al.* 2001. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 2002. 37ª edición. México. Editorial el Manual Médico.
- Trissel, L. 2000. Trissel's Stability of Compounded Formulations. 2ª edición. Washington, D.C. APhA.
- USP 2007. The United States Pharmacopoeia. USP XXX. Trigésima Edición. USA. USP.
- Yoshioka, S., y Stella, V. 2002. Stability of Drugs and Dosage Forms. USA. Kluwer Academic Publishers.

10. ANEXOS

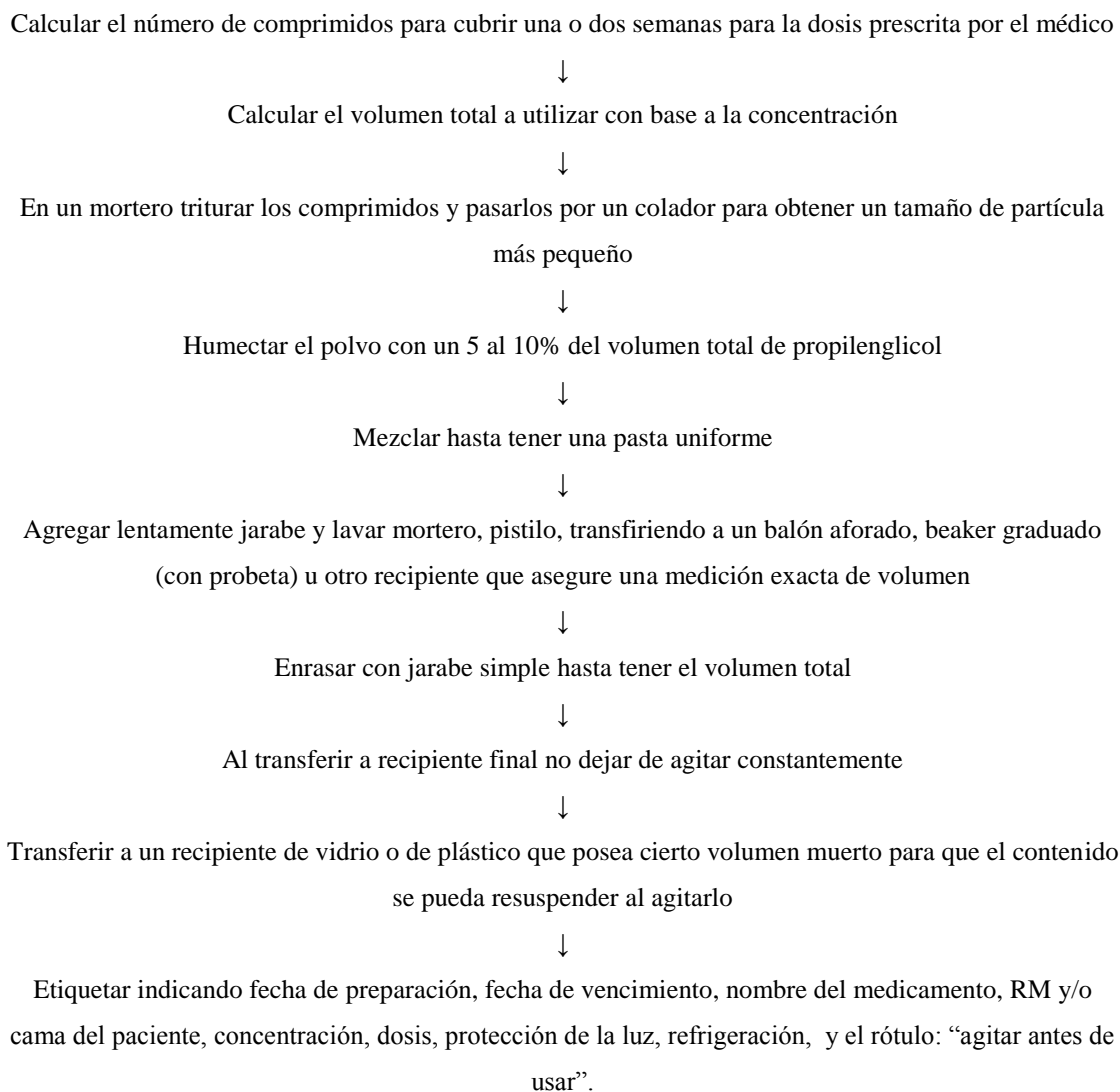
10.1 Boleta de Recolección de Datos

A	Propiedades físicas y organolépticas		
	Color		
	Olor		
	Sabor		
	Apariencia		
	pH		
	Densidad		
	Suspendibilidad		
CUMPLE		SI	NO

B	Propiedades Químicas		
	Identidad		
	Concentración de Principio activo		
	CUMPLE	SI	NO

C	Microbiología		
	Crecimiento de bacterias		
	Unidades formadoras de colonias		
	Ausencia de <i>E. Coli</i>		
	CUMPLE	SI	NO

10.2 Preparación de las formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol en el Hospital Roosevelt³



El tiempo de vida tentativo es no mayor de 15 días, dado que no se tienen suficientes datos de estabilidad .

³ Procedimiento realizado con base a las recomendaciones de Thompson y Davindow para elaboración de suspensiones, adaptado por Lic. André Chocó, asesor del estudio.

10.3 determinación de percentiles 25, 50 y 75 de las concentraciones de rifampicina y etambutol

Tabla anexa I. Medicamentos y su concentración de trabajo con base al cálculo de percentiles 25, 50 y 75

Medicamento	Concentraciones		
	Percentil 25 = C1	Percentil 50 = C2	Percentil 75 = 3
Rifampicina	250mg/5ml	300mg/5ml	315mg/5ml
Etambutol	487.5mg/6ml	600mg/6ml	656.25mg/6ml

Fuente: base de datos, registros sobre preparación de formulaciones magistrales en el Departamento de Farmacia Interna, Hospital Roosevelt

10.4 Especificaciones para cada tipo de envase utilizado dentro del estudio

a. Envase plástico utilizado en el estudio: Frasco HDPE estilo Boston



Material	HDPE (POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD)
Capacidad Util en mL	30 mL
Estilo	Boston Redondo
Información de la Base (mm)	Diámetro 32
Altura Total (mm)	74
Color	Blanco
Tapa	Diámetro de Rosca: 18/415 Color: Celeste Cierre: Liner sencillo con Termosellado SG90
Usos sugeridos	Farmacéutica/Fitoterapia, Emulsiones, jarabes, soluciones, Elixires, Tinturas, Suspensiones reconstituidas.

b. Envase de Vidrio utilizado en el estudio: Frasco Vidrio T3 estilo Boston



Material	Vidrio T3 (Tipo III.- Calizo)
Capacidad Util en mL	30 mL
Estilo	Boston redondo
Información de la Base (mm)	Diámetro 34
Altura Total (mm)	74
Color	Ámbar
Tapa	Diámetro de Rosca: 20/400 Color: Negro Cierre: Liner de espuma Polyseal™
Usos sugeridos	Farmacéutica/Fitoterapia, Emulsiones, jarabes, soluciones, Elixires, Tinturas, Suspensiones reconstituidas, Aceites esenciales, aromas y esencias