


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a knight on a white horse, holding a lance. Above the knight is a golden crown with a cross on top. The background is a landscape with green hills and a blue sky. The seal is surrounded by a circular border containing the Latin motto: "CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CETERAS ORBIS".

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UNA FÓRMULA MAGISTRAL A PARTIR DE  
INYECTABLE DE FUROSEMIDA (MARCA GENÉRICA) Y UNA FORMULACIÓN  
TIPO SOLUCIÓN ORAL ELABORADA A PARTIR DE MATERIA PRIMA PARA  
SER UTILIZADA EN EL DEPARTAMENTO DE FARMACIA DEL HOSPITAL  
MATERNO INFANTIL JUAN PABLO II.

INFORME DE TESIS

ANA CECILIA GARCÍA RECINOS

QUÍMICA FARMACÉUTICA

Guatemala, Noviembre de 2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UNA FÓRMULA MAGISTRAL A PARTIR DE  
INYECTABLE DE FUROSEMIDA (MARCA GENÉRICA) Y UNA FORMULACIÓN  
TIPO SOLUCIÓN ORAL ELABORADA A PARTIR DE MATERIA PRIMA PARA  
SER UTILIZADA EN EL DEPARTAMENTO DE FARMACIA DEL HOSPITAL  
MATERNO INFANTIL JUAN PABLO II.

INFORME DE TESIS

Presentado por:

ANA CECILIA GARCÍA RECINOS

Para optar el título de

QUÍMICA FARMACÉUTICA

Guatemala, Noviembre de 2022

## **JUNTA DIRECTIVA**

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Carmen Rodríguez	Vocal IV
Br. Paola Gaitán	Vocal V

## **DEDICATORIA**

### **A mis padres:**

Ana María Recinos y Mauricio García por su apoyo incondicional durante toda mi carrera universitaria y seguir haciéndolo hasta el día de hoy, por el esfuerzo y sacrificio que ni mil palabras alcanzarían para expresar lo agradecida que estoy, este triunfo también es de ustedes. Los quiero mucho.

### **A mis hermanos:**

Mahua, Liza y Beto porque cada uno me ha enseñado a ver la vida desde diferentes perspectivas y por apoyarme cada uno a su manera. Los quiero mucho.

### **A mis tíos, primos, familias García y Recinos:**

Que de una u otra forma me dieron palabras de aliento para no tirar la toalla y por todo el cariño recibido.

## AGRADECIMIENTO

De todo corazón quiero expresar un profundo agradecimiento a Jenny por motivarme a finalizar esta meta, por tu apoyo incondicional y por formar parte fundamental de mi vida. Te amo.

A Estefany por tu constante presión para que este día llegara, por la confianza generada a nivel profesional, sos una amiga extraordinaria. Te quiero mucho.

A mis amigos: Por todos los momentos buenos y malos compartidos en esta casa de estudios, por su amistad incondicional, sin ustedes la vida universitaria no hubiera sido maravillosa. Estarán en mi corazón por siempre. Los quiero.

A esta casa de estudios, Universidad de San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia por todo el conocimiento y valores adquiridos que me han ayudado en la formación de la profesional que soy hoy en día.

Un agradecimiento muy a especial a la Licda. Julita, Licda. Lucky de Haase y Licda. Aylin, por todo el conocimiento y enseñanzas de vida compartidas durante mi tiempo de auxiliar de cátedra y por el increíble apoyo recibido en la etapa de elaboración de esta investigación, son unas profesionales distinguidas que sin ustedes esto no habría sido posible.

Al Lic. Rudy Marroquín, por aceptar ser mi Co-Asesor y formar parte de esta investigación y el Hospital Materno Infantil Juan Pablo II, por brindarme la ayuda y materiales necesarios para la realización del estudio.

A Corporación Lancasco, por brindarme los materiales, equipos y espacio necesarios para realizar los análisis fisicoquímicos, en especial al Laboratorio Fisicoquímico de control de calidad, Supervisión de Microbiología y Gerencia de investigación y desarrollo.

A Mike por aguantarme y apoyarme en todas las dudas que tuve a lo largo de la elaboración de este informe, por estar siempre y ser ese amigo incondicional que todos necesitamos en nuestras vidas.

Y a todas esas personas que hicieron la pregunta más incómoda para un tesista, ¿y cómo va la tesis?, demostraron su interés y cariño hacia mí y que lo único que deseaban era que este día tan esperado finalmente llegara.

A todos, infinitas gracias.

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>3. ANTECEDENTES .....</b>	<b>3</b>
<b>3.1. Fórmula Magistral.....</b>	<b>3</b>
<b>3.2. Estudios de Estabilidad .....</b>	<b>5</b>
<b>3.2.1. Condiciones para realizar estudios de estabilidad .....</b>	<b>5</b>
<b>3.2.2. Estudios de estabilidad de fórmulas magistrales realizadas en Guatemala.....</b>	<b>7</b>
<b>3.3. Validación de métodos analíticos .....</b>	<b>9</b>
<b>3.4. Furosemida .....</b>	<b>11</b>
<b>3.4.1. Uso clínico .....</b>	<b>11</b>
<b>3.4.2. Mecanismo de acción .....</b>	<b>12</b>
<b>3.4.3. Farmacocinética .....</b>	<b>13</b>
<b>3.4.4. Interacciones farmacológicas.....</b>	<b>14</b>
<b>3.4.5. Efectos adversos.....</b>	<b>14</b>
<b>3.4.6. Estabilidad .....</b>	<b>15</b>
<b>3.4.7. Dosis y pautas de administración .....</b>	<b>15</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>17</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>18</b>
<b>5.1. General .....</b>	<b>18</b>
<b>5.2. Específicos.....</b>	<b>18</b>
<b>6. HIPÓTESIS.....</b>	<b>19</b>
<b>7. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>20</b>
<b>7.1. Universo .....</b>	<b>20</b>
<b>7.1.1. Muestra .....</b>	<b>20</b>
<b>7.2. Materiales.....</b>	<b>20</b>
<b>7.2.1. Recursos humanos.....</b>	<b>20</b>
<b>7.2.2. Recursos económicos e institucionales .....</b>	<b>20</b>

<b>7.2.3. Equipo de laboratorio .....</b>	<b>20</b>
<b>7.2.4. Cristalería y materiales.....</b>	<b>21</b>
<b>7.3. Reactivos.....</b>	<b>21</b>
<b>7.4. Metodología .....</b>	<b>21</b>
<b>7.4.1. Validación de metodología analítica.....</b>	<b>21</b>
<b>8. RESULTADOS .....</b>	<b>31</b>
<b>9. DISCUSION.....</b>	<b>34</b>
<b>10. CONCLUSIONES.....</b>	<b>37</b>
<b>11. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>38</b>
<b>12. REFERENCIAS.....</b>	<b>39</b>
<b>13. ANEXOS .....</b>	<b>43</b>
<b>Anexo 1. Resumen de datos de validación de metodo.....</b>	<b>43</b>
<b>Anexo 2. Metodo analítico de furosemida validado .....</b>	<b>50</b>
<b>Anexo 3. Formula y procedimiento de fabricación de Furosemida 5 mg/mL solución oral .....</b>	<b>52</b>
<b>Anexo 4. Especificaciones de Furosemida 5 mg/mL solución oral .....</b>	<b>53</b>
<b>Anexo 5. Resumen de datos de estabilidad a largo plazo (tiempo real). .....</b>	<b>54</b>
<b>Anexo 6. Monografía de Furosemida 5 mg/mL solución oral.....</b>	<b>67</b>

## 1. RESUMEN

La disponibilidad de formulaciones farmacéuticas adecuadas para la población pediátrica es de suma importancia para lograr un tratamiento exitoso. Ante la falta de ofertas en el mercado de formulaciones pediátricas el Hospital Materno Infantil Juan Pablo II recurre a elaboración de formulaciones magistrales, siendo la furosemida uno de las más utilizadas en pacientes pediátricos debido a problemas renales o cardiovasculares. La seguridad y eficacia son propiedades fundamentales de una formulación farmacéutica para ser usado en humanos. Por esa razón el presente estudio analizó la estabilidad de la formulación magistral de Furosemida. Se siguieron los parámetros de estabilidad a largo plazo definidos en el RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos: Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano. Para esto se validó un método analítico por cromatografía HPLC para la determinación de la concentración de Furosemida.

La estabilidad de la fórmula magistral evaluada se hizo en 3 lotes diferentes. Los cuales se almacenaron a 30°C y se analizaron diariamente por seis días las especificaciones fisicoquímicas, microbiológicas y el contenido de furosemida. Se determinó que al sexto día ya no cumple con las especificaciones de apariencia y microbiología. Por lo que se realiza la propuesta de una formulación que puede ser preparada de manera magistral a partir de materia prima de grado farmacéutico.

Con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de la formulación propuesta también se sometió a las mismas condiciones de estudio de estabilidad que la fórmula magistral. Se observó que cumple con las especificaciones definidas por un periodo de 30 días. Por lo que se puede considerar que las muestras así preparadas pueden permanecer almacenadas y utilizarse para extraer la dosis diaria del paciente durante un tiempo al menos 30 días.



## 2. INTRODUCCIÓN

La carencia de formulaciones pediátricas de fármacos por vía oral aceptados para niños es motivo de preocupación para los profesionales de la salud, ya que los pacientes pediátricos no son capaces de deglutir adecuadamente las formas farmacéuticas sólidas y el tratamiento que necesitan corresponde a dosificaciones bajas. Debido a esto en los hospitales el químico farmacéutico se ve obligado a acudir a las fórmulas magistrales que permiten flexibilidad en las dosis de los medicamentos prescritos dependiendo de las necesidades de cada paciente. Una fórmula magistral se define como un medicamento destinado a un paciente determinado, preparado por un farmacéutico o bajo su dirección para cumplir expresamente con una prescripción médica detallada con los compuestos medicinales de acción e indicación reconocidos legalmente (Feal, *et.al.*, 2003; Juárez, 2011; Provenza, 2014).

La estabilidad del componente activo en fórmulas magistrales es un factor de gran importancia ya que dichas drogas son menos estables en medios acuosos (o líquidos en general) que en el estado sólido; por lo tanto, es fundamental realizar estudios de estabilidad para asegurar una buena adherencia a los tratamientos (Juárez, 2011; Domínguez, 2015). En Guatemala no existe una base de datos sobre estabildades de fórmulas magistrales, ni materia prima utilizada para la preparación de las mismas por lo que existe una elevada probabilidad que el medicamento no sea efectivo.

El Departamento de Farmacia del Hospital Juan Pablo II cuenta con un laboratorio de producción donde se formulan las readecuaciones orales, el propósito de la investigación es realizar un estudio de estabilidad acelerada que evalúe aspectos organolépticos y fisicoquímicos (olor, color, sabor, pH y concentración de principio activo) de fórmulas magistrales preparadas a partir de inyectable de furosemida, ya que es uno de los medicamentos con mayor prescripción en el hospital y debido a su margen terapéutico reducido, se debe evitar concentraciones indeseables. En dicho estudio de estabilidad se evaluó una marca genérica haciendo una comparación con una formulación tipo solución a partir de materia prima preparada bajo condiciones propias de producción del Departamento de Farmacia de dicho hospital.

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1. Fórmula Magistral

Los medicamentos se presentan en diferentes formas farmacéuticas que influyen en su actividad terapéutica. Es frecuente, y a veces no justificado, el uso de medicamentos por vías de administración diferente a la indicada en el prospecto o la alteración de la integridad de la forma farmacéutica (Rua, 2011; Gutiérrez, 2012).

Una fórmula magistral se define como un medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico o bajo su dirección para cumplir expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico dispensado en su oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información para el usuario (del Arco, 2005; Juárez-Olguín, 2011; García, 2019).

Los requisitos que deben tomarse en cuenta al desarrollar fórmulas farmacéuticas para pediatría son:

- Estas deber ser preparadas con sustancias de conocidas e indicaciones reconocidas legalmente y según las directrices de algún formulario antes establecido.
- En algunos casos al no tener un formulario establecido se puede pedir a entidades legalmente acreditadas por la autoridad sanitaria competente la realización de una o varias fases de elaboración y/o control de las FM.
- En toda formulación se debe tener muy en cuenta las normas de una correcta elaboración y se debe realizar un control de calidad que acrediten que son formulaciones estables con la concentración solicitada.
- En todas las formulaciones debe estar identificado el nombre del químico o bioquímico farmacéutico que prepara la formulación, así como toda la información necesaria para la correcta identificación conservación y utilización. (Sánchez-González, 2015; Domínguez, 2015)

El uso de fórmulas magistrales, tiene ciertas ventajas y desventajas que a continuación se mencionan:

- **Ventajas**

- Utilizar un principio activo que no está disponible como especialidad farmacéutica, por falta de rentabilidad para un eventual laboratorio fabricante, o por problemas de estabilidad fisicoquímica.

- Ajustar la dosis, forma farmacéutica o vía de administración a las necesidades de un determinado paciente principalmente para neonatos y pediátricos.

- Sustituir una especialidad farmacéutica porque uno de los componentes de su excipiente no es bien tolerado por el paciente.

- Seguro y sencillo de elaborar.

- Permite la asociación en la misma fórmula varios principios activos.

- Cambio de vehículo en medicamentos por vía oral.

- Permite la individualización del tratamiento, adaptándolos a la intensidad de la patología y a las circunstancias del paciente.

- Evita la automedicación, porque se prescribe en poca cantidad, tiene poca caducidad, y así se logra que no queden restos en los botiquines caseros. Y por ser individualizado, se evita su uso por otras personas.

(Anderson & Lynn, 2009; Domínguez, 2015)

- **Desventajas**

- Escaso conocimiento y divulgación de información acerca de su elaboración, estabilidad y propiedades fisicoquímicas.

- Las fórmulas magistrales son el grupo de medicamentos sobre los que no existe una regulación.

- Sólo puede utilizarse sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente.

- No pueden asociarse en una misma fórmula anorexígenos, psicotrópicos, hormonas, laxantes y diuréticos entre sí o con otros medicamentos.

(Domínguez, 2015)

### **3.2. Estudios de Estabilidad**

La fórmula magistral además de las propiedades que se le confieren para el tratamiento o prevención de enfermedades debe cumplir con una serie de parámetros como los de seguridad, eficacia, identificación, físico, químicos, entre otros. Dichos parámetros son evaluados en un estudio de estabilidad (Escribano, 2004; Fernández y Ballesteros, 2012).

Los estudios de estabilidad se definen como las pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o los productos terminados, según sea el caso. Las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar el período de validez del medicamento en su envase primario original y en condiciones de almacenamiento específicas, para la zona climática IV (es la zona climática dentro de la cual se encuentran los países con clima tropical con temperatura de  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y una humedad relativa de  $65 \pm 5\%$ ) (COMIECO, 2010).

#### **3.2.1. Condiciones para realizar estudios de estabilidad**

La estabilidad de un medicamento debe realizarse en condiciones controladas o aceleradas. Se aplica para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro; se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o tres lotes de producción o su combinación con la formulación y el material de empaque/envase primario sometido a registro.

**Tabla No.1 Condiciones para realizar estudios de estabilidad de medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación**

<b>Condiciones de Almacenamiento</b>	<b>Frecuencia de Análisis</b>	<b>Período Mínimo</b>
<b>40°C ± 2°C con 75%±5% de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas</b>	Inicial 90 días 180 días	No menor a 6 meses
<b>40°C ± 2°C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas</b>	Inicial 90 días 180 días	No menor a 6 meses

Fuente: Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO). (2010). Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10: Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad para Uso Humano, Primera Actualización, Centro América.

Consejo Internacional sobre armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso Humano (ICH). (2003). Guía sobre Estudios de Estabilidad de Nuevas Sustancias y Productos Farmacéuticos. Recuperado de: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A_R2_Guideline.pdf)

**Tabla No.2 Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que requieren refrigeración**

<b>Condiciones de Almacenamiento</b>	<b>Período Mínimo</b>	<b>Frecuencia de Análisis</b>
<b>25°C ± 2°C con 60%±5% de humedad relativa</b>	No menor de 6 meses	Inicial, 3 y 6 meses

Fuente: Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO). (2010). Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10: Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad para Uso Humano, Primera Actualización, Centro América

Consejo Internacional sobre armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso Humano (ICH). (2003). Guía sobre Estudios de Estabilidad de Nuevas Sustancias y Productos Farmacéuticos. Recuperado de: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A_R2_Guideline.pdf)

El empaque primario de un medicamento con un principio activo fotosensible debe proporcionar protección a la luz y demostrar que el producto es estable. Para esto debe evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o luz artificial que simulen condiciones normales, durante 3 meses, con un análisis inicial y otro final. En el caso que el producto lleve un empaque que lo proteja de la luz, se requerirá únicamente la presentación de documentación técnica que avale dicha protección (COMIECO, 2010).

Para el farmacéutico tanto de hospital como el comunitario le es de gran utilidad tener estudios realizados que reproduzcan fielmente las condiciones habituales de almacenamiento en sus estanterías y

así establecer una referencia más fiable, así como promover una revisión metódica de la estabilidad de las formulaciones magistrales ya que en algunos casos tienen períodos de validez excesivamente cortos, lo cual es posible que no sea real, a la vista de los estudios hasta ahora realizados donde se determinan plazos de validez superiores a los 3 meses. No existe ninguna normativa que establezca las condiciones específicas de estabilidad o validez de dichas formulaciones (Vijay, *et. al.*, 2011; Fernández y Ballesteros, 2012).

### **3.2.2. Estudios de estabilidad de fórmulas magistrales realizadas en Guatemala**

En el 2009 Rodas 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.

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 Dicloxacilina suspensión para reconstituir por HPLC”, se utilizaron un total de 70 muestras mantenidas a temperatura de 37 y 45 °C durante un período 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.

En un seminario de investigación realizado en 2012 por Salazar y Salguero de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la

Universidad de San Carlos de Guatemala se evaluó la estabilidad fisicoquímica y de tres fórmulas magistrales, elaboradas por la Farmacia Satélite de pediatría del Hospital Roosevelt, donde se concluye que a partir del tercer día de almacenamiento a 37°C inicia la degradación del principio activo y al quinto día la concentración del principio activo se encuentra por debajo del 80%.

### **3.3. Validación de métodos analíticos**

La validación de los métodos de ensayo se entiende como una acción o un procedimiento destinado a establecer pruebas documentales que demuestren científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas, esencialmente en términos de su exactitud, precisión, entre otros. Implica la demostración de la determinación de las fuentes de variabilidad y del error sistemático y al azar de un procedimiento, no sólo dentro de la calibración sino en el análisis de muestras reales (ICH, 2006; COMIECO, 2006).

Se deben validar los siguientes procedimientos analíticos químicos, físicos y microbiológicos:

Categoría I: pruebas cuantitativas del contenido del (los) principio(s) activo(s), constituyen procedimientos químicos o microbiológicos que miden el (los) analito(s) presente(s) en una muestra determinada.

Categoría II: pruebas para la determinación del contenido de impurezas o de valores límites para el control de impurezas. Pueden ser pruebas cuantitativas o una prueba cualitativa para determinar si la impureza está presente en la muestra por encima o por debajo de un valor límite especificado. Cualquiera de los dos pretende reflejar con exactitud las características de pureza de la muestra. Los parámetros de validación requeridos por una prueba cuantitativa son diferentes a los de una prueba cualitativa de cumplimiento de límite.



Categoría III: pruebas físico químicas de desempeño. Constituyen procedimientos de ensayo que miden características propias del desempeño del medicamento, por ejemplo, la prueba de disolución. Las características de la validación son diferentes a las de las otras pruebas, aunque las pueden incluir.

Categoría IV: pruebas de identificación. Aquellas que se realizan para asegurar la identidad de un analito en una muestra. Esto normalmente se realiza por comparación de una propiedad de la muestra, contra la de un estándar de referencia, por ejemplo, espectros, comportamiento cromatográfico, reactividad química y pruebas microcristalinas.

Pruebas microbiológicas: aquellas que se realizan para asegurar la calidad microbiana del medicamento (COMIECO, 2006).

**Tabla No.3 Parámetros de desempeño de los procedimientos analíticos fisicoquímicos**

Parámetro de desempeño	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
	Principio(s) activo(s)	Prueba de límite Cuantitativa	Prueba de límite Cualitativa	Fisicoquímico desempeño	Identificación
<b>Exactitud</b>	SI	SI	*	*	NO
<b>Precisión</b>	SI	SI	NO	SI	NO
<b>Especificidad</b>	SI	SI	SI	*	SI
<b>Límite de Detección</b>	NO	NO	SI	*	NO
<b>Límite de Cuantificación</b>	NO	SI	NO	*	NO
<b>Linealidad</b>	SI	SI	NO	*	NO
<b>Intervalo</b>	SI	SI	*	*	NO

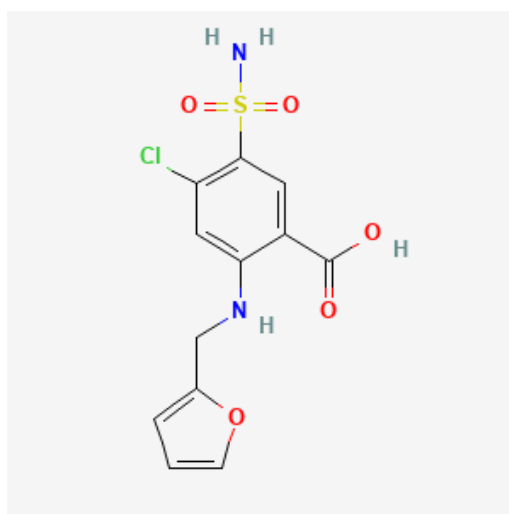
\*Puede requerirse dependiendo de la naturaleza del ensayo

Fuente: Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO). (2006). Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos.

### 3.4. Furosemida

La furosemida es un diurético del asa que produce una diuresis de instauración rápida y corta duración. La furosemida bloquea el sistema de co-transporte de  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ , localizado en la membrana de la célula luminal de la rama ascendente del asa de Henle: la eficacia de la acción salurética de la furosemida, por consiguiente, depende del fármaco que llega a los túbulos a través de un mecanismo de transporte de aniones. La acción diurética resulta de la inhibición de la resorción de cloruro sódico en este segmento del asa de Henle. Los efectos secundarios de la excreción aumentada de sodio son el incremento de la excreción de orina (debido al agua unida por ósmosis) y el incremento de la secreción de potasio del túbulo distal. La excreción de iones calcio y magnesio también resulta aumentada (Pacifici, 2013; Rodríguez y Cendales, 2015; AEP, 2017).

Figura 1. Estructura Química de Furosemida



Fuente: (National Center for Biotechnology Information, 2022)

#### 3.4.1. Uso clínico

- Edema de origen cardíaco, hepático o renal
- Tratamiento coadyuvante del edema agudo de pulmón
- Urgencias hipertensivas

- HTA esencial, HTA en presencia de insuficiencia renal crónica avanzada
- Oliguria por insuficiencia renal
- Trastornos hidroelectrolíticos: hipercalcemia, hiperpotasemia
- Hiperaldosteronismo hiporreninémico
- Sostén de diuresis forzada en intoxicaciones

(OMS, 2004)

### **3.4.2. Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción de la furosemida no se conoce completamente. Parece actuar principalmente por inhibición activa de la reabsorción de iones cloruro en el segmento ascendente del asa de Henle. Se incrementa la excreción urinaria de sodio, cloruro, potasio, hidrógeno, calcio, magnesio, amonio, bicarbonato y, posiblemente, fosfato. La excreción de cloruro excede a la de sodio y existe un aumento del intercambio de sodio por potasio que lleva a una mayor excreción de potasio. La consecuencia de una baja osmolaridad de la médula inhibe la reabsorción de agua por los riñones. Existe la posibilidad que la furosemida pueda actuar también en un lugar más proximal (Carone, *et.al.*, 2016; Huang, *et. al.*, 2016).

Además de sus acciones diuréticas, la furosemida ha demostrado aumentar la capacidad venosa periférica y reduce el flujo sanguíneo del antebrazo. También reduce la resistencia vascular renal que resulta en un aumento del flujo sanguíneo renal, cuya cantidad es proporcional a la resistencia inicial. La administración de furosemida ha demostrado incrementar la actividad plasmática de la renina, las concentraciones plasmáticas de norepinefrina y las concentraciones plasmáticas de arginina-vasopresina. Las alteraciones en el sistema

renina-angiotensina-aldosterona pueden intervenir en el desarrollo de tolerancia aguda (Carone, *et.al.*, 2016).

### **3.4.3. Farmacocinética**

Absorción: La furosemida se absorbe rápidamente, aunque de manera incompleta del tracto gastrointestinal. Alcanza su efecto terapéutico después de 5 minutos de la inyección intravenosa y se prolonga hasta por 2 horas. La absorción se reduce en pacientes con enfermedad renal terminal, y está reducida probablemente también en enfermos con intestino edematoso producido por insuficiencia cardíaca congestiva o síndrome nefrótico; en estos pacientes puede ser preferible la administración parenteral. Unión a proteínas: Muy elevada 91-97 %, casi totalmente a la albúmina y la unión es menor en pacientes con síndrome nefrótico y en la insuficiencia renal aguda y crónica (Carone, *et.al.*, 2016).

Metabolismo: Hepático. Vida media: Existen amplias variaciones entre los individuos. Normal: De 1/2 a 1 hora. Anúrico: De 75 a 155 minutos. En pacientes, con insuficiencia renal y hepática se han descrito vidas medias de 11 a 20 horas. En neonatos las vidas medias descritas están prolongadas, probablemente debido al bajo aclaramiento renal y hepático. Tiene una vida media bifásica en plasma, la cual se puede ver afectada en la insuficiencia renal y hepática. Comienzo de la acción: Vía intravenosa: 5 minutos. Tiempo hasta el efecto diurético máximo: Vía intravenosa: De 1/3 a 1 hora. Duración de la acción diurética: Vía intravenosa: 2 horas (Carone, *et.al.*, 2016).

Eliminación: Renal (88 %), se excreta a las 4 horas en su forma original y como glucurónido de furosemida y como metabolito amino

libre; Fecal (8-18 %). En pacientes con alteración renal severa el aclaramiento renal está reducido, pero la totalidad del aclaramiento plasmático permanece inalterado, ya que aumenta el aclaramiento no renal. En pacientes con uremia, el aclaramiento renal y el extrarrenal, disminuyen y la eliminación se retrasa (Carone, *et.al.*, 2016).

#### **3.4.4. Interacciones farmacológicas**

Disminuye los efectos de heparina, warfarina, estreptoquinasa, uroquinasa, litio, digitálicos, medicamentos nefrotóxicos, ototóxicos, amiodarona, disopiramida, flecainida, quinidina: se potencia su toxicidad. Alcohol, anestésicos generales, antihipertensivos, IMAO, ansiolíticos, hipnóticos, levodopa, nitratos: potencian su efecto hipotensor. AINE: disminuye su efecto diurético, aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. Ketorolaco, corticosteroide, estrógenos: antagonizan su efecto hipotensor.

Lidocaína: antagoniza la acción de lidocaína. Aminoglucósidos: aumenta el riesgo de ototoxicidad. Hipoglicemiantes orales y la insulina: interfiere sus efectos. Carbamazepina aumenta el riesgo de hiponatremia. Anfotericina B, teofilina: aumenta el riesgo de hipocalcemia. Pimozida, tioridazina, fenotiazinas sotalol: aumenta el riesgo de arritmias ventriculares. Calcio (sales), vitamina D: aumenta el riesgo de hipercalcemia. Pruebas de laboratorio: aumenta los niveles séricos de urea, ácido úrico, glucosa y disminuye los de calcio, potasio, sodio, cloro y magnesio (AEP, 2017).

#### **3.4.5. Efectos adversos**

Los efectos adversos de la furosemida son usualmente reversibles. Puede ocasionar alteraciones electrolíticas, como hipopotasemia o hipomagnesemia, así como alteraciones en el balance ácido base con alcalosis metabólica. También pueden ocurrir elevaciones de la creatinina y BUN. Como sulfonamida, puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan como

rash o nefritis intersticial. Por último, y no menos importante, es la ototoxicidad inducida por estos medicamentos, que incluso puede llevar a la pérdida auditiva permanente (Rodríguez y Cendales, 2015; OMS, 2004).

#### **3.4.6. Estabilidad**

La furosemida inyectable debe almacenarse a temperatura ambiente controlada y protegerse de la luz; la exposición a esta última puede cambiar su color; no usar soluciones de furosemida si tienen un color amarillo. La refrigeración puede producir precipitación o cristalización; sin embargo, es posible solubilizarla de nuevo a temperatura ambiente o por calentamiento sin afectar su estabilidad; las soluciones de furosemida son inestables en medios ácidos, pero muy estables en los básicos; la solución para infusión mezclada con soluciones salina normal o glucosada al 5% es estable 24 horas a temperatura ambiente (Salazar y Salguero, 2012; Cies, *et. al.*, 2016).

#### **3.4.7. Dosis y pautas de administración**

##### Lactantes y niños:

Oral: 2mg/kg una vez al día; si hay respuesta, pueden aumentarse 1 a 2mg/kg/ dosis cada 6 a 8h; no exceder 6mg/kg/dosis.

IM, IV: 1 a 2mg/kg/dosis cada 6 a 12h

Infusión IV continua: 0.05mg/kg/h; ajustar la dosis hasta alcanzar el efecto clínico deseado

##### Adultos:

Oral: inicial: 20 a 80mg/dosis; aumentar 20 a 40 mg/dosis a intervalos de 6 a 8h. El intervalo usual de la dosis de mantenimiento es dos veces al día o cada día; puede aumentarse hasta 600mg/día en estados edematosos graves.

IM, IV: 20 a 40mg/dosis; repetir en 1 a 2h según se requiera y aumentar 20 mg/dosis hasta obtener el efecto deseado; intervalo de dosificación usual: 6 a 12h; la dosis usual para edema pulmonar agudo es de 40mg IV; si no es adecuada, la dosis puede aumentarse a 80mg (OMS, 2004; Salazar y Salguero, 2012).

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La carencia de formulaciones de fármacos por vía oral para uso pediátrico, es uno de los vacíos de la industria farmacéutica, preocupando a profesionales de la salud, padres y quienes pueden tener pacientes o familiares menores de 5 años. Para cubrir este vacío terapéutico se recurre a la formulación magistral, para lograr la administración de medicamentos a pacientes prematuros, recién nacidos y niños pequeños. *“Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de la mitad de los niños en países desarrollados reciben medicamentos cuyas dosis están preparadas para adultos y no cuentan con autorización para ser usados en menores. Así, se sabe que un 80% de los medicamentos comercializados no incluyen datos pediátricos suficientes, especialmente en lo que respecta a la dosificación, porcentaje que puede alcanzar el 90% en neonatos. Todo ello conlleva a un aumento de errores y problemas asociados a la medicación, notoriamente más frecuentes en la infancia que entre adultos”.*

La preparación de una fórmula magistral puede dar lugar a errores que provoquen serias consecuencias. Existe riesgo de contaminación, además un cambio en la forma farmacéutica afecta la composición, estabilidad, conservación, coste, aceptación, biodisponibilidad y el efecto terapéutico. Estos riesgos muestran la necesidad de realizar investigaciones sobre la estabilidad física, química y microbiológica de las fórmulas magistrales pediátricas para que los profesionales de la salud puedan contar con la información necesaria, que por el momento es muy escasa a nivel nacional.

Debido a la importancia de generar datos de referencia sobre la estabilidad de las formulaciones magistrales, el propósito de la investigación es realizar un estudio de estabilidad acelerada que evalúe aspectos fisicoquímicos (olor, color, sabor, pH y concentración de principio activo) de fórmulas magistrales preparadas a partir de inyectables de furosemida, ya que es uno de los medicamentos con mayor prescripción en el Hospital Materno Infantil Juan Pablo II y debido a su margen terapéutico reducido, se debe contar con concentraciones seguras.



## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. General**

Determinar la vida útil de una formulación magistral y una nueva formulación tipo solución oral (partiendo de materia prima) de furosemida mediante un estudio de estabilidad a tiempo real.

### **5.2. Específicos**

**5.2.1.** Realizar la validación de la metodología adecuada para la valoración de furosemida.

**5.2.2.** Cuantificar la concentración de furosemida de una formulación magistral preparada a partir de inyectables, por medio de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia.

**5.2.3.** Cuantificar la concentración de furosemida de una nueva formulación tipo solución oral preparada a partir de materia prima, por medio de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia.

**5.2.4.** Comparar la estabilidad fisicoquímica de una formulación magistral contra una nueva formulación tipo solución oral de furosemida.

## **6. HIPÓTESIS**

La formulación tipo solución oral muestra un mayor período de estabilidad física y química en comparación con la formulación magistral de furosemida.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1. Universo

Readequación oral y solución oral de furosemida.

#### 7.1.1. Muestra

Muestras de tres lotes de fórmulas magistrales y soluciones orales de furosemida fabricados en el Departamento de Farmacia del Hospital Juan Pablo II según Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.42:07 “Productos Farmacéuticos Medicamentos de Uso Humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica”.

### 7.2. Materiales

#### 7.2.1. Recursos humanos

Ana Cecilia García Recinos	Autor
Licda. Julia Amparo García Bolaños	Asesor
Lic. Rudy Alfonso Marroquín Rosales	Co-Asesor
M. A. Alma Lucrecia Martínez de Haase	Revisor

#### 7.2.2. Recursos económicos e institucionales

- Biblioteca Central, Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Biblioteca, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. USAC.
- Hospital Materno-Infantil Juan Pablo II
- Laboratorio Fisicoquímico de Corporación Lancasco, S. A.

#### 7.2.3. Equipo de laboratorio

- Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución con detector UV (Hitachi LaChrom Elite; Detector UV Modelo L-2400; Horno Modelo L-2300; Automuestreador Modelo L-2200; Bomba Modelo L-2130)
- Columna LiChrospher® 100 RP-18 (5µM) 250x4.6mm
- Balanza Analítica Mettler AE160 (0.0001g)

- Baño Ultrasónico
- Pipeta automática BRAND Transferpette® 1-10mL

#### 7.2.4. Cristalería y materiales.

- Balones volumétricos actínicos de 100 y 25 mL
- Beakers de 50, 100 y 600mL
- Kitasato de 1000mL
- Micropipetas plásticas
- Probetas de vidrio de 10mL
- Probetas plásticas de 1000mL
- Microespatúla de acero inoxidable
- Jeringas plásticas de 5mL
- Viales de 2mL
- Tips para pipeta BRAND Transferpette®
- Filtros de membrana de 0.45 micras

#### 7.3. Reactivos

- Estándar Secundario Estandarizado de Furosemida
- Acetonitrilo grado HPLC
- Agua grado HPLC

#### 7.4. Metodología

##### 7.4.1. Validación de metodología analítica.

Se procedió a validar el método (anexo No.2) haciendo las adaptaciones necesarias para formulación de solución oral y readecuación pediátrica. Se procedió a evaluar los parámetros según lo indicado en el RTCA 11.03.39:06 “Productos farmacéuticos. Validación de métodos analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos”. Parámetros a

evaluar para metodologías no oficiales, se puede observar el resumen de los resultados obtenidos en el Anexo No. 1.

#### **7.4.1.1. Adecuación del Sistema**

**Preparación del Estándar:** se pesó exactamente 10.0 mg de Furosemida y trasvasó cuantitativamente a un balón volumétrico de 100 mL. Se agregaron 10 mL de Metanol y sonificó durante 3 minutos. Cuando este llegó a temperatura ambiente, se aforó con fase móvil y agitando para homogenizar. Se tomó una alícuota de 2.5 mL y trasvasó cuantitativamente a un balón volumétrico de 25 mL. Se aforó con fase móvil y agitó. Se filtró utilizando un filtro de membrana de 0.45 micras. *Concentración final: 10.0 µg/mL de Furosemida*  
Nota: Trabajar por duplicado.

*Adecuación del sistema:* se inyectó una serie de 6 veces el estándar No. 1,

*Criterio de aceptación:* la adecuación del sistema cumple cuando la Desviación Estándar Relativa (%CV) del área del pico obtenida para la curva es menor o igual a 2%. Se repite procedimiento para el estándar No. 2

#### **7.4.1.2. Selectividad**

*Formulación Placebo:* preparó de la misma forma que se prepararía una muestra representativa del producto, sin tomar en cuenta el principio activo. Preparación total de muestra 100 mL, para la preparación de las muestras para HPLC se siguió el siguiente procedimiento.

Se inyectó por triplicado la cada una de las siguientes muestras:

- Estándar: tal y como se preparó en el inciso 7.4.1.1.

- Placebo: se midió 1.0 mL de la formulación de placebo previamente preparada, trasvasando cuantitativamente a balón volumétrico de 100 mL. Se agregó 100 mL de metanol para disolver con ayuda de baño de ultrasonido por 3 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se aforo a volumen, agitando para homogenizar.
- Fase móvil y diluyente: inyección directa
- Estándar + placebo:  
Todas las muestras se filtraron por una membrana de 0.45 micras.

**Criterios de aceptación:**

- Principio Activo: La respuesta en el cromatograma está dada solamente por el activo Furosemida.
- Placebo: No debe presentar interferencias en el tiempo de retención donde se registra Furosemida.
- Comparación entre principio activo y principio activo + placebo: El cromatograma debe estar exento de interferencias provenientes del placebo en el tiempo de retención del activo y en ambos estudios el principio activo debe concordar tanto en la concentración como en el tiempo de retención.
- Fase Móvil: No debe presentar interferencias en los tiempos de retención donde se registra Furosemida.

**7.4.1.3. Linealidad del Sistema**

*Preparación de muestras:* Se prepararon muestras de solución estándar en un intervalo de concentraciones comprendido entre 80% a 130% de la concentración de trabajo (0.10  $\mu\text{g/mL}$  de furosemida).

*Solución Madre (Activo):* se pesó con exactitud 10.0 mg de Furosemida y trasvasado cuantitativamente a un balón

volumétrico de 100 mL. Se agregó 10 mL de Metanol y sonificó durante 3 minutos. Al llegar a temperatura ambiente se aforó con fase móvil.

Luego se procedió a medir los mL indicados en la Tabla No. 4, trasvasando de manera cuantitativa cada alícuota a un balón de 25 mL. Se aforó con fase móvil y se filtró con un filtro de 0.45 micras. Se inyectó por duplicado las muestras y se procedió a calcular el porcentaje recuperado.

**Tabla No.4 Alícuotas y concentraciones para Linealidad del Sistema**

[%]	mL tomados de Solución Madre	Concentración Final Furosemida [ $\mu\text{g/mL}$ ]
<b>80</b>	2.00	<b>8.00</b>
<b>90</b>	2.25	<b>9.00</b>
<b>100</b>	2.50	<b>10.00</b>
<b>110</b>	2.75	<b>11.00</b>
<b>120</b>	3.00	<b>12.00</b>
<b>130</b>	<b>3.25</b>	<b>13.00</b>

Fuente: datos experimentales.

**Criterios de aceptación:**

$r^2 \geq 0.985$

IC( $\beta_1$ ) No debe incluir el cero

**7.4.1.4. Linealidad del Método**

*Preparación de muestras:* se prepararon soluciones estándares en un intervalo de concentraciones comprendido entre 80% a 130% de la concentración de trabajo.

*Solución Madre (Activo):* se pesó con exactitud 10.0 mg de Furosemida y se trasvaso cuantitativamente a un balón volumétrico de 100 mL. Agregando 10 mL de Metanol y se sonificó durante 3 minutos. A temperatura ambiente, se aforó con fase móvil y se agitó.

Luego se procedió a medir los mL de activo y placebo indicados en la Tabla No. 5, trasvasando de manera cuantitativa cada alícuota a un balón de 25 mL. Se aforó con fase móvil y se filtró con un filtro de 0.45 micras. Se inyectó por duplicado las muestras y se procedió a calcular el porcentaje recuperado.

**Tabla No.5 Alícuotas y concentraciones para Linealidad del Método**

[%]	mL tomados de solución madre (activo)	mL tomados de placebo	Concentración Final Furosemida [ $\mu\text{g/mL}$ ]
<b>80</b>	2.00	0.200	<b>8.00</b>
<b>90</b>	2.25	0.225	<b>9.00</b>
<b>100</b>	2.50	0.250	<b>10.00</b>
<b>110</b>	2.75	0.275	<b>11.00</b>
<b>120</b>	3.00	0.300	<b>12.00</b>
<b>130</b>	<b>3.25</b>	<b>0.325</b>	<b>13.00</b>

**Procedimiento:**

Luego de adecuar el sistema; Inyectar por duplicado las muestras de 70% a 130% preparadas en el inciso anterior. Calcular el porcentaje recuperado.

**Criterios de Aceptación**

Coeficiente de Determinación ( $r^2$ ): mínimo 0.996

Coeficiente de Variación de factores de respuesta: máximo 3%

Prueba de Linealidad de la Pendiente  $P = 0.05$ ; y  $n-2$  grados de libertad  $t_{\text{exp}} > t_{\text{Tablas}}$

Prueba de Linealidad del Intercepto  $P = 0.05$ ; y  $n-2$  grados de libertad  $t_{\text{exp}} > t_{\text{Tablas}}$

**7.4.1.5. Exactitud**

**Exactitud a partir 3 niveles de concentración**

La exactitud puede validarse mediante el análisis de muestras a 3 concentraciones diferentes: se prepararon soluciones de principio activo en concentraciones



comprendidas de 80%, 100% y 130% de la concentración de trabajo.

**Muestras:** se prepararon las muestras pesando las cantidades de Furosemida y midiendo los mL de placebo indicadas en la tabla No. 6, donde se enumera en cada intervalo de concentración (%) la proporción de esta mezcla necesaria para cada nivel de concentración:

**Tabla No.6 pesos y volúmenes para exactitud**

[%]	Peso Furosemida [mg]	mL de placebo	Concentración Final Furosemida [ $\mu\text{g/mL}$ ]
<b>80 – 1</b>	8.0	0.400	<b>8.0</b>
<b>80 – 2</b>	8.0	0.400	<b>8.0</b>
<b>80 – 3</b>	8.0	0.400	<b>8.0</b>
<b>100 – 1</b>	10.0	0.500	<b>10.0</b>
<b>100 – 2</b>	10.0	0.500	<b>10.0</b>
<b>100 – 3</b>	10.0	0.500	<b>10.0</b>
<b>130 – 1</b>	13.0	0.650	<b>13.0</b>
<b>130 – 2</b>	13.0	0.650	<b>13.0</b>
<b>130 – 3</b>	<b>13.0</b>	<b>0.650</b>	<b>13.0</b>

Fuente: datos experimentales.

**Procedimiento:** se pesaron los mg de Furosemida indicados en la tabla No. 6 y se trasvaso cuantitativamente a un balón volumétrico de 100 mL. Se agrego 10 mL de metanol y se sonico por 3 minutos. Se dejó enfriar a temperatura ambiente para aforar con fase móvil y agitar. Se tomó una alícuota de 5 mL y se trasvaso a balón de 50 mL para alcanzar la concentración deseada agregando los mL de placebo que se indican en la tabla No. 6, se aforó, agito y filtró en una membrana de 0.45 micras. Se inyectaron las muestras por duplicado y se calculó el porcentaje recuperado.

Criterios de aceptación:

- No. de Muestras (n)
  - Prueba de Cochran
  - Prueba de t de Student para el % de Recuperación
- P = 0.05, gl = n-1

$$G_{exp} < G_{tablas}$$
$$t_{exp} < t_{Tablas}$$

#### 7.4.1.6. Precisión Intermedia de Contenido

Se determinó el efecto de distintos factores de variación en el análisis de dos conjuntos de 6 muestras preparadas independientemente. Los factores de variación son los siguientes:

- Analista (diferente)
- Equipo cromatográfico (diferente)
- Día de análisis (diferente)
- Instrumentación (reactivos y columna), (igual).
- Condiciones ambientales (Igual).
- Laboratorio (igual)

**PREPARACION DE MUESTRAS** (los 2 analistas deben de seguir el mismo procedimiento)

**Preparación del Estándar:** se pesaron 10.0 mg de furosemida y se trasvasaron a un balón de 100 mL. Se agregó 10 mL de metanol y se sonificó por 3 minutos. Se dejó enfriar a temperatura ambiente para aforar con fase móvil y agitar. Se tomó una alícuota de 2.5 mL y se trasvasó cuantitativamente a un balón de 25 mL. Se aforó con fase móvil, se agitó y filtró por una membrana de 45 micras, la concentración final debe de ser de final: 10.0 µg/mL de Furosemida. Se trabajó por duplicado.

**Preparación de la Muestra:** se pesó 1.0 mL de Readecuación oral de Furosemida y trasvasar cuantitativamente a un balón volumétrico de 100 mL, se agregó 10 mL de Metanol y sonifico durante 3 minutos. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se aforo con fase móvil y se agitó. Se filtró por una membrana de 0.45 micras. Concentración final: 10.0 µg/mL de Furosemida. Se trabajó por duplicado.

### **Procedimiento**

*Adecuación del sistema:* Inyectar una serie de 5 o 6 veces el estándar No. 1, la adecuación del sistema cumple cuando la Desviación Estándar Relativa (%CV) del área del pico obtenida para la curva es menor o igual a 2%.

Luego inyectar por duplicado el estándar No. 2 y las muestras. Calcular el porcentaje recuperado.

### **Criterios de Aceptación**

Los métodos aceptables para la determinación de estudios de precisión se basan en la evaluación estadística de las dispersiones de los resultados, que se mencionan a continuación:

<b>No. de Muestras (n)</b>	<b>Mínimo 6</b>
<b>Media (X)</b>	<b>aprox. 100%</b>
<b>Desviación estándar (s)</b>	<b>máximo 2%</b>
<b>IC (95%) % para la diferencia de medias.</b>	<b>Máximo 3%</b>
<b>Test t de Student para la diferencia de medias (P = 0.05)</b>	<b><math>t_{exp} &lt; t_{Tablas}</math></b>

#### 7.4.2. Estudio de Estabilidad a Largo Plazo o Tiempo Real

El Departamento de Farmacia del Hospital Materno-Infantil Juan Pablo II elaboró tres lotes piloto de fórmula magistral de furosemida a partir de un producto inyectable de furosemida y utilizando base de jarabe (azúcar al 65% p/p), según el Procedimiento estándar (PEO) para preparación de fórmulas magistrales (Lotes 1, 2 y 3). A su vez, se elaboraron tres lotes piloto de solución oral de furosemida partiendo de materia prima utilizando frasco PET color blanco como empaque primario, los 3 lotes se almacenaron a las mismas condiciones según la fórmula y procedimientos propuestos del Anexo No. 3 (Lotes A, B y C).

Las muestras de los 6 lotes piloto se almacenaron en condiciones según el RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano descritas en la siguiente tabla:

**Tabla No.7 Condiciones de almacenamiento para el estudio de estabilidad**

<b>Condiciones de temperatura</b>	<b>Frecuencia de análisis (días)*</b>
<b>30°C ± 2°C</b>	1,2,3,5,6,10,15,20,25,30

\*Se estableció un tiempo de análisis de 15 días iniciales debido a que las fórmulas magistrales de furosemida tienen un tiempo de estabilidad de 15 días según el Hospital Materno-Infantil Juan Pablo II. Si después de los 15 días se mantienen las especificaciones, el estudio se alargará hasta 30 días de análisis.

##### 7.4.2.1. Evaluación de características organolépticas y propiedades físicas

Se evaluaron en los tiempos de la tabla No.7 y las características organolépticas de las muestras de los 6 lotes pilotos a lo largo del estudio de estabilidad, tomando en cuenta el color, olor, homogeneidad y propiedades físicas como el pH y la densidad.

#### **7.4.2.2. Evaluación de las características microbiológicas.**

Se evaluaron en los tiempos de la tabla No. 7: recuento total de microorganismos aerobios y el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras y la presencia de patógenos (*E. coli*, *S. aureus*, *Salmonella sp* y *P. aeruginosa*), para lo cual se siguieron los parámetros de la Farmacopea de los Estados Unidos USP 42, Capítulos Generales <2> Medicamentos orales-pruebas de calidad del producto. (USP convention, 2019).

#### **7.4.2.3. Determinación del contenido de Furosemida**

Se determinó la concentración de furosemida a los tiempos definidos en la tabla No. 7. Para lo cual se utilizó el método por cromatografía HPLC previamente validado (Anexo No. 2).

#### **7.4.2.4. Interpretación de resultados de estabilidad**

Se considera que los lotes evaluados cumplen con los tiempos evaluados cuando los resultados no se salen de las especificaciones definidas. Cuando se presentan resultados fuera de los rangos de especificaciones se considera que el medicamento ha sufrido cambios significativos y ya no es apto para el uso en humanos.

## 8. RESULTADOS

En la tabla No. 8 se pueden observar los criterios de aceptación y resultados de los parámetros de desempeño evaluados para la validación del método utilizado para la valoración de furosemida para las muestras a evaluadas de fórmula magistral y la fórmula propuesta. En el Anexo 1 se pueden observar el resumen de los datos obtenidos de los análisis por HPLC. Los resultados fueron satisfactorios por lo que se considera que el método propuesto es apto para la valoración de furosemida en las muestras a evaluar.

**Tabla No. 8** Parámetros evaluados para la validación de metodología analítica de Furosemida en Furosemida 5 mg/ml solución oral, por cromatografía líquida HPLC.

ENSAYO	CRITERIO DE ACEPTACION*	RESULTADO
Especificidad método	La respuesta del método se debe únicamente al analito	cumple
Linealidad del sistema	$r^2 > 0.985$ IC( $\beta_1$ )	$r^2 = 0.9983$ 275838 – 298843
Linealidad del método	$r^2 > 0.985$	$r^2 = 0.9972$
	Prueba de Linealidad de la Pendiente $P = 0.05$ ; y $n-2$ grados de libertad $t_{exp} > t_{Tablas}$	Cumple
	Prueba de Linealidad del Intercepto $P = 0.05$ ; y $n-2$ grados de libertad $t_{exp} > t_{Tablas}$	Cumple
Exactitud	Prueba de Cochran $G_{exp} < G_{tablas}$	Cumple
	Prueba de t de Student para el % de Recuperación $P = 0.05$ , $gl = n-1$ $t_{exp} < t_{Tablas}$	Cumple
Precisión intermedia del contenido	Media aproximadamente 100% Desviación estándar IC (95%) para la media Test t de student para la diferencia de medias $t_{exp} < t_{Tablas}$	Media: 101.76% S= 1.7580% IC=100.5-101.45% Cumple

\* IC: intervalo de confianza, CV: coeficiente de variación,  $r^2$ : coeficiente de correlación.  
Fuente: datos experimentales.

En la tabla No. 9 se resumen los datos de los análisis físicos, químicos y microbiológicos realizados a los 3 lotes de fórmula magistral del día 1 al día 6, debido a que a partir del día 6 los 3 lotes no cumplieron con las especificaciones de apariencia, recuento aeróbico total y mohos y levaduras (Anexo No. 5) por lo que se suspendieron los análisis a partir del día 6, determinando que las muestras fueron estables hasta el día cinco. En el día 6 se observó turbidez en las muestras lo que se vieron reflejados en el alto recuento tanto en microorganismos aeróbicos totales y de mohos y levaduras.

Durante los días evaluados los lotes de fórmula magistral evaluados cumplieron con las especificaciones físicas y químicas: color, olor, pH, densidad, valoración y ausencia de patógenos.

**Tabla No. 9** Resultados de estabilidad en tiempo real de Fórmula magistral de Furosemida.

Lote	Especificación	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
1	Fisicoquímico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple
	Valoración	102.25%	101.45%	101.01%	102.45%	101.25%	102.01%
	Microbiología	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple
2	Fisicoquímico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple
	Valoración	101.56%	101.86%	100.95%	100.33%	101.02%	100.78%
	Microbiología	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple
3	Fisicoquímico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple
	Valoración	101.56%	100.45%	100.66%	100.45%	100.12%	100.25%
	Microbiología	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple

Fuente: datos experimentales

En la tabla No. 10 se resumen los datos de los análisis físicos, químicos y microbiológicos realizados a los 3 lotes de la fórmula propuesta de Furosemida 5 mg/mL solución oral del día 5 al día 30, periodo por el cual se planteó el presente estudio. El detalle de los resultados se puede observar en el Anexo No. 5.

Durante los 30 días evaluados los lotes de fórmula propuesta evaluados si cumplieron con las especificaciones: apariencia, color, olor, pH, densidad, valoración, recuento aeróbico total, mohos y levaduras y ausencia de patógenos.

**Tabla No. 10** Resultados de estabilidad en tiempo real de Formula propuesta de furosemida 5 mg/ml solución oral

Lote	Especificación	Día 5	Día 10	Día 15	Día 20	Día 25	Día 30
A	Fisicoquímico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Valoración	100.74%	99.79%	100.22%	100.15%	100.98%	100.12%
	Microbiología	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
B	Fisicoquímico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Valoración	100.78%	100.63%	100.75%	100.41%	100.52%	100.85%
	Microbiología	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
C	Fisicoquímico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Valoración	100.74%	101.06%	100.89%	100.84%	100.59%	100.82%
	Microbiología	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: datos experimentales



## 9. DISCUSION

La disponibilidad de formulaciones farmacéuticas adecuadas para la población pediátrica es de suma importancia para lograr un tratamiento exitoso. Ante la falta de ofertas en el mercado de formulaciones pediátricas es necesario recurrir a formulaciones magistrales. Para lograr definir una fórmula magistral se debe de tomaron consideraciones como la vía de administración, concentración de la dosis y propiedades organolépticas. Debido a las condiciones de las instalaciones en donde se realizan las fórmulas magistrales existe la posibilidad de realizar readecuaciones de vía de administración oral. La concentración de la dosis se define por parte del departamento de Farmacia del Hospital Materno Infantil Juan Pablo II a 5 mg/ml. Las propiedades organolépticas deben de no resultar totalmente desagradable a los pacientes ya para que puedan deglutirlo sin rechazarlo.

La seguridad y eficacia son propiedades fundamentales de una formulación farmacéutica para ser usado en humanos. Por esa razón el presente estudio analizó la estabilidad de la formulación magistral de Furosemida. Se siguieron los parámetros de estabilidad a largo plazo definidos en el RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos: Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano en donde se tomó como primer requisito contar con los métodos validados para evaluar la calidad de los lotes según las especificaciones definidas.

En la tabla No. 8 se observan los resultados de la validación del método analítico utilizado para la cuantificación de furosemida. El método utilizado fue por cromatografía HPLC. En donde los parámetros de desempeño evaluados evidencian que el método es específico, lineal, exacto y preciso para la valoración de furosemida en las formulaciones líquidas de interés a una concentración analítica de 10.0 µg/mL.

Para evaluar la estabilidad de la fórmula magistral se solicitaron tres lotes diferentes, los cuales se almacenaron a 30°C y se analizaron diariamente por seis

días las especificaciones fisicoquímicas, microbiológicas y el contenido de furosemida (principio activo). En la tabla No. 9 se resumen los resultados que se detallan en el Anexo 5. En los resultados se puede observar que al sexto día ya no cumple con las especificaciones de apariencia y microbiología.

En la apariencia se pudo observar turbidez en los 3 lotes, dicha turbidez se formó debido al crecimiento microbiológico cuyo crecimiento se pudo constatar con los resultados fuera de especificación del recuento total de microorganismos aerobios y el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras. Según la OMS entre los factores intrínsecos que favorecen el crecimiento de microorganismos se encuentran la presencia de aire, la concentración de oxígeno, la acidez y la actividad del agua, y entre los factores extrínsecos están la humedad y la temperatura. Las bacterias crecen normalmente en ambientes con mucha agua disponible, esto es, con alta actividad de agua ( $A_w$ ) y prefieren ambientes menos ácidos, con pH entre 4 y 9. Los excipientes que conforman la fórmula magistral propician el ambiente ideal para el crecimiento de microorganismos, la base de jarabe utilizada de sacarosa al 65% p/p no es suficiente para prevenir el crecimiento microbiano, debido a la cantidad de agua presente y al no contar con un agente preservante y un pH cercano a 7 la curva de crecimiento microbiano se aceleró al sexto día. También se evidenció que una muestra almacenada en refrigeración (entre 10-18°C), como muestra control, presentó crecimiento de microorganismos. Por otro lado, se sabe que el principio activo se mantuvo constante al sexto día, sin embargo, el estudio finalizó al no cumplir con apariencia y las especificaciones microbiológicas.

Como propuesta de solución al corto período de vida útil de la formulación magistral y el alto riesgo de que esta pueda contaminarse con microorganismos. Se propone una formulación que puede ser preparada de manera magistral en el departamento de farmacia del Hospital Materno Infantil Juan Pablo II a partir de materia prima de grado farmacéutico la cual se puede adquirir en pequeñas

cantidades con los distribuidores locales, la formula y procedimiento se detalla en el Anexo 3.

Con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de la formulación propuesta también se sometió a las mismas condiciones de estudio de estabilidad que la fórmula magistral. Los resultados se observan resumidos en la tabla No. 10, en donde se observa que cumple con las especificaciones definidas por un periodo de 30 días. Por lo que se puede considerar que las muestras así preparadas pueden permanecer almacenadas a temperatura ambiente y utilizarse para extraer la dosis diaria del paciente durante un tiempo al menos 30 días.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1.** Se logró determinar que la fórmula magistral elaborada a partir de un producto inyectable y jarabe de sacarosa al 65% p/p es estable únicamente por 5 días a una temperatura de 30°C.
  
- 10.2.** Se logró determinar que la formulación propuesta de Furosemida 5 mg/mL solución oral se mantiene estable por 30 días a una temperatura ambiente de hasta 30°C.
  
- 10.3.** Se validó un método por cromatografía HPLC para la cuantificación de furosemida en solución oral, mediante la evaluación de los parámetros de desempeño de especificidad, linealidad, exactitud y precisión. Logrando cuantificar la concentración de furosemida en los lotes evaluados para lograr determinar la estabilidad.

## **11. RECOMENDACIONES**

- 11.1.** Realizar un estudio de estabilidad acelerada (180 días) a la formulación propuesta para poder ampliar la vida útil a 2 años según las necesidades del Departamento de Farmacia del Hospital Materno-Infantil Juan Pablo II.
  
- 11.2.** Ampliar este tipo de investigaciones a otros medicamentos que se fabriquen mediante fórmulas magistrales para poder determinar un período de vida útil adecuado, garantizando medicamentos seguros y eficaces para los pacientes.
  
- 11.3.** Modificar la preparación de formulaciones magistrales actualmente en el Departamento de Farmacia del Hospital Materno-Infantil Juan Pablo II, para evitar el crecimiento acelerado de microorganismos se recomienda aumentar el porcentaje de azúcar en la preparación del jarabe para disminuir la cantidad de agua presente y manipular lo menos posible la preparación por parte del personal.

## 12. REFERENCIAS

- Anderson, G. & Lynn, A. (2009). Optimizing Pediatric Dosing: a Developmental Pharmacologic Approach. *Pharmacotherapy*. Saudi Pharmaceutical Journal.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2022). Ficha Técnica Furosemida Inyectable. Fecha de consulta: 25/09/2022 Recuperado de: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/65540/FichaTecnica\\_65540.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/65540/FichaTecnica_65540.html)
- Carone, L., Oxberry, SG., Twycross, R., Charlesworth, S., Mihalyo, M. & Wilcock, A. (2016). Furosemide, *Journal of Pain and Symptom Management*. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.05.004.
- Cies, J., Moore, W., Chopra, A., Lu., G & Mason, R. (2015). Stability of Furosemide and Chlorothiazide. US National Library of Medicine National Institutes of Health. DOI: [10.2146/ajhp150023](https://doi.org/10.2146/ajhp150023)
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (AEP). (2015). Furosemida. ISSN 2531-2464. Fecha de Consulta: 15/11/2019 Recuperado de: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/furosemida>  
Fecha de Actualización: 04 de Abril de 2017
- Consejo Internacional sobre armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso Humano (ICH). (2003). Guía sobre Estudios de Estabilidad de Nuevas Sustancias y Productos Farmacéuticos. Fecha de Consulta: 14/11/2019 Recuperado de: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A_R2_Guideline.pdf)
- Consejo Internacional sobre armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso Humano (ICH). Topic Q2(R1). (2006). Guía para la Validación de procedimientos Analíticos: Texto y Metodología. Fecha de Consulta: 14/11/2019 Recuperado de: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q2_R1_Guideline.pdf)
- Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO). (2006). Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los

## Medicamentos. Centro América

Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO). (2010). Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10: Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad para Uso Humano, Primera Actualización, Centro América.

Convention United States Pharmacopeial I. (2019). *USP 42. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 37. Formulario nacional*. United States Pharmacopeial Convention. Rockville.

Domínguez, P. (2015). Estudio de Estabilidad de Fórmulas Magistrales Líquidas Preparadas para Uso Pediátrico de Enalapril, Sildenafil e Irbesartán. Escuela de Bioquímica y Farmacia, Facultad de Ciencias, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Ecuador.

Escribano, M. (2004). Estabilidad de Fórmulas Magistrales de Metadona y Captopril. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Univeridad Complutense de Madrid, España.

Feal, B., Barroso, C., Carcelen, J., Fábrega, C., Gallego, V., Hidalgo, E., Pozas del Río, M., Puy, M., Revert, A., Valverde, E. y Wood, M. (2003). Utilización de medicamentos en Unidades de Neonatología de 6 hospitales españoles. *Farmacia Hospitalaria*; Vol.27. N°2; Arán Ediciones, S.L.; Madrid, España.

Fernández, M. y Ballesteros, P. (2012). Estabilidad de los Preparados Oficinales Minoxidil, Sulfato de Cobre y Eosina. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

García, V. (2019). Perfil de Utilización de Fórmulas Magistrales por Vía Oral en una oficina de farmacia de León. Facultad de Veterinaria, Universidad de León, España.

Gutiérrez, E. (2012). Estudio de Estabilidad en Anaquel en Formulaciones Magistrales de Rifampicina y Etambutol preparadas en el Departamento de

Farmacia Interna del Hospital Roosevelt. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

Huang, X., Dorhout, M., Vos, P., Hamza, S. & Braam, B. (2016). Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask. *RevivAm J Physiol Renal Physiol* 310: F958-F971. DOI: 10.1152/ajprenal.00476.2015

Del Arco, J. (2005). *Formulación Magistral en Pediatría*. Centro de Información de Medicamentos. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia.

Juárez, H. (2011). Uso de fórmulas magistrales en pediatría. *Acta Pediátrica de México*; Volumen 32; Número 3

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2004). *Formulario Modelo Sección 16: Diuréticos*. Fecha de consulta: 15/12/2019 Recuperado de: <http://archives.who.int/emL/wmf/2004/Spanish/pdf/Sec16-04.pdf>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2022). *Clasificación terapéutica y código ATC de Furosemida*. Index 2022. Fecha de consulta: 25/09/2022 Recuperado de: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=C03CA01](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C03CA01)

Pacifici, G. (2013). *Clinical Pharmacology of Furosemide in Neonates: A Review*. Department of Translational Research and New Technologies in Medicine and Surgery, Universidad de Pisa. DOI :10.3390/ph6091094

Provenza, N. (2014). *Caracterización y Estudio de Estabilidad de Fórmulas Magistrales Líquidas de Administración Oral*. Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, España.

Rodríguez, D. y Cendales, A. (2015). Furosemida en la unidad de cuidado intensivo. *Estado del Arte. Urgencia, R. Int. Med. Emergencias*, 1(4): 28-31

Salazar, D. y Salguero, D. (2012). *Evaluación de la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de tres fórmulas magistrales, elaboradas por la farmacia satélite de pediatría del Hospital Roosevelt*. Seminario de Investigación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.



- Sánchez-González, E. (2015). Acerca de Formulaciones Pediátricas. Laboratorio de Investigación Farmacéutica, FES Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México. Rev. Mex. Cienc. Farm 46(2) 2015.
- Rua, F (2011). Administración de medicamentos: ¿Se puede alterar la integridad de la forma farmacéutica? Farmacéuticos Comunitarios 3(1): 16-22
- Vijay, R., Pragnesh, D & Hitendra, J. (2011). Development and Validation of a Stability-Indicating HPLC Assay Method for Simultaneous Determination of Spironolactone and Furosemide in Tablet Formulation. Journal of Chromatographic Science. DOI: 10.1093/chromsci/bms062

## 13. ANEXOS

### Anexo 1. Resumen de datos de validación de método

#### VALIDACIÓN DE METODOLOGÍA ANALÍTICA

“Método de cuantificación y disolución de Furosemida en Furosemida 5 mg/ml solución oral, por “HPLC acoplado a detector UV-Vis”

#### ESPECIFICIDAD

Se prepararon cinco soluciones; la primera solución contenía la matriz de excipientes contemplada en la fórmula; la segunda, un estándar de Furosemida preparado al 100%; la tercera, el blanco (Fase Móvil); y la cuarta, mezcla de estándar al 100% y matriz de excipientes, la quinta diluyente. Las soluciones se inyectaron por triplicado. A continuación, se presenta la tabla de los datos obtenidos en la evaluación de Especificidad.

- **Criterio de aceptación.**

La respuesta del método únicamente debe ser debida al analito
Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado

#### RESULTADOS

Tabla 1. Tiempo de retención (en minutos) obtenido para cada pico (señal) registrado.

Inyección	Placebo	Solución estándar	Fase móvil	Estándar + placebo
Primera	0	1.277	0	1.323
Segunda	0	1.280	0	1.373
Tercera	0	1.297	0	1.313

## CONCLUSIONES

- El tiempo de retención de la Furosemida es de 1.302 minutos (promedio).
- En la solución de excipientes y en la solución Blanco, no se encontraron señales que interfirieran con la detección de la Furosemida. Lo que indica que los excipientes, fase móvil y diluyente no interfieren en la cuantificación de éste.
- El método es específico para Furosemida, debido a que no se encontraron picos que interfirieran con la detección de este. La respuesta del método únicamente se debe al analito.

## LINEALIDAD DE SISTEMA

---

Se realizaron soluciones con 80%, 90%, 100%, 110%, 120% y 130% de Furosemida. Se inyectó por triplicado cada solución.

- Se inyectó cada una de las soluciones por triplicado. Se realizó la regresión lineal de concentración real de la muestra vrs área bajo la curva y se determinó el  $r^2$  y el intervalo de confianza de  $\beta_1$ .
- **Criterios de aceptación.**

$r^2$   $\geq 0.985$

IC( $\beta_1$ ) No debe incluir el cero

Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado

## RESULTADOS

Tabla 1. Pesos y volumen de las soluciones preparadas para Furosemida.

%	peso real (mg)	vol 1	alícuota	volumen (mL)	concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )
80	10.0	100	2.00	25	8.00
90	10.0	100	2.25	25	9.00
100	10.0	100	2.50	25	10.00
110	10.0	100	2.75	25	11.00
120	10.0	100	3.00	25	12.00
130	10.0	100	3.25	25	13.00

Fuente: datos experimentales.

Tabla 2. Datos para criterios de aceptación, para Furosemida.

Criterio	Resultado
Pendiente (b1)	287340
ordenada al origen (b0)	150470
$r^2$	0.9983
intervalo de confianza para la pendiente	
275838	298843

## CONCLUSIONES

- El coeficiente de correlación lineal ( $r^2$ ) para Furosemida es de 0.9983
- El sistema es lineal.
- El intervalo de confianza es de 275838 - 298843 para Furosemida.
- El intervalo de confianza no incluye el cero por lo que cualquier cambio en la concentración de Furosemida provocaría un cambio en la lectura del detector.

## LINEALIDAD DEL MÉTODO

Se determinó la linealidad del método preparando soluciones que contenían matriz de excipientes y el estándar al 80, 90, 100, 110, 120 y 130%, de Furosemida. Se inyectó por duplicado cada solución. Se determinó el porcentaje de recuperado, expresado como Furosemida, de todas las muestras en todas las concentraciones tomando la ecuación de la recta obtenida en la linealidad del sistema. Se realizó una regresión lineal de cantidad adicionada vrs cantidad recuperada, expresadas como Furosemida base, y se determinaron los intervalos de confianza para la ordenada al origen y para la pendiente. Se presentan las tablas con los datos obtenidos.

- **Criterios de aceptación.**

### CANTIDAD ADICIONADA vrs. CANTIDAD RECUPERADA

$r^2$	$\geq 0.996$
CV porcentaje de recobro	No debe ser mayor a 3%
Prueba de Linealidad de la Pendiente $P = 0.05$ ; y $n-2$ grados de libertad $t_{exp} > t_{Tablas}$	
Prueba de Linealidad del Intercepto $P = 0.05$ ; y $n-2$ grados de libertad $t_{exp} > t_{Tablas}$	

Tabla 3. Datos obtenidos para criterios de aceptación, para Furosemida.  
Linealidad del método

pendiente (b1)	0.9923
ordenada al origen (b0)	0.0370
r2	0.9972
CV	1.150
t teórico	1.8125
Linealidad pendiente	t=15.2610, cumple
Linealidad intercepto	t=42.8455, cumple

## CONCLUSIONES

- El coeficiente de correlación lineal  $r^2$  es mayor a 0.985.
- El Coeficiente de variación (CV y/x), es menor a 3.0% (1.150%).
- El método cumple con los criterios de aceptación determinados, el método es lineal.

## EXACTITUD

Se prepararon soluciones que contenían matriz de excipientes y el estándar al 80, 100 y 130%, de Furosemida; tres de cada concentración, tomando como base lo descrito en preparación de la muestra.

## PORCENTAJE DE RECOBRO

- No. de Muestras (n)
- Prueba de Cochran
- Prueba de t de Student para el % de Recuperación  
P = 0.05, gl = n-1

$$6$$

$$G_{exp} < G_{tablas}$$

$$t_{exp} < t_{Tablas}$$

## RESULTADOS

Tabla 4. Datos para criterios de aceptación, para Furosemida

Prueba	Resultado
• No. de Muestras (n)	6
• Prueba de Cochran	Q= 0.333 P=0.8642
• Prueba de t de Student para el % de Recuperación P = 0.05, gl = n-1	t exp= 6.7852 t n 16= 1.7459

## CONCLUSIONES

- El método es exacto para Furosemida, los criterios de aceptación se encuentran dentro de los parámetros establecidos.

## PRECISIÓN INTERMEDIA DEL CONTENIDO

Se determinó el efecto de distintos factores de variación en el análisis de dos conjuntos de 6 muestras preparadas independientemente. Los factores de variación son los siguientes:

- Analista (diferente)
- Equipo cromatográfico (diferente)
- Día de análisis (diferente)
- Instrumentación (reactivos y columna), (igual).
- Condiciones ambientales (Igual).
- Laboratorio (igual)

### Criterios de aceptación.

<b>No. de Muestras (n)</b>	<b>Mínimo 6</b>
<b>Media (X)</b>	<b>aprox. 100%</b>
<b>Desviación estándar (s)</b>	<b>máximo 2%</b>
<b>IC (95%) % para la diferencia de medias.</b>	<b>Máximo 3%</b>
<b>Test t de Student para la diferencia de medias (P = 0.05)</b>	<b><math>t_{exp} &lt; t_{Tablas}</math></b>

### RESULTADOS

Tabla 5. Datos del análisis de precisión para Furosemida

Prueba	Resultado
<b>No. de Muestras (n)</b>	12
<b>Media (X)</b>	101.76%
<b>Desviación estándar (s)</b>	1.7580%
<b>IC (95%) % para la diferencia de medias.</b>	100.5%-101.45%
<b>Test t de Student para la diferencia de medias (P = 0.05)</b>	$t_{exp} = 2.7852$ $t_{n 16} = 1.8125$

### CONCLUSIONES

- La media es cercana al 100%, la desviación estándar es menor al 2% y el intervalo de confianza es menor al 3%.
- La prueba de t de Student cumple.
- El sistema es preciso para Furosemida.

### CONCLUSIÓN FINAL:

- El método utilizado para la cuantificación de Furosemida en solución oral de 100 mg/ml, es específico, lineal, preciso y exacto en el intervalo del 80% al 130% de la concentración evaluada. Furosemida: 8 – 13  $\mu\text{g/mL}$ ).



## Anexo 2. Método analítico de furosemida validado

### METODOLOGÍA ANALÍTICA FUROSEMIDA SOLUCIÓN ORAL 5mg/ml

#### 1. OBJETIVO

Establecer una guía para la identificación y valoración de Furosemida solución oral de 5 mg/ml.

#### 2. RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad de la persona encargada del área del análisis físico-químico cumplir con lo descrito en el presente procedimiento analítico.

#### 3. MATERIALES Y EQUIPO

- 3.1. Balones volumétricos de 100mL y 50mL
- 3.2. Pipetas volumétricas de 5 mL
- 3.3. Beakers de 1000, 100, 250 mL
- 3.4. Papel Filtro
- 3.5. Jeringas descartables
- 3.6. Filtros de jeringas de 0.45micras.
- 3.10. Equipo de cromatografía líquida de alta resolución HPLC

#### 4. REACTIVOS Y SOLVENTES

- 4.1. Metanol
- 4.2. Agua HPLC
- 4.3. Acetonitrilo

#### 5. ESPECIFICACIÓN

Cada mililitro de solución oral contiene:

Furosemida ..... 5 mg (90% - 110%)

#### 6. VALORACIÓN

- **Sistema Cromatográfico.**

<b>Equipo</b>	HPLC
<b>Columna</b>	LiChrospher®100 RP-18e (5µm) 250 x 4.6mm
<b>Longitud de onda</b>	276 nm
<b>Inyección</b>	Automática
<b>Vol de inyección</b>	20 µL
<b>Temperatura</b>	25°C
<b>Flujo</b>	1.5 mL/min
<b>Fase móvil</b>	Acetonitrilo: Agua (70:30).

**Preparación de Fase móvil:**

Medir con probeta 350 mL de acetonitrilo HPLC y 150 mL de agua HPLC, mezclar en beaker, filtrar por membrana de 0.45 micras y desgasificar, colocar en recipiente adecuado.

**Diluyente:** fase móvil

**Preparación Solución estándar**

Pesar con exactitud 10 mg de estándar de furosemida y colocar en un balón aforado de 100 ml, agregar 10 ml de metanol y mezclar. Colocar en baño de ultrasonido por 3 minutos. Dejar enfriar a temperatura ambiente, aforar con fase móvil y agitar. Tomar un alícuota 5 mL y trasvasar cuantitativamente a un balón de 50 mL, aforar con fase móvil y agitar. Concentración final 10.0 µg/mL de furosemida. Filtrar la solución por un filtro 0.45 µm, colocar el filtrado en un vial limpio e inyectar la solución seis veces.

**Preparación de la muestra:**

Pesar por duplicado y con exactitud, aproximadamente 1.0 mL de solución oral, equivalente a 1.0 mg de furosemida, en un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 10 ml de metanol, colocar en baño de ultrasonido durante 3 minutos. Llevar a aforo con fase móvil y agitar. Concentración final (10.0 µg/ml). Filtrar una parte de la solución con filtro de 0.45µm y colocar el filtrado en un vial limpio, inyectar por duplicado.

**7. CALCULOS****Valoración**

$$[\text{STD}] = \frac{10 \text{ mg Furosemida}}{100 \text{ ml}} \times \frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{\text{potencia STD}}{100 \%} \times 10 \text{ µg/ml}$$

$$[\text{STD}] \times \frac{\text{Área Muestras}}{\text{Área Estándar}} \times \frac{100\text{ml}}{\text{Mx (g)}} \times \frac{\text{densidad}}{5 \text{ mg/ml}} \times 5\text{mL} \times 100\% = \% \text{ Furosemida}$$

**Anexo 3.** Fórmula y procedimiento de fabricación de Furosemida 5 mg/mL solución oral

**Fórmula Cualitativa**

5 mg	Furosemida
9 mg	Metil parabeno
1 mg	Propil parabeno
1500 mg	Sorbitol 70%
500 mg	Propilenglicol
2.5 mg	Sabor naranja
10 mg	Hidróxido de sodio
5 mL	Agua purificada

**Instrucciones**

1. Servir 20% de agua purificada en un recipiente adecuado para calentar.
2. Agregar metil parabeno y propil parabeno, calentar a 90 a 95°C hasta disolver. Enfriar a 40°C después de completar disolución
3. En un recipiente separado agregar sorbitol 70%, glicerina y propilenglicol, mezclar bien.
4. Disolver hidróxido de sodio en agua purificada en un recipiente separado.
5. Agregar la furosemida en una porción de la solución de hidróxido de sodio y agitar, continuar agregando hidróxido de sodio necesario, hasta lograr la disolución de la furosemida.
6. Disolver el sabor naranja en una porción de agua, en un recipiente separado.
7. Agregar la furosemida ya disuelta a la mezcla del paso 3, mezclar hasta solución homogénea.
8. Agregar a la mezcla del paso 7 la mezcla del paso 2, mezclar hasta solución homogénea.
9. Agregar poco a poco el sabor naranja ya disuelto, si es sabor líquido no es necesario disolver previamente, como las esencias y sabores cambian se recomienda agregar lentamente hasta lograr la apariencia, olor y sabor estándar.
10. Aforar al volumen final con agua purificada y mezclar bien.

**Anexo 4.** Especificaciones de Furosemida 5 mg/mL solución oral

ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO  
FUROSEMIDA 5 mg/mL SOLUCION ORAL  
ESPECIFICACIONES

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN
-------------	----------------

**FÍSICOS**

Forma Farmacéutica	Solución oral
Vía de Administración	Oral
Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.
Color	Naranja
Olor	Naranja
Sabor	Naranja
pH	3.0 a 5.0
Densidad	1.05 a 1.20 g / ml

**QUÍMICO**

Cada 5 mililitros de solución oral contiene:	5 mg	(90.00 % –110.00 %)
--	------	---------------------

**MICROBIOLÓGICO**

Recuento aeróbico total	< 1000 UFC / ml
Recuento de mohos y levaduras	< 100 UFC / ml
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia
<i>Salmonella spp</i>	Ausencia
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausencia

**Anexo 5.** Resumen de datos de estabilidad a largo plazo (tiempo real).

## **Estudio de estabilidad a largo plazo con condiciones controladas de Furosemida 5 mg/ml solución oral**

### **INFORMACION GENERAL DEL PRODUCTO**

Nombre Comercial del producto	Furosemida 5 mg/ml SOLUCIÓN ORAL
Elaborado	Departamento de Farmacia del Hospital Materno-Infantil Juan Pablo II
País de origen	Guatemala
Descripción del envase primario	Frasco PET blanco con tapa rosca.

**Tabla No. 1** Información de los lotes evaluados

<b>Lote</b>	<b>Tamaño del lote</b>	<b>Condiciones de almacenamiento</b>
Fórmula magistral Lote 1	1 litro	30°C ± 2°C
Fórmula magistral Lote 2	1 litro	30°C ± 2°C
Fórmula magistral Lote 3	1 litro	30°C ± 2°C
Furosemida solución oral lote A	2 litros	30°C ± 2°C
Furosemida solución oral lote B	2 litros	30°C ± 2°C
Furosemida solución oral lote C	2 litros	30°C ± 2°C

Fuente: datos experimentales

### **CONDICIONES DEL ESTUDIO**

El estudio acelerado se efectúa según Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04.10, Resolución No. 256-2010 (COMIECO LIX) "PRODUCTOS FARMACEUTICOS. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO"

Laboratorio donde se llevó a cabo el estudio	Laboratorio Físicoquímico de Corporación Lancasco, S. A.
País donde se efectuó el estudio	Guatemala
Numero de lotes evaluados	6 lotes
Tiempo total del estudio	30 días
Parámetros Físicos evaluados	Apariencia de la solución, color, olor, sabor, pH y densidad.
Parámetros Químicos evaluados	Cuantificación de furosemida
Parámetros microbiológicos evaluados	Recuento aerobio total, recuento mohos y levaduras, patógenos.

## RESULTADOS

TABLA No. 2

Producto: Fórmula magistral de furosemida			Lote: 1	
Parámetro	Especificaciones	1 día	2 días	3 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Incoloro	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Inoloro	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor	Dulce	Cumple	Cumple	Cumple
pH	5.00-7.00	6.25	6.45	6.25
Densidad	1.05 1.20 g/ml	1.1355	1.1362	1.1367
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	102.25%	101.45%	101.01%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	7 UFC/g
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Producto: Fórmula magistral de furosemida			Lote: 1	
Parámetro	Especificaciones	4 días	5 días	6 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	No Cumple
Color	Incoloro	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Inoloro	Cumple	Cumple	No Cumple
Sabor	Dulce	Cumple	Cumple	No Cumple
pH	5.00-7.00	6.45	6.78	6.79
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1358	1.1387	1.1345
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	102.45%	101.25%	102.01%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	30 UFC/g	450 UFC/g	MNPC UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	10 UFC/g	30 UFC/g	MNPC UFC/g
Patógenos	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Fuente: datos experimentales

TABLA No. 3

Producto: Fórmula magistral de furosemida			Lote: 2	
Parámetro	Especificaciones	1 día	2 días	3 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Incoloro	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Inoloro	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor	Dulce	Cumple	Cumple	Cumple
pH	5.00-7.00	6.75	6.45	6.95

Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1315	1.1359	1.1354
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	101.56%	101.86%	100.95%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	11 UFC/g
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Producto: Fórmula magistral de furosemida			Lote: 2	
Parámetro	Especificaciones	4 días	5 días	6 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	No Cumple
Color	Incoloro	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Inoloro	Cumple	Cumple	No Cumple
Sabor	Dulce	Cumple	Cumple	No Cumple
pH	5.00 - 7.00	6.78	6.98	6.85
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1356	1.1369	1.1378
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	100.33%	101.02%	100.78%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	30 UFC/g	150 UFC/g	MNPC UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	10 UFC/g	33 UFC/g	MNPC UFC/g
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Fuente: datos experimentales



TABLA No. 4

Producto: Fórmula magistral de furosemida			Lote: 3	
Parámetro	Especificaciones	1 día	2 días	3 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Incoloro	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Inoloro	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor	Dulce	Cumple	Cumple	Cumple
pH	5.00 - 7.00	6.63	6.56	6.63
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1356	1.1386	1.1356
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	101.56%	100.45%	100.66%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	11 UFC/g
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Producto: Fórmula magistral de furosemida			Lote: 3	
Parámetro	Especificaciones	4 días	5 días	6 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	No Cumple
Color	Incoloro	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Inoloro	Cumple	Cumple	No Cumple
Sabor	Dulce	Cumple	Cumple	No Cumple
pH	5.00-7.00	6.78	6.96	6.68
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1312	1.1325	1.1315

Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	100.45%	100.12%	100.25%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	30 UFC/g	350 UFC/g	MNPC UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	10 UFC/g	65 UFC/g	MNPC UFC/g
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Fuente: datos experimentales

TABLA No. 5

Producto: Furosemida 5 mg/ml solución oral		Lote: A		
Parámetro	Especificaciones	1 día	2 días	3 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
pH	3.00 – 5.00	3.63	3.56	3.63
Densidad	1.05 1.20 g/ml	1.1345	1.1385	1.1333
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	100.05%	100.45%	100.98%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Producto: Furosemida 5 mg/ml solución oral			Lote: A	
Parámetro	Especificaciones	4 días	5 días	6 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
pH	3.00 – 5.00	3.89	3.88	3.65
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1378	1.1324	1.1376
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	100.24%	100.74%	100.51%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Patógenos	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Producto: Furosemida 5 mg/ml solución oral			Lote: A	
Parámetro	Especificaciones	10 días	15 días	20 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
pH	3.00 – 5.00	3.78	3.96	3.68
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1374	1.1341	1.1372
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	99.79%	100.22%	100.15%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g

Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Producto: Furosemida 5 mg/ml solución oral			Lote: A	
Parámetro	Especificaciones	25 días	30 días	
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	
Color	Naranja	Cumple	Cumple	
Olor	Naranja	Cumple	Cumple	
Sabor	Naranja	Cumple	Cumple	
pH	3.00 – 5.00	3.45	3.45	
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1312	1.1326	
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	100.98%	100.12%	
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	

Fuente: datos experimentales

TABLA No. 6

Producto: Furosemida 5 mg/ml solución oral			Lote: B	
Parámetro	Especificaciones	1 día	2 días	3 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
pH	3.00 – 5.00	3.49	3.78	3.78
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1384	1.1345	1.1363
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	100.45%	100.05%	100.08%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Producto: Furosemida 5 mg/ml solución oral			Lote: B	
Parámetro	Especificaciones	4 días	5 días	6 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
pH	3.00 – 5.00	3.92	3.94	3.87
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1389	1.1386	1.1385
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	100.12%	100.78%	100.26%

Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Producto: Furosemida 5 mg/ml solución oral			Lote: B	
Parámetro	Especificaciones	10 días	15 días	20 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
pH	3.00 – 5.00	3.95	3.96	3.98
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1345	1.1351	1.13785
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	100.63%	100.75%	100.41%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Producto: Furosemida 5 mg/ml solución oral			Lote: B	
Parámetro	Especificaciones	25 días	30 días	
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	
Color	Naranja	Cumple	Cumple	
Olor	Naranja	Cumple	Cumple	
Sabor	Naranja	Cumple	Cumple	

pH	3.00 – 5.00	3.95	3.85
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1352	1.1363
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	100.52%	100.85%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Fuente: datos experimentales

TABLA No. 7

Producto: Furosemida 5 mg/ml solución oral			Lote: C	
Parámetro	Especificaciones	1 día	2 días	3 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
pH	3.00 – 5.00	3.48	3.96	3.79
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1378	1.1358	1.1366
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	100.87%	100.66%	100.74%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Producto: Furosemida 5 mg/ml solución oral			Lote: C	
Parámetro	Especificaciones	4 días	5 días	6 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
pH	3.00 – 5.00	3.82	3.68	3.76
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1348	1.1389	1.1379
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	100.24%	100.74%	100.51%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Patógenos	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Producto: Furosemida 5 mg/ml solución oral			Lote: C	
Parámetro	Especificaciones	10 días	15 días	20 días
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
Sabor	Naranja	Cumple	Cumple	Cumple
pH	3.00 – 5.00	3.77	3.92	3.81
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1354	1.1348	1.1371
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	101.06%	100.89%	100.84%
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g



Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Producto: Furosemida 5 mg/ml solución oral		Lote: C		
Parámetro	Especificaciones	25 días	30 días	
Descripción y Apariencia	Solución traslucida sin partículas visibles.	Cumple	Cumple	
Color	Naranja	Cumple	Cumple	
Olor	Naranja	Cumple	Cumple	
Sabor	Naranja	Cumple	Cumple	
pH	3.00 – 5.00	3.45	3.74	
Densidad	1.05 - 1.20 g/ml	1.1361	1.1315	
Cuantificación de Furosemida	No menor a 90% y no mayor a 110%	100.59%	100.82%	
Recuento Aerobio total	< 1,000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	
Recuento mohos y levadura	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	
<i>Patógenos</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	

Fuente: datos experimentales

#### **DESARROLLO DEL ESTUDIO:**

Los lotes en mención se sometieron a estudio de estabilidad a largo plazo en condiciones controladas, para ello se utilizó una cantidad suficiente de muestras, las cuales fueron sometida a análisis físico, químico y microbiológico a lo largo de los tiempos establecidos.

#### **RESULTADOS DEL ESTUDIO:**

Los datos obtenidos durante el tiempo de evaluación del producto, son presentados en las tablas respectivas, a los cuales se les evaluó las especificaciones del producto.

#### **DISCUSIÓN DE RESULTADOS:**

Los resultados de los análisis observados en los lotes correspondientes al producto Fórmula magistral únicamente fueron satisfactorios por 5 días y de Furosemida 5 mg/ml solución oral, fueron satisfactorios por 30, bajo las condiciones de almacenamiento de temperatura 30° C, evaluando las especificaciones químicas, físicas y microbiológicas del producto.

**Anexo 6.** Monografía de Furosemida 5 mg/mL solución oral

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Furosemida 5 mg/ml solución oral

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada 5 mL contiene 5 mg de furosemida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución oral.

Solución homogénea color y sabor naranja.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

- Edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática (ascitis) y enfermedad renal, incluyendo síndrome nefrótico (tiene prioridad el tratamiento de la enfermedad básica).
- Edemas subsiguientes a quemaduras.
- Hipertensión arterial leve y moderada.

### **4.2. Posología y forma de administración**

Posología

La dosis utilizada debe ser la dosis más baja que sea suficiente para producir el efecto deseado.

Salvo expresa indicación facultativa se recomienda el siguiente esquema de dosificación:

Lactantes y niños: en niños la posología se reducirá en función del peso corporal. Se recomienda la administración diaria de 2 mg/kg de peso corporal, hasta un máximo de 40 mg por día de furosemida por vía oral.

## Forma de administración

Se recomienda que furosemida sea administrado con el estómago vacío.

### 4.3. Contraindicaciones

Furosemida está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Los pacientes alérgicos a sulfonamidas (p. ej. sulfonilureas o antibióticos del grupo de las sulfonamidas) pueden mostrar sensibilidad cruzada a furosemida.
- Hipovolemia o deshidratación.
- Insuficiencia renal anúrica que no responda a furosemida.
- Hipopotasemia grave.
- Hiponatremia grave.
- Estado precomatoso y comatoso asociado a encefalopatía hepática.

Está contraindicado también en mujeres en periodo de lactancia.

Respecto al uso durante el embarazo ver la sección 4.6.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe asegurarse que la micción es posible. En los pacientes con obstrucción parcial de la micción (p. ej. En pacientes con problemas en el vaciamiento de vejiga, hiperplasia prostática o estrechamiento de la uretra), un aumento en la producción de orina puede provocar o agravar la enfermedad. Por ello, estos pacientes requieren un seguimiento cuidadoso, especialmente durante los estadios iniciales del tratamiento. El tratamiento con este medicamento necesita de supervisión médica regular. Es necesaria una monitorización cuidadosa en los siguientes casos:

- Pacientes con hipotensión.

- Pacientes que presenten un riesgo especial de sufrir un descenso pronunciado de la tensión arterial, p. ej. pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan al cerebro.
- Pacientes con diabetes mellitus latente o manifiesta.
- Pacientes con gota.
- Pacientes con síndrome hepatorenal, p. ej. insuficiencia renal asociada a enfermedad hepática grave.
- Pacientes con hipoproteinemia, p. ej. asociada a síndrome nefrótico (el efecto de furosemida se podría debilitar y se podría potenciar su ototoxicidad). Se requiere un ajuste cuidadoso de la dosis.
- En niños prematuros (posible desarrollo de nefrocalcinosis/nefrolitiasis; la función renal debe ser monitorizada y se debe realizar una ultrasonografía renal).

Generalmente se recomienda un control periódico de los niveles séricos de sodio, potasio y creatinina durante el tratamiento con furosemida; se requiere particularmente un control exhaustivo de los pacientes que presenten un alto riesgo de desarrollar desequilibrio electrolítico o en casos de pérdida adicional de fluidos significativa (p. ej. debida a vómitos, diarrea o sudoración intensa). Deben corregirse la deshidratación o la hipovolemia así como cualquier alteración significativa electrolítica y del equilibrio ácido-base. Esto podría requerir la interrupción temporal del tratamiento con furosemida. Se requiere particular precaución y/o reducción de la dosis.

Se puede producir hipotensión sintomática que dé lugar a mareo, desvanecimientos o pérdida de consciencia en pacientes tratados con furosemida, especialmente en pacientes de edad avanzada, que estén siendo tratados con otros medicamentos que puedan causar hipotensión y pacientes con otras patologías asociadas a riesgo de hipotensión.

## Deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

## Uso concomitante con risperidona

En ensayos con risperidona controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con demencia, se observó una incidencia más alta de mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona. Evitar el uso concomitante.

## 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### Interacciones con otros medicamentos

#### Asociaciones no recomendadas

*Aminoglucósidos y otros fármacos ototóxicos.*

Furosemida puede potenciar la ototoxicidad de los aminoglucósidos y la de otros medicamentos ototóxicos.

### Precauciones por uso concomitante

#### *Cisplatino*

La administración concomitante de furosemida y cisplatino comporta un riesgo de aparición de efectos ototóxicos. Además, la nefrotoxicidad de cisplatino podría aumentar si furosemida no se administra a dosis bajas (p. ej. 40 mg en pacientes con función renal normal) y con equilibrio positivo de fluidos cuando se emplee para conseguir la diuresis forzada durante el tratamiento con cisplatino.

#### *Sucralfato*

Furosemida oral y sucralfato no deben ser administrados en un intervalo menor de 2 horas entre ambos porque sucralfato disminuye la absorción de furosemida del intestino y reduce su efecto.

### *Antibióticos nefrotóxicos*

La furosemida puede potenciar el efecto tóxico de los antibióticos nefrotóxicos.

### *Sales de litio*

La furosemida disminuye la excreción de las sales de litio y puede incrementar los niveles séricos de litio, aumentando el riesgo de la toxicidad del litio, incluyendo aumento del riesgo de los efectos cardiotóxicos y neurotóxicos del litio. Por lo tanto, se recomienda que los niveles de litio se monitoricen cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben esta combinación.

### *Antihipertensores/ medicamentos con potencial hipotensor*

Los pacientes tratados con diuréticos pueden sufrir hipotensión grave y deterioro de la función renal, incluyendo casos de insuficiencia renal, especialmente cuando se les administran por primera vez, o por primera vez a dosis elevadas, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina II. Por tanto, debe considerarse la interrupción de la administración de furosemida temporalmente o al menos la reducción de la dosis de furosemida durante tres días antes de aumentar la dosis o comenzar el tratamiento con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II.

### *Levotiroxina*

Altas dosis de furosemida pueden inhibir la unión de las hormonas tiroideas con las proteínas transportadoras y de este modo llevar a un aumento inicial transitorio de las hormonas tiroideas libres, seguido de un descenso general de los niveles totales de hormona tiroidea. Se deben monitorizar los niveles de hormona tiroidea.

### Asociaciones a tener en cuenta

#### *Antiinflamatorios no esteroideos*

La administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos incluyendo ácido acetilsalicílico podría reducir el efecto de furosemida. En pacientes con deshidratación o hipovolemia, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

podrían causar insuficiencia renal aguda. La toxicidad de los salicilatos podría ser incrementada por furosemida.

#### *Fenitoína*

Se podría producir una atenuación del efecto de furosemida tras la administración concomitante de fenitoína.

#### *Fármacos nefrotóxicos*

Puede aumentar el efecto nocivo sobre los riñones de los fármacos nefrotóxicos.

Corticosteroides, carbenoxolona, cantidades importantes de regaliz y el uso prolongado de laxantes. Pueden incrementar el riesgo de desarrollar una hipopotasemia.

#### *Digitálicos / inductores del síndrome de prolongación del intervalo QT*

Algunas alteraciones electrolíticas (p. ej. hipopotasemia, hipomagnesemia) podrían incrementar la toxicidad de algunos medicamentos (p. ej. digitálicos y medicamentos inductores del síndrome de prolongación del intervalo QT).

#### *Agentes antihipertensivos / diuréticos*

Si se administran fármacos antihipertensivos, diuréticos u otros fármacos con potencial hipotensor conjuntamente con furosemida, se debe prever un descenso más pronunciado en la presión arterial.

#### *Probenecid / metotrexato*

Probenecid, metotrexato y otros medicamentos que, al igual que furosemida, sufren secreción tubular renal significativa, pueden reducir el efecto de furosemida. Por otro lado, furosemida puede reducir la eliminación renal de estos medicamentos. En caso de tratamiento concomitante a altas dosis (en particular furosemida con alguno de los otros fármacos), se podría llegar a un incremento de los niveles séricos y por tanto a un incremento del riesgo de aparición de efectos adversos debidos a furosemida o a la medicación concomitante.

#### *Antidiabéticos / simpaticomiméticos con efecto hipertensor*

Los efectos de los medicamentos antidiabéticos y de los simpaticomiméticos con efecto hipertensor (p. ej. epinefrina y norepinefrina) se pueden reducir.

#### *Relajantes musculares / teofilina*

Los efectos de los relajantes musculares tipo curare o de teofilina pueden incrementarse.

#### *Cefalosporinas*

Los pacientes que reciben altas dosis de algunas cefalosporinas de forma concomitante con furosemida pueden sufrir deterioro de la función renal.

#### *Ciclosporina A*

El uso concomitante de ciclosporina A y furosemida está asociado a un riesgo elevado de artritis gotosa secundaria a hiperuricemia inducida por furosemida y deterioro de la excreción renal de uratos por ciclosporina.

### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Embarazo

Furosemida atraviesa la barrera placentaria. Furosemida no debe administrarse durante el embarazo a menos que existan razones médicas que lo requieran. El tratamiento durante el embarazo requiere monitorización del crecimiento fetal.

#### Lactancia

Furosemida pasa a leche materna y puede inhibir la lactancia. Se recomienda cesar la lactancia en mujeres tratadas con furosemida.

### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que otros fármacos que modifican la tensión arterial, se debe advertir a los pacientes que reciben este medicamento de que no deben conducir ni manejar máquinas si presentan mareos o síntomas relacionados. Este hecho es



especialmente importante al comienzo del tratamiento, cuando se aumente la dosis, se cambie el tratamiento o cuando se ingiera alcohol de forma concomitante.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: alteraciones electrolíticas (incluyendo las sintomáticas), deshidratación, hipovolemia, en particular en pacientes de edad avanzada, nivel de creatinina en sangre elevada y nivel de triglicéridos en sangre elevado.

Frecuentes: hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia, nivel de colesterol en sangre elevado, nivel elevado de ácido úrico en sangre y ataques de gota.

Poco frecuentes: alteración de la tolerancia a la glucosa. Puede manifestarse una diabetes mellitus latente (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

##### Trastornos vasculares

Raras: vasculitis.

##### Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: aumento del volumen de orina.

Raras: nefritis tubulointersticial.

##### Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: náuseas.

Raras: vómitos, diarrea.

Muy raras: pancreatitis aguda.

##### Trastornos hepatobiliares

Muy raras: colestasis, incremento de las transaminasas.

##### Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: trastornos auditivos, aunque normalmente de carácter transitorio, en especial en pacientes con insuficiencia renal. Sordera (en ocasiones, irreversible).

Raras: tinnitus.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: prurito, urticaria, erupciones, dermatitis bullosa, eritema multiforme, penfigoide, dermatitis exfoliativa, púrpura, reacción de fotosensibilidad.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones anafilácticas o anafilactoides graves (p. ej. con shock).

#### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular (ver sección 4.3 “Contraindicaciones”).

Raras: parestesias.

#### Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes: hemoconcentración.

Poco frecuentes: trombocitopenia.

Raras: leucopenia, eosinofilia.

Muy raras: agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: se han notificado casos de rabdomiólisis, frecuentemente en el contexto de hipopotasemia grave (ver sección 4.3 “Contraindicaciones”).

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: fiebre.

#### 4.9. Sobredosis

##### Signos y síntomas

El cuadro clínico en la sobredosis aguda o crónica depende principalmente del alcance y consecuencias de la pérdida de líquidos y electrolitos, p.ej. hipovolemia, deshidratación, hemoconcentración, arritmias cardíacas (incluyendo bloqueo A-V y fibrilación ventricular). Los síntomas de dichas alteraciones incluyen la hipotensión grave (progresando a shock), la insuficiencia renal aguda, trombosis, delirio, parálisis flácida, apatía y confusión.

##### Tratamiento

No se conoce ningún antídoto específico de la furosemida. En caso de ingestión reciente se puede intentar limitar la absorción sistémica del principio activo mediante medidas tales como lavado gástrico u otras destinadas a reducir la absorción (p.ej. carbón activo).

Se deben corregir las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico clínicamente relevantes. Esta corrección puede precisar una monitorización médica intensiva general y específica y medidas terapéuticas, junto con la prevención y tratamiento de las complicaciones graves resultantes de tales alteraciones y otros efectos sobre el organismo.

## **5 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### 5.1. Lista de excipientes

Metil parabeno

Propil parabeno

Sorbitol 70%

Propilenglicol

Sabor naranja

Hidróxido de sodio

Agua purificada

## 5.2. Incompatibilidades

No procede.

## 5.3. Precauciones especiales de conservación

Conservar en envase cerrado, en un ambiente fresco a una temperatura no mayor de 30°C.

## 5.4. Naturaleza y contenido del envase

Frasco PET blanco, con tapadera de PET blanco.

## 5.5. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a los procedimientos del hospital.



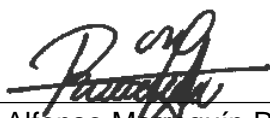
---

Br. Ana Cecilia García Recinos  
Autora



---

Licda. Julia Amparo García Bolaños  
Asesora



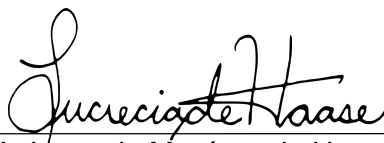
---

Lic. Rudy Alfonso Marroquín Rosales  
Co-Asesor



---

M. A. Lucrecia Martínez de Haase  
Revisora



---

M. A. Lucrecia Martínez de Haase  
Directora Escuela de Química Farmacéutica



---

M. A. Pablo Ernesto Oliva Soto  
Decano