

**Diseño, elaboración y control de  
calidad de formas de dosificación  
para pediatría obtenidas por  
moldeado con excipiente  
Natatroche®.**

Curso académico 2021/2022

Convocatoria junio 2022

**Autor: José Andrés Caiazzo Lima**

Tutora: Ana Santoveña Estévez

Co-tutora: Cecilia Monzón Rodríguez

Departamento de Ingeniería Química y Tecnología

Farmacéutica

Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



**Facultad de Farmacia**  
Universidad de La Laguna

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. OBJETIVO .....	5
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
6. CONCLUSIÓN.....	16
7. BIBLIOGRAFIA.....	17

## **1. RESUMEN**

La finalidad del trabajo se centró en la preparación de una forma farmacéutica bucodispersable de hidroclorotiazida por moldeado con Natatroche® para pediatría, que cumpla las especificaciones, y que se pueda elaborar de forma rápida y sencilla en los laboratorios de farmacotecnia de Oficinas de Farmacia y Servicios de Farmacia Hospitalaria. Para ello, se optimizó las técnicas de elaboración, y se realizaron los controles indicados por la Farmacopea Europea para formas sólidas bucales.

Según los resultados obtenidos y lo descrito en la Farmacopea Europea, se obtuvieron lozenges bucodispersables que cumplen las especificaciones de uniformidad de dosis y disgregación, y que pueden elaborarse como fórmula magistral para pediatría en un tiempo y forma adecuado desde laboratorios formuladores verificados.

Palabras clave: hidroclorotiazida, pediatría, bucodispersable, Natatroche.

### **ABSTRACT**

The aim of the research focused on the preparation of an oral dispersible dosage form of hydrochlorothiazide by moulding with Natatroche® for paediatrics, that complies with the specifications, and that can be produced quickly and easily in the pharmacotechnical laboratories of Pharmacy Offices and Hospital Pharmacy Services. To this end, the manufacturing techniques were optimised and the controls indicated by the European Pharmacopoeia for solid oral forms were carried out.

According to the results obtained and to what is described in the European Pharmacopoeia, orodispersible lozenges were obtained, that met the specifications of uniformity of dosage and disintegration, and that can be prepared as a magistral formula for paediatrics in an adequate time and manner from verified formulating laboratories.

Keywords: hydrochlorothiazide, paediatrics, orodispersible, Natatroche.

## **2. INTRODUCCIÓN**

En la actualidad, muchos de los medicamentos comercializados no presentan dosis pediátricas, por ello las oficinas de farmacia y los servicios de farmacia hospitalaria realizan fórmulas magistrales y preparados oficinales para cubrir dichas necesidades. Además, en este conjunto de población es importante la aceptación del paciente, donde cada vez se buscan mayores compuestos que tengan una textura y sabor agradable.<sup>1</sup>

En muchos casos se recurre a preparados líquidos orales con el principio activo disuelto o en suspensión porque suelen ser más sencillas de elaborar. Pero estas fórmulas líquidas presentan unas características que pueden limitar su elección o suponer un problema a la hora de cumplir el tratamiento, debido a que:

- La mayoría de las preparaciones de dosificación líquidas son multidosis. Es decir, la dosificación está sometida a una mayor heterogeneidad en la toma de dosis para administrar, y a un mayor riesgo de contaminación microbiana.
- Mayor inestabilidad química y microbiológica, por tanto, menor caducidad que las formulaciones sólidas. El medio líquido y con azúcares es idóneo para el crecimiento bacteriano o fúngico. Necesidad de temperatura y humedad óptimas para su conservación.<sup>2</sup>
- Difícil almacenamiento, especialmente si requiere conservación en nevera.
- Complejidad para enmascarar características organolépticas desagradables, que son importantes para que el paciente acepte la formulación, especialmente en el caso de los niños.<sup>3</sup>

Debido a esto, se opta por las formas de dosificación sólidas, donde gracias a los avances en tecnología farmacéutica aparecen las formas bucodispersables, que aportan ventajas frente a las líquidas, como:

- Preparaciones unidosis, en el que se administra y valora el contenido y la masa individual de las dosis.
- Mayor estabilidad química y microbiológica, por tanto, mayor caducidad que las formulaciones líquidas.
- Fácil almacenamiento, sin necesidad en la mayoría de las ocasiones de nevera.

- La preferencia de los pacientes por formas bucodispersables es bastante alta, incluso mayor que para formas líquidas o comprimidos convencionales, solucionando la incapacidad para ingerir comprimidos.<sup>4</sup>

-No es necesario tomarlos con agua.<sup>5</sup>

Por ello, este estudio desarrolla una forma sólida oral bucodispersable de hidroclorotiazida (HCTZ) elaborada por moldeado con un excipiente comercial fabricado por PCCA (Natatroche®) de color blanco, sólido a temperatura ambiente, con sabor a nata, capaz de enmascarar ingredientes amargos, lo que lo hace ideal para el cumplimiento del paciente. Una de sus ventajas es que es necesario un solo producto (Natatroche®) y el principio activo para la elaboración del mismo. Presenta un punto de fusión de 32-43°C ideal para el moldeado con una textura similar al chocolate.<sup>6</sup>

La hidroclorotiazida, es una benzotiadiazina (tiazida) diurética incluida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el listado de principios activos esenciales que requiere el desarrollo de medicamentos para pediatría<sup>7</sup>. Las tiazidas diuréticas actúan principalmente en el túbulo contorneado distal renal inhibiendo la reabsorción de sodio y cloro. Indicado principalmente en niños con edemas e hipertensión.<sup>8</sup>

Este principio activo es blanco o casi blanco, higroscópico, cristalino, muy poco soluble en agua, soluble en acetona, escasamente soluble en etanol (96 %). Al tener una solubilidad alta y baja permeabilidad se considera un fármaco de clase III en el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) (Linderberg et al.,2004; Avdeef et al.,2000).<sup>1</sup>

Existen medicamentos en el mercado comercializados para adultos de 25 o 50 mg de HCTZ o en combinaciones con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y/o con inhibidores de la enzima convertidora en angiotensina (IECA) en presentaciones de 12,5 o 25 mg de HCTZ.<sup>9</sup>

La dosis para niños dependerá de la enfermedad y el peso que presente, para un edema es de 1 a 2 mg/kg por vía oral en una sola dosis o dividido en dos dosis; los niños de menos de 6 meses pueden requerir dosis de hasta 3,3 mg/kg al día, divididos en 2 dosis.

En hipertensión se administran de 1 a 2 mg/kg por vía oral en 1 o 2 dosis; los niños de menos de 6 meses pueden requerir dosis de hasta 3 mg/kg al día, divididos en 2 dosis y en enuresis nocturna: 25 mg/24 h, 10 horas antes.<sup>10</sup>

Por lo que debido a la falta de formas comerciales que cubran las necesidades de los grupos pediátricos en el tratamiento con HCTZ, se requiere dividir las dosis o adaptar las mismas a niños menores de un año, aproximadamente 10 kg.<sup>11</sup>

### **3. OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo es diseñar, elaborar y realizar el control de calidad de una forma bucodispersable pediátrica con 10 mg de HCTZ denominadas lozenges y que, a su vez, si cumple las especificaciones de calidad, pueda elaborarse de manera rápida y sencilla en oficinas de farmacia y en los servicios de farmacia hospitalaria.<sup>12</sup>

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **4.1 MATERIALES**

Se usó un aparato de disgregación tipo A (Erweka® ZT x20), tamiz de 710 µm (Labopolis® Serie 17291/1/2017), balanza de precisión (Mettler Toledo® XSR105 DualRange), centrifugadora (Beckman Coulter Allegra® X-15R), nevera convencional (Bosch®), sonda de ultrasonido (Branson® Sonifier 150), baño de ultrasonido (Raypa®), matraces aforados de 10, 50 y 1000 mL, micropipetas (Sartorius®) de 1000 µL, 5000 µL, pesasustancias, espátula, filtro de papel, jeringa de vidrio de 5 ml, filtros de 0,45 µm y 0,2 µm y viales de vidrio.

Se empleó HCTZ suministrada por Acofarma®. Natatroche fue suministrado por PCCA® y contiene: grasas sólidas, glicerol dibehenato (lubricante), fosfatidilcolina (emulgente), extracto de *Siraitia Grosvenorii* (sabor dulce), extracto de goma de Acacia Senegal (espesante), palmitato ascorbilo (antioxidante), acetato de tocoferol (antioxidante) y sabor natural.<sup>13</sup> Para la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) se usó metanol (MeOH) (Honeyweell®), agua MilliQ y ácido acético 1M (Sigma Fluka).

#### **4.2 MÉTODOS**

##### **4.2.1 MÉTODO ANALÍTICO**

El método analítico empleado para cuantificar la HCTZ fue la HPLC, modelo Waters 2487 Dual Absorbance Detector, con columna Novapack C18 4 µm 3,9 x 150 mm. Detector ultravioleta visible (UV-Vis), flujo de 1,5 µl/min y volumen de inyección de 20 µl. Empleando una fase móvil formada por 5 % MeOH y 95 % H<sub>2</sub>O MilliQ ajustado a pH 4,5 con ácido acético 1 M y filtrada por 0,45 µm.

## VALIDACIÓN

Se prepararon 6 concentraciones distintas en el rango de concentraciones 2,5 - 15 µg/ml y esto se repitió 5 veces, cada una con distintas disoluciones de partida de la misma concentración (N=30), para su posterior análisis mediante cromatografía.

### - Linealidad

La linealidad de las áreas de los picos cromatográficos obtenidos nos indica la capacidad del método para correlacionar cada concentración teórica analizada a un área determinada. Si con los datos obtenidos se observa linealidad, ésta debe evaluarse con los métodos estadísticos adecuados, como el cálculo de la recta de regresión por el método de mínimos cuadrados y verificarse empleando el análisis de la varianza (ANOVA) de la regresión lineal, que incorpora los diferentes orígenes de variación que puedan afectar a las observaciones experimentales.<sup>14</sup>

Origen de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F calculadas
Total	5,26.10 <sup>12</sup>	2,90.10 <sup>1</sup>		
Regresión	5,24.10 <sup>12</sup>	1,00	5,24.10 <sup>12</sup>	7,74.10 <sup>3</sup>
Residual	1,90.10 <sup>10</sup>	2,80.10 <sup>1</sup>	6,78.10 <sup>8</sup>	
D.L.	3,13.10 <sup>9</sup>	4,00	7,82.10 <sup>8</sup>	1,19
Error puro	1,58.10 <sup>10</sup>	2,40.10 <sup>1</sup>	6,60.10 <sup>8</sup>	

Tabla 1 - ANOVA de la regresión línea D.L. = desviación de la linealidad

Para la confirmación del método planteamos las siguientes hipótesis nulas:

1. La primera hipótesis la ordenada en el origen es igual a 0 (H0: b0= 0), se realiza mediante el análisis estadístico t Student (ver ecuación 1). Si la t calculada es mayor que la t tabulada (tab. con N-2 grados de libertad y α=0,05) se rechaza la hipótesis nula y por lo tanto b0 ≠ 0. En nuestro caso, al ser la t calculada -3,58.10<sup>-10</sup> menor a la t tabulada 2,05, se acepta la hipótesis y se reestima la pendiente (ver ecuación 2), previamente estimada (y = 97918x - 25123 y R<sup>2</sup> = 0,99).

$$t \text{ calculada} = b_0 \frac{\sum x^2}{s^2 * N \left( \sum x^2 - \left( \frac{\sum x}{N} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}}} \quad (1)$$

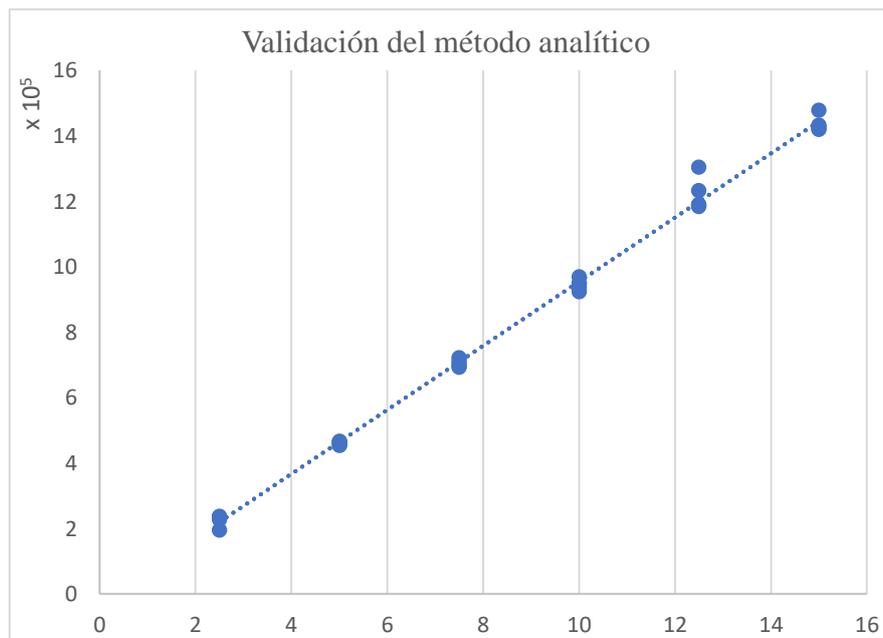
$$b1 = \frac{\sum x * y}{\sum x^2} \quad (2)$$

2. La segunda hipótesis nula, la pendiente es igual a 0 ( $H_0: b1 = 0$ ), se realiza mediante el análisis de la varianza de la regresión utilizando la prueba F de Snedecor de los cuadrados medios de la variación que existe entre la regresión y el residual (F tabulada con 1 y 30 g.l. y  $\alpha = 0,05$ ).  $H_0: b1 = 0$  si F calculada es menor a F tabulada. En nuestro caso, al ser la F calculada 7738,46 mayor a la F tabulada 4,2, se rechaza la hipótesis nula.

3. Para la verificación de la tercera hipótesis nula, no existe desviación de la linealidad ( $H_0: D.L.=0$ ), se utilizó también el estadístico F de Snedecor de los cuadrados medios de la variación existente entre la desviación de la linealidad y el error puro. Si la F calculada es mayor que F tabulada, se rechaza la hipótesis nula, existe desviación de la linealidad, por tanto, no sería lineal. En nuestro caso la F tabulada 2,78 es mayor que F calculada 1,18 se acepta la hipótesis, por tanto, se establece confirmando que el método analítico no presenta desviación de la linealidad.

Recta de calibrado tras aplicar el ANOVA:

$$\text{Área } (\mu V * \text{seg}) = 95598,90 * C \left( \frac{\mu g}{ml} \right) \quad (3)$$



*Eje de ordenadas μV\*seg / Eje de abscisas μg/ml*

*Gráfico 1- Validación del método analítico/Recta de calibrado*

### **- Precisión**

Se define como la concordancia entre una serie de medidas realizadas sobre una misma muestra homogénea. Habitualmente se expresa como la varianza, desviación típica o coeficiente de variación de una serie de mediciones. Se determinó comparando los resultados de las mismas disoluciones varias veces en un mismo día, con el fin de comprobar la precisión del método de estudio y que no existen errores aleatorios o errores sistemáticos en el proceso. Para ello se midieron 6 muestras con la misma concentración de 10 µg/ml, condiciones de operario, reactivos y equipo cromatográfico con el fin de comprobar la variabilidad entre mediciones. La precisión se expresa como coeficiente de variación a partir de la siguiente ecuación:

$$CV (\%) = \frac{\left(\frac{s}{b1}\right)}{\bar{x}} * 100 \quad (4)$$

Siendo  $\bar{x}$  el punto medio del intervalo de concentraciones analizadas, s desviación estándar y b1 la pendiente.

Se obtuvo un coeficiente de variación (CV) de 0,38 %, cumpliéndose para un criterio de aceptación del 4%.

### **- Exactitud**

Expresa la cercanía entre el valor obtenido por el método analítico y el valor verdadero o un patrón internacional (patrón oficial). También se denomina veracidad. La exactitud se puede definir mediante la construcción de un intervalo de confianza.

Tanto para la exactitud como para la precisión, el analista que valide el método debe elegir el valor de significación  $\alpha$ , siendo habitual el valor 0,05 (95%).

Para el cálculo de la exactitud se tomaron 5 muestras de 10 µg/ml para observar la diferencia de concentración con respecto al valor teórico (10 µg/ml). Dicho intervalo se obtiene de la siguiente manera:

$$(\bar{x} - T) + t\left(n - 1, \frac{\alpha}{2}\right) \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \mu - T \leq (\bar{x} - T) + t\left(n - 1, \frac{1-\alpha}{2}\right) \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (5)$$

Donde n= número de concentraciones,  $t\left(n - 1, \frac{\alpha}{2}\right)$  es el cuartil  $\frac{\alpha}{2}$  de la distribución,  $t\left(n - 1, \frac{1-\alpha}{2}\right)$  es el cuartil  $\frac{1-\alpha}{2}$  ambos t-Student con  $n - 1$  grados de libertad.

Y estos han sido los resultados:

MEDIA	9,88	
Desviación estándar	0,18	$s^2=0,03$
-0,32	$\leq \mu - T \leq$	0,08

Tabla 2- Evaluación de la exactitud del método analítico

Se cumple para un criterio de aceptación de 3,5% (-0,035 y +0,035), ya que se encuentra dentro del intervalo obtenido (ver tabla 2).

**- Determinación de los límites de detección (L.D.) y de cuantificación (L.C.) del método analítico.**

El límite de detección determina la mínima cantidad de analito que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada. El límite de cuantificación expresa la mínima cantidad de analito que puede determinarse cuantitativamente con precisión y exactitud aceptables. Tanto el L.D. como el L.C. pueden determinarse, dependiendo de si el método es o no instrumental, mediante distintas técnicas: evaluación visual, determinación de la relación señal ruido y haciendo uso de la desviación estándar de la respuesta. Ambas se calculan mediante:

$$L.D. = \frac{3,3*s}{b_1}; \quad (6)$$

$$L.C. = \frac{10*s}{b_1}; \quad (7)$$

Siendo s la desviación estándar del método analítico y b1 la pendiente reestimada.

En nuestro caso el límite de detección ha dado 0,89  $\mu\text{g/ml}$ , es decir, que es la mínima concentración que se detecta, y que 2,72  $\mu\text{g/ml}$  nos dio el límite de cuantificación es la mínima concentración que puede cuantificarse.

#### 4.2.2 MÉTODO DE ELABORACIÓN

En nuestro caso estandarizaremos la dosis a 1 mg/kg con 10 kg de peso, es decir, haremos unos lozenges con 10 mg teóricos de HCTZ.

Primero debemos saber qué cantidad tomar tanto de excipiente como de principio activo. Para ello se sabe que cada hueco del molde son 0,25 ml por tanto si son 100 huecos igual a 25 ml que, si suponemos a 1g/ml de densidad serían 25 gramos de NataTroche. En cuanto al principio activo serían 10 mg (cada hueco) por 100, con lo que son 1000 mg de

HCTZ. Para prevenir las pérdidas al ser una grasa que se pega y se solidifica con facilidad, se aumentó ambos componentes en un 20% inicialmente (30 gramos de NataTroche y 1200 mg de HCTZ).



*FOTO 1-Proceso de elaboración*

En la elaboración de las formas farmacéuticas se pesó el excipiente, se calentó, se incorporó el principio activo y posteriormente se moldeó, dejando caer la mezcla directamente del vaso de precipitado al molde (ver foto 1). Siempre controlando la temperatura, ya que si se pasa del rango de 35-43°C puede caramelizar el principio activo virando a una tonalidad rosada. Posteriormente se deja enfriar y se sacan los lozenges del molde.

#### **4.2.3 MÉTODO DE EXTRACCIÓN**

Este método se realiza para comprobar que nuestro método analítico es capaz de diferenciar y separar el principio activo del excipiente. Por ello se sometieron cada uno de los 10 lozenges en un tubo falcón a un baño de ultrasonidos durante 1,5 min, se enrasó con MeOH, posteriormente sonda de ultrasonido durante 3 minutos hasta disgregación

del lozenge, nevera 1 hora (4-5°C), centrifugado (25 C°, 4500 rpm, 20 min), filtrado con papel y filtro de 0,2 µm, y sus correspondientes diluciones con fase móvil para llegar a una concentración cuantificable para el método analítico (10 µg/ml).

#### **4.2.4 ENSAYOS DE CONTROL DE CALIDAD**

Los ensayos a realizar dependerán de los que indique la Farmacopea Europea para los lozenges. En este caso, los lozenges están reconocidos e incluidos en preparaciones bucales, y dentro de ellos en lozenges obtenidos por moldeo. La Farmacopea Europea indica para estas preparaciones, dependiendo de su contenido o porcentaje en principio activo, las pruebas de uniformidad de las preparaciones unidosis (2.9.40)<sup>15</sup>, uniformidad de masa (2.9.5)<sup>16</sup> y uniformidad de contenido (2.9.6)<sup>17</sup>, y al ser obtenidos por moldeo no requieren ensayo de disgregación o disolución.

Aun así, para ser más restrictivos, se realizaron también los ensayos de disgregación y finura de la dispersión.

#### ***UNIFORMIDAD DE LAS PREPARACIONES UNIDOSIS***

En dicho ensayo, debido a que el contenido en principio activo es menor de 25 mg y del 25%, se debe realizar el ensayo de uniformidad de contenido.<sup>15</sup>

##### ***- Uniformidad de contenido***

El ensayo de uniformidad de contenido de las preparaciones unidosis se basa en la valoración del contenido individual de sustancia o sustancias activas de las unidades unidosis que componen una muestra, para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto al contenido medio de la muestra.

El ensayo se realizó con 10 lozenges, en el que se realizó el mismo procedimiento del método de extracción.

Para la evaluación y análisis de los resultados, el contenido individual de cada unidad debe expresarse como porcentaje del valor declarado. Para ello se debe conocer el valor de aceptación que se calcula de la siguiente forma (ver foto 2).<sup>15</sup>

$$VA = |M - \bar{X}| + ks \quad (Ec. 4)$$

dónde:

<b>VA</b> =	Valor de aceptación
<b>M</b> =	Valor de referencia, siendo M igual a:
	98,5% si $\bar{X} < 98,5\%$
	$\bar{X}$ si $98,5\% < \bar{X} < 101,5\%$
	101,5% si $\bar{X} > 101,5\%$
<b><math>\bar{X}</math></b> =	Media de los contenidos individuales
<b>n</b> =	Numero de muestras
<b>k</b> =	Factor de tolerancia
	si n = 10      k = 2,4
	si n = 30      k = 2,0
<b>S</b> =	Desviación estándar
<b>RSD</b> =	Desviación estándar relativa
<b>L1</b> =	Límite para el intervalo de aceptación      L1 =15
<b>L2</b> =	Límite para las unidades individuales      L2=25

*FOTO 2- Uniformidad de contenido*

*Protocolo de prácticas Tecnología Farmacéutica I*

### ***ENSAYO DE DISGREGACIÓN***

Esta prueba se proporciona para determinar el tiempo en el que se disgregan los lozenges cuando se colocan en un medio líquido en condiciones experimentales. Para comprimidos y cápsulas que no superen los 18 mm de largo (ver foto 4) se usa el aparato A establecido en la Farmacopea Europea. Además, se usa en la prueba agua como medio líquido a una temperatura de 35-39°C. Se introduce un lozenge en cada tubo para luego agregar los discos. Luego, se hace funcionar el aparato hasta 15 min (tiempo medio de residencia de las sustancias en el estómago). Si los lozenges no se disgregan debido a la adherencia a los discos, los resultados no son válidos. En ese caso, se repite la prueba con otros 6 comprimidos, omitiendo los discos.<sup>16</sup>

### ***ENSAYO DE FINURA DE LA DISPERSIÓN***

Este ensayo proporciona el tamaño de las partículas que se disgregan, ya que si queremos obtener una bucodispersable debe de disgregarse en partículas de pequeño tamaño ya que

si no podría ocasionar asfixia al pasar por el esófago del niño. El ensayo consiste en colocar 2 lozenges en 100 mL de agua y agitar hasta su completa dispersión. Se produce una dispersión uniforme, que pasa a través de un tamiz con una abertura de malla nominal de 710  $\mu\text{m}$ . Si observamos restos en la parte superior del tamiz no supera la prueba.<sup>17</sup>

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

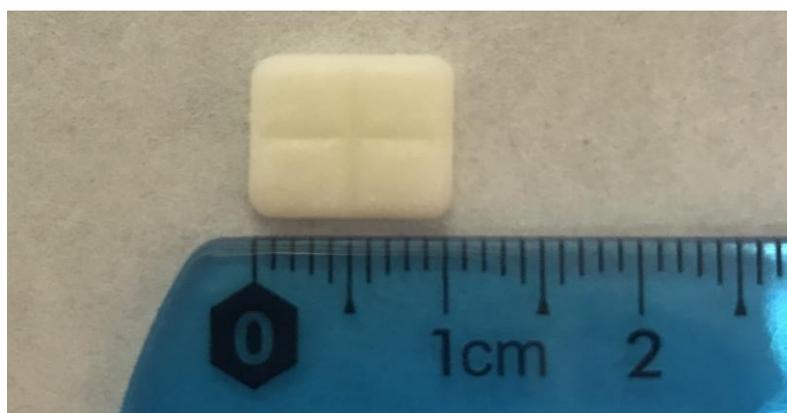
### 5.1 MÉTODO DE ELABORACIÓN

Se tuvo que optimizar el método, ya que se tardaba una 1 hora en realizar todo el proceso y se pretendía reducir el tiempo de elaboración al mínimo posible. Para ello, se cortó el excipiente en pequeños trozos para que al calentarse se derrita antes. Además, mientras se cortaba el excipiente se precalentaba el calefactor para tener la temperatura ideal. Por otro lado, se usó una jeringa de 60 ml para realizar el moldeo en vez de volcarlo directamente con el vaso de precipitado.



*FOTO 3-Rotura de lozenges*

En cuanto al proceso de elaboración, se añadió con un pincel un barnizado de aceite de oliva sobre el molde para facilitar el desmolde y evitar roturas (ver foto 3).



*FOTO 4-Dimensiones de los lozenges*

Con todos estos cambios, se redujo de un 20% a 15% de la cantidad de los componentes y el tiempo de elaboración más el secado en 35-40 minutos, para que pueda hacerse de manera sencilla y rápida en las farmacias y hospitales, siendo el paso crucial el fundir el excipiente. Finalmente, se logró obtener un lozenge de 1 cm x 0,8 cm x 2 mm con HCTZ (ver foto 4 y 5).



*FOTO 5-Lozenge terminado.*

## **5.2 MÉTODO DE EXTRACCIÓN**

Con respecto a las extracciones, se observó que la media extraída del contenido en HCTZ de cada lozenge (10 mg) fue del  $96,58 \pm 3,80\%$ , esto quiere decir que nuestro método analítico es capaz de extraer el principio activo del excipiente en un alto porcentaje. Lo que es necesario para los posteriores controles de calidad.

## **5.3 ENSAYOS DE CONTROL DE CALIDAD**

### ***- Ensayo de uniformidad de contenido de las preparaciones unidosis***

En el ensayo con 10 contenidos individuales se obtuvo que el valor de aceptación es menor a L1 (15) (ver tabla 3). Por lo que según la Farmacopea Europea cumple con el ensayo de uniformidad de contenido de las preparaciones unidosis (2.9.40).

Uniformidad de contenido	Masa (mg)	Xi (%)
EXT 1	9,91	99,18
EXT 2	9,21	92,11
EXT 3	8,92	89,21
EXT 4	9,89	98,94
EXT 5	9,77	97,79
EXT 6	9,62	96,28
EXT 7	8,91	89,10
EXT 8	8,87	88,75
EXT 9	9,79	97,97
EXT 10	9,89	98,99
Media (masa)	9,48	94,83
M (valor de referencia)	98,50	
n°muestras	10,00	
k (factor de tolerancia)	2,40	
s (desviación)	4,50	
RSD (desviación estandar relativa)		
VA (valor de aceptación)	14,47	VA<L1 (15)

*Tabla 3-Evaluación y análisis de los resultados del ensayo de uniformidad de contenido*

### ***ENSAYO DE DISGREGACIÓN***

En el ensayo, el lozenge se disgregó en 2 minutos y 35 segundos, por lo que al ser menor a 3 minutos se considera bucodispersable por la Farmacopea Europea.<sup>18</sup>

### ***ENSAYO DE FINURA DE DISPERSIÓN***

Se tuvo que calentar a 37°C simulando la temperatura corporal con agitación para que se pudiera disolver el lozenge en los 100 ml de agua. Tras pasarlo por el tamiz de 710 micrómetros se comprobó que no quedó ningún resto.<sup>19</sup> Lo que significa que cumple con el ensayo de finura de dispersión.

## **6. CONCLUSIÓN**

El método cromatográfico de cuantificación propuesto es lineal, exacto y preciso por lo que su uso ha sido adecuado para el análisis posterior de las muestras de principio activo dentro de los límites de detección y cuantificación. Permitiendo cuantificar HCTZ tras aplicar el método de extracción desde los lozenges propuesto.

El método de elaboración se optimizó para que en un futuro cercano las oficinas de farmacias y los servicios de farmacia hospitalaria sean capaces de cubrir las dosis pediátricas de HCTZ mediante la elaboración de lozenges por moldeo en el menor tiempo posible. Lo que posiblemente sea extrapolable para otros principios activos.

La realización de los respectivos controles de calidad, permiten asegurar que los lozenges bucodispersables obtenidos cumplen con los ensayos propuestos por la Farmacopea Europea, además del ensayo de disgregación y el de finura de la dispersión propuestos para otras formas de dosificación sólidas orales.

Las formulaciones duras obtenidas por moldeo tipo lozenges, constituyen una forma de dosificación apta para pediatría, fáciles y rápidas de obtener, y que cumplen especificaciones de acuerdo con la Farmacopea Europea.

## 7. **BIBLIOGRAFIA**

1. Santoveña A, Hernández-Paiz Z, Fariña JB. Design of a pediatric oral formulation with a low proportion of hydrochlorothiazide. Int J Pharm [Internet]. 2012;423(2):360–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.11.034>
2. Leticia Herrero Ponch (Especialista de farmacia hospitalaria) Formulación pediátrica. Capítulo 10. [Internet]. Sefh.es. 2011. [citado el 15 de mayo de 2022] p.191-216 Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/FARMACOTECNIA/AspectosPracticos.pdf>
3. Nevado BS, Hidalgo ME, Resumen P. FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS ORALES (I) [Internet]. Portalfarma.com [citado el 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2016/6/28/100163.pdf>
4. Uko-Ekpenyong G. Improving medication adherence with orally disintegrating tablets. Nursing [Internet]. 2006;36(9):20–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00152193-200609000-00012>
5. Molina Molina C, Torrado S, Convocatoria De Junio. Comprimidos bucodispersables. [Internet]. 2016 [citado el 16 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/CRISTINA%20MOLINA%20MOLINA.pdf>
6. Natatroche ® - pcca [Internet]. Pccarx.com [citado el 4 de mayo de 2022] Disponible en: <https://www.pccarx.com/products/PCCA-NATATROCHE-%C2%AE/30-5027/PROPRIETARYBASES>
7. Lista Modelo OMS de Medicamentos Pediátricos Esenciales [Internet]. 2007 [citado el 17 de mayo de 2022] Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70661/a95080\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70661/a95080_spa.pdf)
8. Ficha técnica. Hidroclorotiazida KERN PHARMA 50 mg comprimidos EFG [Internet]. Aemps.es. [citado el 4 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71602/71602\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71602/71602_ft.pdf)

9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Resultados de la búsqueda de medicamentos [Internet]. Aemps.es. [citado el 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
10. Hidroclorotiazida [Internet]. Aeped.es. [citado el 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/hidroclorotiazida>
11. Growth reference 1 year [Internet]. Aepap.org. [citado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.aepap.org/sites/default/files/curvas\\_oms.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/curvas_oms.pdf)
12. Pastilles and lozenges. Oromucosal preparations. Dosage forms. European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia. 10.8th ed. Strasbourg, France; 2022.
13. Natatroche. PCCA. Ficha técnica.
14. A. Santoveña, E. Sánchez. Protocolo de prácticas Tecnología Farmaceutica I. 2021-2022.
15. Uniformity of dosage units (2.9.40). Pharmaceutical technical procedures. Methods of analysis. European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia. 10.8th ed. Strasbourg, France; 2022.
16. Uniformity of mass of single-dose preparations (2.9.5). Pharmaceutical technical procedures. Methods of analysis. European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia. 10.8th ed. Strasbourg, France; 2022.
17. Uniformity of content of single-dose preparations (2.9.6). Pharmaceutical technical procedures. Methods of analysis. European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia. 10.8th ed. Strasbourg, France; 2022.
18. Desintegration of tablets and capsules (2.9.3). Pharmaceutical technical procedures. Methods of analysis. European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia. 10.8th ed. Strasbourg, France; 2022.
19. Orodispersable tablets. Tablets. Dosage forms. European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia. 10.8th ed. Strasbourg, France; 2022.