

DESARROLLO Y OPTIMIZACIÓN DE GOTAS DE ATENOLOL APLICANDO UN DISEÑO PLACKETT-BURMAN Y OPTIMIZACIÓN POR DISEÑO CENTRAL COMPUESTO

Morri, Mauro¹; Castellano, Patricia^{2,3}; Vignaduzzo, Silvana^{2,3}

¹Planta Piloto de Producción de Medicamentos, Centro Integral del Medicamento (CIDEM); ²Área Análisis de Medicamentos, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR; ³IQUIR (CONICET-UNR), Suipacha 531, S2002LRK – Rosario, República Argentina. E-mail: svignadu@fbioyf.unr.edu.ar

Introducción

La falta de medicamentos apropiados para niños es un problema mundial que afecta a los países en desarrollo. El atenolol, un agente β -bloqueante con efectos predominantes sobre los receptores β -1, está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, la angina de pecho y en el infarto agudo de miocardio. La dosis más empleada en pediatría es de 2 mg mL⁻¹. No se encuentra en el mercado argentino este tipo de formulación y los hospitales suplen esta falencia haciendo uso de preparaciones magistrales. Farmacopea Argentina especifica que el contenido de principios activos debe estar dentro del rango del 90-110 % de lo rotulado.

Objetivo

Describir el desarrollo y optimización de formulaciones de gotas de atenolol, haciendo uso de diseños experimentales.

Materiales y Métodos

Se empleó un diseño *Plackett-Burman* en el que se evaluaron los efectos de tres factores numéricos (pH (2,00-7,00), concentración de atenolol (1-4 mg mL⁻¹) y porcentaje de agente viscosizante (0-20%)) y dos categóricos (composición del buffer, citrato o fosfato, y composición de agente viscosizante, glicerina o jarabe) sobre la recuperación del fármaco. Los porcentajes de recuperación se determinaron por cromatografía de líquidos. Las condiciones experimentales, obtenidas de la bibliografía fueron modificadas resultando una fase móvil compuesta por: buffer citrato (10 mM, pH 4): metanol (70:30), flujo 1 mL min⁻¹, columna C₁₈ SiliaChrom (150 x 4,6 mm, 5 μ m), a 30 °C y longitud de onda 226nm. Posteriormente, se procedió a la etapa de optimización empleando un *Diseño Central Compuesto*, considerándose como factores a optimizar el contenido de glicerina y jarabe (0, 5, 10,20 y 27%) y el pH del buffer citrato (2,32; 3,00; 4,00; 5,00 y 5,68). La búsqueda bibliográfica y la consulta a distintas farmacias de hospitales reveló que la concentración más empleada de atenolol es 2 mg mL⁻¹. Estas soluciones fueron almacenadas durante 6 meses a 4°C, 25°C y 40°C/75% de humedad relativa. El porcentaje de recuperación de atenolol fue determinado en cada punto del diseño y como criterio de deseabilidad, la maximización en la recuperación de atenolol.

Resultados

El diseño *Plackett-Burman* determinó que la composición del buffer no mostró diferencias significativas ($p > 0,05$) pero sí el pH utilizado en cada caso así como el contenido de jarabe, glicerina o combinaciones de ambos ($p < 0,05$). A partir de datos de estabilidad obtenidos del ingrediente activo sería conveniente el uso de buffer citrato. La fase de optimización se llevó a cabo sobre los datos de recuperación obtenidos a 40°C/75% de humedad relativa. Tres formulaciones fueron consideradas de acuerdo a los resultados de *Deseabilidad* obtenidos: 1) 21,79% de jarabe, pH 4,47 ($D = 0,995$); 2) 10% de glicerina, pH 4,61 ($D = 1$) y 3) 8,28% de glicerina, 9,70% de jarabe, pH 4,67 ($D = 1$).

Conclusión

La combinación de los excipientes, (buffer citrato, glicerina y jarabe) resulta en una formulación líquida de atenolol con recuperaciones dentro de los límites exigidos por la Farmacopea Argentina VII Ed (90-110% de lo rotulado) durante 6 meses a 40°C/75% de humedad relativa.