

## Influencia del proceso de re-embasado sobre la estabilidad de furosemida en comprimidos

**Inés Pérez Román**

Licenciatura de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid  
[inesperezroman@estumail.ucm.es](mailto:inesperezroman@estumail.ucm.es)

**Manuel Córdoba Díaz. Damián Córdoba Díaz.**

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid  
[mcordoba@farm.ucm.es](mailto:mcordoba@farm.ucm.es), [damianco@farm.ucm.es](mailto:damianco@farm.ucm.es)

**Resumen:** este trabajo estudia la influencia del reemblistado sobre la estabilidad de dos formas comercializadas de furosemida, Seguril® y Furosemida-Cinfa®, en comprimidos de la misma dosis. Este fármaco forma parte de los diuréticos de asa, y se utiliza en el tratamiento de patologías como la hipertensión o la insuficiencia renal. Se trata de un principio fotosensible, que debe conservarse a temperatura ambiente. Sin embargo, para facilitar su administración, los medicamentos a menudo se extraen de su envase original y se reemblistan con otros para homogeneizar las tomas. Los comprimidos en sus envases originales y los reemblistados se han expuesto durante 22 días a condiciones de luz, temperatura de 25°C, y humedad relativa del 60%. Su estabilidad se ha estudiado según su velocidad de disolución, para la que se ha utilizado un aparato de paleta, con solución tampón fosfato como medio. Las muestras se diluyeron convenientemente y fueron analizadas mediante espectrofotometría de absorción UV/Vis a 277 nm. Al comparar los resultados sobre velocidad de disolución obtenidos para ambos fármacos, se observa que no existen diferencias relevantes entre ellos. Sin embargo, se han determinado parámetros amodelísticos que indican, aunque de forma poco significativa, una cierta influencia del reemblistado en los comprimidos de Cinfa. En conclusión, se puede decir que el proceso de reenvasado no modifica significativamente la estabilidad de los comprimidos en las formulaciones estudiadas. No obstante, el estudio debe ampliarse para confirmar los datos obtenidos y analizar las condiciones que afectan en mayor medida a la degradación de la furosemida.

**Palabras clave:** Reenvasado. Furosemida. Comprimidos. Estabilidad.

### INTRODUCCIÓN

La furosemida forma parte de los diuréticos de máxima eficacia, y aparece indicado en el tratamiento de patologías de alta incidencia en nuestra sociedad como

la hipertensión, la insuficiencia renal o el edema agudo de pulmón. Se trata del derivado más característico de las sulfamoiibenzoatos, que actúan en el segmento diluyente del asa de Henle, provocando una diuresis intensa y de corta duración. Otro de los derivados de esta familia es la bumetadina que, al ser más potente que la furosemida, se administra a pacientes en los que las altas dosis de ésta son ineficaces.<sup>(1)</sup>

En general, la furosemida se utiliza en el tratamiento de patologías que aparecen como consecuencia de procesos degenerativos. Por ello, el perfil de los pacientes que reciben esta medicación suelen ser personas de avanzada edad, con tratamientos complejos, basados en la administración de varios medicamentos. Es relativamente frecuente que se produzcan errores en la administración, efectos adversos y dificultades en el mantenimiento de un régimen terapéutico adecuado. En consecuencia, se pretende buscar métodos que faciliten la administración y mejoren el cumplimiento de los tratamientos prescritos, como los pastilleros o los re-emblistados de múltiples medicamentos para homogeneizar las tomas.

En el caso de los comprimidos, estas técnicas a menudo necesitan extraer el medicamento de su envase original, exponiéndolo a las condiciones del medio y comprometiendo su estabilidad. Por tanto, cada vez cobran más importancia los estudios sobre estabilidad de principios activos, y el análisis de las condiciones ambientales que pueden alterar su integridad. En el caso de la furosemida, se trata de un fármaco sensible a la luz, que debe ser conservado a temperatura ambiente. Las disoluciones de este principio activo son especialmente sensibles, por lo que deben mantenerse en condiciones de oscuridad, preferiblemente a 25°C.<sup>(2)</sup>

En el presente trabajo se analiza la estabilidad de dos formas comercializadas de furosemida de la misma dosis (40 mg): Seguril (40 mg; 30 comprimidos; Aventis Pharma S.A.) y Furosemida Cinfa (EFG) (40 mg; 30 comprimidos; Laboratorios Cinfa S.A.), en unas condiciones de temperatura, humedad y luz determinadas. La estabilidad se va a estudiar en cuanto a la velocidad de disolución de los comprimidos, reemblistados y en el envase original, después de haber transcurrido 22 días expuestos a estas condiciones.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los comprimidos de las dos formulaciones, los mantenidos en sus envases originales y los reemblistados, se han expuesto a las siguientes condiciones marcadas por las normas ICH<sup>(3)</sup> durante un período de 22 días, ya que estos re-emblistados no

---

<sup>1</sup> FLÓREZ, J y otros. Farmacología humana. 5ª Edición. Mason Salvat Medicina. Madrid, 2008. Pág. 820.

<sup>2</sup> <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+3086>

<sup>3</sup> ICH. The GCC Guidelines for stability testing of drug substances and pharmaceutical products.

suelen prepararse para tiempos mayores de 3 o 4 semanas: Luz / Temperatura: 25°C / Humedad relativa: 60% (sol. saturada de nitrato amónico).

Para el estudio de velocidad de disolución, se ha utilizado un equipo de paleta rotatoria a 50 rpm. El medio utilizado ha sido 900 ml de solución tampón fosfato, pH 5,8 descrito por la Farmacopea de los Estados Unidos para este tipo de comprimidos. Los ensayos se realizaron en oscuridad, aislando los vasos, debido a la fotosensibilidad de las soluciones. Se tomaron muestras de 5 ml, a diferentes tiempos y se diluyeron convenientemente con la misma solución reguladora de pH para su análisis mediante espectrofotometría de absorción UV/Vis a una longitud de onda de 277 nm, usando un método previamente desarrollado y validado.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se muestran los perfiles de disolución (Fig. 1), resultantes a partir de Seguril® y de Furosemida-CINFA®. En ambos casos se representan sobre los mismos ejes los perfiles correspondientes al medicamento original (a tiempo cero) y tras el periodo de reposición en las condiciones mencionadas, tanto con el material de acondicionamiento original, como con el comprimido re-emblistado.

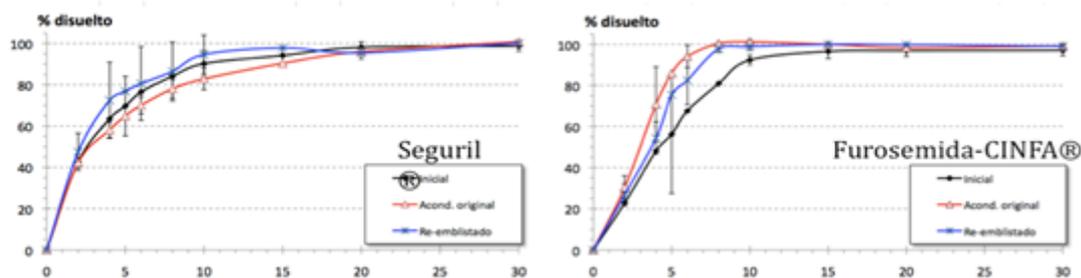


Figura 1. Perfiles de disolución de Seguril® y Furosemida-CINFA® en su acondicionamiento original y re-emblistados.

Teniendo en cuenta el gráfico anterior, se observa que el comportamiento de disolución de ambos medicamentos son similares, alcanzándose una cesión total en 15 minutos. Si bien con Seguril® se percibe una disolución ligeramente más rápida, las diferencias no son significativas con una probabilidad del 95%. En cuanto a la influencia de la reposición, no se aprecian modificaciones significativas para Seguril® y sí que se observa un ligero aumento en la velocidad de cesión con los comprimidos de Furosemida-CINFA®

En la figura 2 se representan comparativamente los valores de eficacia de disolución, como parámetro amodelístico (media +/- intervalo de confianza,  $p = 0,05$ ,  $n = 3$ ). La eficacia de disolución (ED), es un parámetro obtenido a partir de las

representaciones gráficas de los perfiles de disolución, que indica la capacidad del fármaco para disolverse en el medio de ataque. Los análisis de varianza realizados no permitieron hallar diferencias estadísticamente significativas entre Seguril® y Furosemida-CINFA®. Tras la reposición en las condiciones indicadas, se observa un aumento de eficacia en el medicamento genérico, aunque los resultados no fueron significativamente distintos que los obtenidos con los comprimidos a tiempo cero. Estos fenómenos se observan por igual, tanto en los comprimidos almacenados con el acondicionamiento original como con los re-emblistados.

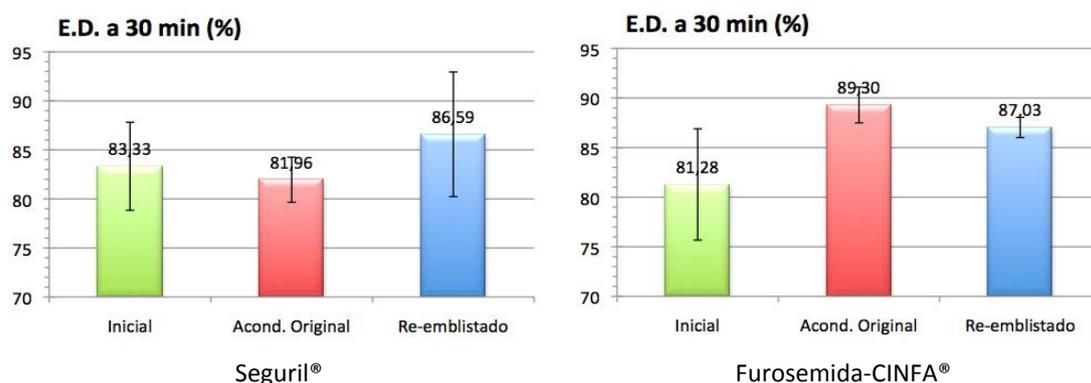


Figura 2. Valores calculados de eficacia de disolución a 30 minutos en las condiciones indicadas. Valores medios +/- intervalo de confianza (p=0,05).

El tiempo medio de disolución (TMD) es un parámetro amodelístico relacionado de manera inversamente proporcional con la eficacia de la disolución, por lo que ambos gráficos están relacionados. En la Fig. 3 se representan los valores medios de dicho parámetro resultantes para ambos medicamentos. Se observa que en general, en los comprimidos de Cinfa la influencia de la reposición es mayor que en los de Seguril®, tanto con su envase original como con los comprimidos reenvasados, aunque se necesitaría un estudio más extenso para confirmar esta tendencia.

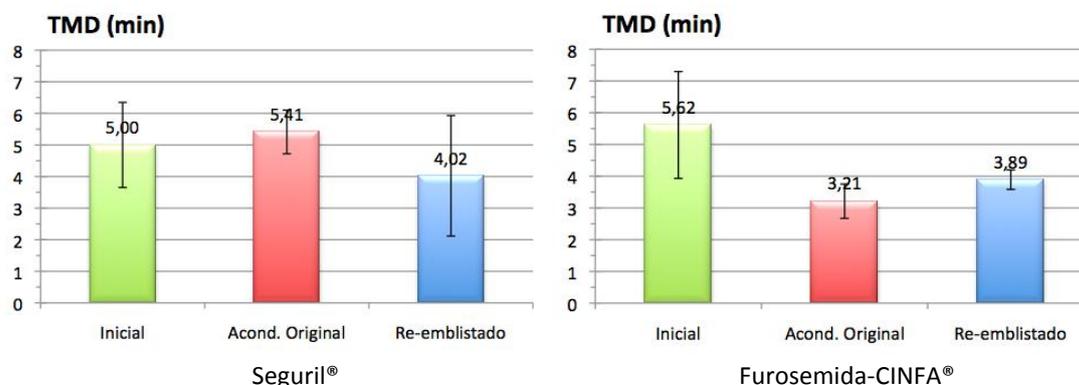


Figura 3. Valores calculados de tiempo medio de disolución (TMD expresado en minutos) en las condiciones indicadas. Valores medios +/- intervalo de confianza (p=0,05).

## CONCLUSIONES

Para favorecer la adherencia del paciente a tratamientos de larga duración, se suelen buscar técnicas que conlleven normalmente la separación del comprimido de su envase original, lo que puede alterar estabilidad del principio activo. Para analizar dichos efectos, se ha realizado un estudio valorando diferentes factores como la luz, la temperatura y la humedad en comprimidos conservados en sus envases originales y reemblistados, para dos formulaciones diferentes: Seguril® y Furosemida Cinfa® (EFG). La estabilidad de los comprimidos se ha estudiado desde el punto de vista de su velocidad de disolución.

Los resultados obtenidos nos permiten asegurar que no existen diferencias significativas en cuanto a la velocidad de disolución de los comprimidos de Seguril® y los de Furosemida-CINFA®. Los análisis de varianza realizados sobre los diferentes parámetros modelísticos como amodelísticos, indican que los comportamientos de disolución de ambas formulaciones son similares.

En función de los datos resultantes, se puede concluir que el proceso de re-ensado no modifica de manera significativa la estabilidad de los comprimidos de las dos formulaciones estudiadas, no encontrándose una asociación estadística entre el re-ensado y la modificación de los datos de disolución.

Este estudio constituye una primera aproximación y debe ser ampliado, no sólo para confirmar los datos obtenidos, sino para estudiar las condiciones que afectan en mayor medida a la degradación de la furosemida, así como los efectos de estas mismas condiciones en otras formulaciones, tanto en comprimidos como en otras formas farmacéuticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. FLÓREZ, J y otros. Farmacología humana. 5ª Edición. Mason Salvat Medicina. Madrid, 2008.
2. MARTINS J, OLIVEIRA M, TAPIÇO M y otros. Monitorization of drug content in furosemide and lorazepam tablets stored in multidose pill boxes. NCBI. 2010.
3. United States Pharmacopeia. 2009.

## BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

ICH. The GCC Guidelines for stability testing of drug substances and pharmaceutical

products.

ACEITUNO A, NAVARRO K y LUCO C. Evaluación de las características biofarmacéuticas y de estabilidad de preparados galénicos sólidos. Revista cubana de investigaciones biomédicas. 2007.

TESCAROLLO DIAS IL, de OLIVEIRA NETO G y SEFERIN MARTINS JL. Metodologia analíticas para a determinação da furosemida. Lilacs Regional. 2004.

MANSOOR AK. Pharmaceutical stability testing to support global markets. Biotechnology: Pharmaceutical aspects. 2010. Vol XII, 3, págs. 123-133.

### **RECURSOS ELECTRÓNICOS**

National Library of Medicine HSDB Database. Fecha de consulta: 25 de febrero de 2012. Disponible en: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+3086>

Recibido: 16 marzo 2012.

Aceptado: 16 diciembre 2013.