

Estudio comparativo de estabilidad de tres formulaciones magistrales de Sildenafil bajo la forma de solución, obtenidas a partir de diferentes productos comerciales

Comparative study stability of the three master formulation of Sildenafil solution obtained from differents trademarks

Beatriz Andrade¹, Ada Betty Gil, Juan C Molina, Aura González, Antonio Fernández, Atilio Cordero, Adriana Rincón

RESUMEN

El Sildenafil es un fármaco de comprobada actividad terapéutica en la disfunción eréctil; se encuentra disponible bajo la forma farmacéutica de tabletas de administración oral. En la actualidad se está formulando magistralmente en forma de solución oral a una concentración de 1mg/ml, para la hipertensión pulmonar (HP), por lo que se ha planteado realizar un estudio de la estabilidad en tres condiciones: ambientales (25 ± 2 °C), de refrigeración (5 ± 3 °C) y exageradas de almacenamiento (40 °C \pm 2 °C). Los parámetros evaluados fueron apariencia, limpidez, densidad, pH y contenido de sildenafil. El método analítico empleado fue cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase reversa. La apariencia, los valores de pH y densidad de las soluciones obtenidas se mostraron sin cambios significativos, en las diferentes muestras y condiciones de estudio. En cuanto a los resultados del contenido inicial de sildenafil se obtuvo aproximadamente el 75% en peso al formular la solución, partiendo del comprimido. Cabe señalar que se observó discrepancia en los valores de concentración del sildenafil obtenidos en los diferentes tiempos y condiciones; resultados éstos de esperarse por tratarse de una formulación magistral que parte de comprimidos de diferentes casas comerciales, por lo que este estudio permitió sugerir que la formulación magistral se reformule a la forma farmacéutica de suspensión, para garantizar el contenido de todo el principio activo en la misma.

Palabras clave: Sildenafil, solución oral, formulación magistral, hipertensión pulmonar, estabilidad, pacientes pediátricos.

ABSTRACT

Sildenafil is a drug with proven therapeutic activity in erectile dysfunction is available under the pharmaceutical form of tablets for oral administration. It is currently being developed skillfully in an oral solution at a concentration of 1mg/ml, for pulmonary hypertension (pH), as has been planned to perform a study of stability in three conditions: environmental (25 ± 2 °C), refrigeration (5 ± 3 °C) and exaggerated storage (40 °C \pm 2 °C). The parameters evaluated were appearance, clarity, density, pH and content of sildenafil. The analytical method used was high performance liquid chromatography (HPLC) reverse phase. The appearance, pH and density of the solutions were no significant changes in the different samples and study conditions. As for the results of the initial content of sildenafil was obtained about 75% by weight in formulating the solution, based on the tablet. It should be noted that there was discrepancy in the values of concentration of sildenafil obtained at different times and conditions, results they expected because it is a masterly formulation of tablets of different business houses, so this study suggest that the wording allowed masterful be reformulated to the pharmaceutical form of suspension, to ensure the contents of the entire active.

Keywords: Sildenafil oral solution, compounding, pulmonary hypertension, stability, pediatric patient.

¹ Facultad de Farmacia y Bioanálisis - Escuela de Farmacia. Departamento Farmacia Galénica. Universidad de Los Andes-Mérida-Venezuela. E-mail farmabea@ula.ve . Telf. 0058- 274- 2403479.

INTRODUCCIÓN

Las fórmulas magistrales son medicamentos elaborados según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico para ser destinados a un paciente individualizado con el fin de complementar expresamente una prescripción facultativa detallada de sustancias medicinales [1]. Con el uso de las fórmulas magistrales se logra cubrir vacíos terapéuticos, se facilita la individualización de los tratamientos y se permite la administración de preparados poco estables, gracias a la preparación extemporánea. Probablemente el mayor interés de la formulación magistral en pediatría es facilitar la administración de medicamentos con principios activos que se encuentran contenidos en formas farmacéuticas y dosis no idóneas para este tipo de pacientes.

Existen diversos tratamientos pediátricos para diferentes patologías que precinden de formulaciones con concentraciones de principios activos y formas farmacéuticas no disponibles en el mercado, que requieren por tanto, de la formulación magistral para la obtención de una forma farmacéutica de fácil administración con una dosis ajustada. Ejemplos de éstas preparaciones la conforman las soluciones orales de 1mg/ml de principio activo, entre los que destacan: Captopril, Aldactone, Furosemida y Sildenafil.

El sildenafil se presenta bajo la forma de Citrato de Sildenafil y se caracteriza por ser rápidamente absorbido por vía oral. Las concentraciones plasmáticas más altas se alcanzan luego de 30 a 120 minutos de su ingestión (media de 60 minutos). Es metabolizado por las isoenzimas microsomales hepáticas asociadas a la citocromo P450 y convertido en un metabolito que posee el 50% de la actividad de la droga madre; tanto el sildenafil como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas y tienen una vida media de aproximadamente 4 horas. Son eliminados mayormente por vía fecal (80%) y en una baja proporción por la orina (13%).

El citrato de sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa (PDE) tipo 5, que incrementa las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (CMPc), ocasionando relajación de la musculatura lisa de las arterias de cuerpos carvenosos, pulmón y territorios donde abunda esta enzima[2],[3]. Este mecanismo de acción permite al Sildenafil ser un vasodilatador moderado ampliamente utilizado para el tratamiento de la disfunción

eréctil. Existe, además, evidencia creciente sobre su potencial utilidad en otras patologías, como la hipertensión pulmonar (HTP), la disfunción endotelial y la insuficiencia cardíaca crónica (ICC).

Es así como, recientemente ha sido demostrado que el uso de sildenafil en dosis de 100 a 150 mg./día produce una mejoría en el perfil hemodinámico con aumento significativo de la capacidad funcional, demostrándose así que el sildenafil es una droga capaz de mejorar las condiciones hemodinámicas de los pacientes, basándose en sus cualidades vasodilatadores selectivas del lecho vascular pulmonar [4], ya que logra reducir significativamente las resistencias vasculares pulmonares (RVP) sin descenso significativo de la sistémica.

La hipertensión pulmonar (http) es una patología caracterizada por el estrechamiento de las arteriolas pulmonares dentro del pulmón, que crea resistencia y obliga al corazón a realizar un mayor esfuerzo [5]. En consecuencia, se observa que el lado derecho del corazón se agranda debido al aumento de la carga de trabajo causada por esta resistencia; lo que finalmente puede desarrollar una insuficiencia cardíaca progresiva [6]. Esta enfermedad afecta a personas de todas las edades y razas [7] y aunque algunas son más propensas a desarrollar la hipertensión pulmonar es más frecuente en mujeres de 20 a 40 años de edad [8]. En pediatría ésta es una patología poco frecuente [9], pero es importante pues pueden desarrollarla los neonatos.

En la búsqueda de nuevas estrategias para tratar la hipertensión pulmonar se ha propuesto el uso de Sildenafil como vasodilatador pulmonar selectivo de administración oral [10]. Existen además numerosos trabajos sobre el sinergismo positivo del Sildenafil con prostaciclina inhalada en el tratamiento de esta patología; así comparando ambas terapias se observó como las prostaciclina inhalada parecen tener un efecto mayor, mientras que la acción de sildenafil sería más prolongada [11], [12].

Igualmente se obtuvieron importantes resultados, es así como Abrams y Sayin [13] presentaron casos aislados de pacientes pediátricos tratados con sildenafil, en quienes se produjo una mejoría de la sintomatología y de los hallazgos ecocardiográficos, aunque no se obtuvieron datos hemodinámicos demostrativos.

Estas evidencias perfilan al sildenafil como una herramienta específica que podría ser útil en el tratamiento de la HPT a todas las edades con escasos efectos secundarios y posibilidad de combinación con otros fármacos que actúan sobre el endotelio del lecho vascular pulmonar. Su biodisponibilidad oral lo convierte en una alternativa terapéutica muy atractiva [14].

El Sildenafil se encuentra disponible en el mercado bajo la forma de tabletas de administración oral, en presentación de 25, 50 y 100mg. En la actualidad este compuesto se está formulando magistralmente en forma de solución oral a una concentración de 1mg/1ml para la Hipertensión pulmonar (HPT) en pacientes pediátricos. Aunque las fórmulas magistrales son elaboradas en pequeñas cantidades y para ser administradas en corto tiempo, es de vital importancia el conocer su estabilidad durante su uso.

Debido al interés farmacológico que representa el sildenafil en la HPT en pacientes pediátricos, la unidad de cardiología del Hospital Universitario de los Andes refiere continuamente pacientes pediátricos al laboratorio de fórmulas magistrales "Isabel de De Fillipis" de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de los Andes con el fin de obtener la formulación magistral de este fármaco. Dicha preparación en forma de solución oral de sildenafil 1mg/1ml es elaborada a partir de patentados de diferentes marcas comerciales existentes en el mercado, por lo tanto es necesario garantizar su eficacia y vida útil a través de un estudio de estabilidad del mismo.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la estabilidad de una formulación magistral en forma de solución oral pediátrica obtenida a partir de tabletas de diversas marcas comerciales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar soluciones a partir de las diferentes marcas comerciales de sildenafil en tableta de 50mg, en cantidades adecuadas para cada ensayo.
- Evaluar las características fisicoquímicas de las formulaciones preparadas.
- Someter las muestras a las condiciones establecidas para cada estudio de estabilidad.

- Evaluar las características fisicoquímicas al término del tiempo establecido para cada estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materias Primas utilizadas en la elaboración de las formulaciones

- Sildenafil citrato como materia prima para la elaboración de las soluciones a objeto de estudio. Esta sustancia activa será obtenida de tres patentados de marcas comerciales diferentes (A, B, C) en forma de tabletas de 50 mg /tab.
- Solución de Sorbitol al 70%, empleado en la elaboración de las soluciones como agente humectante de los polvos.
- Agua bidestilada, desmineralizada utilizada como vehículo en la preparación como vehículo en la preparación.

Método de preparación

Las soluciones objeto de estudio fueron obtenidas a través del método de preparación establecido por nuestro grupo de investigación, que consiste en la pulverización de las tabletas (2 tabletas de 50mg c/u) adicionando sorbitol como codisolvente y posteriormente agua destilada como vehículo. La solución obtenida se filtró por papel de filtro Whatman n° 1 y sin utilización de vacío. Se acondicionó en frascos de vidrio ámbar, tipo Boston de 120 cc, selladas con tapas tipo pilfer, sin banda de seguridad.

Los parámetros evaluados para la determinación de la estabilidad, así como las condiciones de almacenamiento y tiempos de ensayos, se especifican en protocolo de estabilidad que se presenta más adelante.

Materiales y reactivos utilizados en la evaluación analítica de las formulaciones, para la determinación de contenido de Sildenafil.

Balones aforados, pipetas volumétricas, embudos de filtración, papel de filtro MFS N° 2 de 12,5 cm de diámetro, balanza analítica, cromatógrafo de líquidos HPLC Agilent Technologies Serie 1200, bomba de vacío, membranas de mezcla de esteres de celulosa 0,45 micras y 47 mm de diámetro, membranas de PTFE 0,45 micras y 47 mm de diámetro, filtros para jeringas Millex de PTFE

de 0,45 micras y 25 mm de diámetro, equipo de filtración de solventes

Agua Milli Q, acetonitrilo HPLC, acetato de amonio PA, acetato de amonio 0,02 N (disolver 1,5416 g de acetato de amonio en 1 Lt de agua Milli Q.), sildenafil citrato estándar de referencia.

Método utilizado para la determinación de contenido de Sildenafil

Se desarrolló un método analítico por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase reversa, tomando como referencia uno similar descrito y validado (15).

Preparación del estándar de referencia

Se pesó exactamente una cantidad de Sildenafil Citrato equivalente a cerca de 25 mg de Sildenafil Base, en un balón aforado de 25 ml. Se disolvió y se llevó a volumen con agua Milli Q. Se tomó una alícuota de 2 ml en un balón aforado de 25 ml y se diluyó a volumen con fase móvil para filtrar con los filtros para jeringa Millex.

Preparación de la Muestra

Se agitó la muestra para homogeneizar, tomando una alícuota de 2 ml en un balón aforado de 25 ml, para diluir a volumen con fase móvil y filtrar con los filtros para jeringa Millex.

Condiciones cromatográficas

- **Fase Móvil:** Acetonitrilo : Acetato de Amonio 0,02 N (50:50).
- **Flujo de Fase Móvil:** 1 ml/min
- **Columna:** Zorbax Eclipse XDB-C18 de 4,6 x 150 mm y diámetro de partículas de 5 micrones.
- **Volumen de Inyección:** 20 microlitros.
- **Longitud de Onda del Detector:** Detector UV-Vis-longitud de onda variable 245 nm.

Procedimiento

Se lavó la columna con agua Milli Q por un período de 30 minutos a un flujo de 1 ml/min. Se procedió a pasar la fase móvil por la columna, al flujo indicado hasta la estabilización del equipo, por un tiempo aproximado de 30 minutos. Se inyectó por triplicado 20 microlitros de la preparación del **estándar de referencia**. Igualmente, se in-

yectó por triplicado 20 microlitros de cada una de las **muestras preparadas**.

Cálculos

– Concentración del estándar de referencia

$$CER = PER \times PU \times 2 / (25 \times 25 \times 100) \quad (F1)$$

$$CER = PER \times PU \times 0,000032 \quad (F2)$$

Donde:

CER = Concentración del estándar de referencia en mg/mL.

PER = Peso del estándar de referencia en mg

PU = Pureza del estándar de referencia en % peso/peso

Contenido de Sildenafil Base en la Muestra

$$CSB = AM \times CER \times 25 / (AER \times 2) \quad (F3)$$

Sustituyendo F2 en F3 tenemos:

$$CSB = AM \times PER \times PU \times 0,000032 \times 25 / (AM \times 2) \quad (F4)$$

$$CSB = AM \times PER \times PU \times 0,0004 / AER$$

Donde:

CSB = Contenido de Sildenafil Base en mg/mL de la muestra de Sildenafil solución 1mg/mL

AM = Área promedio de las inyecciones de la preparación de las muestras en los cromatogramas.

AER = Área promedio de las inyecciones de la preparación del estándar en los cromatogramas.

Protocolo de Estabilidad

Para los ensayos de estabilidad se realizaron 2 lotes de solución oral con un volumen de 350cc cada uno, por cada marca comercial de tabletas de sildenafil utilizada. El volumen total de cada lote se dividió, envasándose 12cc de solución en cada frasco, obteniéndose de esta forma un total de 12 muestras por cada lote y 24 muestras por cada marca comercial.

El sistema envase-cierre utilizado consistió en frasco de vidrio color ámbar, tipo Boston, de 120cc. de ca-

pacidad, como contenedor. El cierre se efectuó con tapas tipo pilfer, sin banda de seguridad.

Las muestras fueron sometidas a condiciones de almacenamiento como se establece a continuación:

- Temperatura ambiente: temperatura promedio en anaquel, sin uso de climatizadores, ni aire acondicionado ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}$)
- Temperatura de refrigeración ($5^{\circ}\text{C}\pm 3$)
- Temperatura acelerada ($40\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$)

El tiempo de muestreo y análisis: Se tomaron muestras para evaluar características al inicio y a los siete días (1 semana), por tratarse de una formulación magistral.

Parámetros Evaluados

- **Apariencia:** Se evaluó las características organolépticas del producto (color, olor, sabor) por evaluación sensorial.
- **Limpidez:** Se evaluó la presencia de turbidez, partículas suspendidas.
- **Densidad:** Se determinó por método gravimétrico a través de un picnómetro.

- **PH:** Se determinó con un pH-metro marca Corning el grado de acidez de las soluciones.

- Determinación de contenido de sildenafil, según el método descrito anteriormente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las características físico-químicas evaluadas en las diferentes muestras (A, B y C) en los tiempos establecidos para su estudio, se observan en la tabla N° 1 para la condición de temperatura ambiente, en la tabla N° 2 para las muestras sometidas a temperatura de refrigeración y en la tabla N° 3 para aquellas sometidas a almacenamiento en condiciones aceleradas de temperatura.

En esta tabla N° 1 puede observarse como las soluciones de los lotes obtenidos con las tabletas de la marca A, presentan desde su preparación inicial (tiempo 0), turbidez, que pudiera resultar de una pequeña capa **filmógena** de color azul que recubre las mismas y que no varía al cabo de una semana. Por su parte, las muestras B y C se presentan límpidas, a pesar de que la B se torna de color rojizo y la muestra C incolora. En cuanto a los valores de densidad obtenidos en las diferentes muestras (A, B y C) puede observarse uniformidad en

Tabla N° 1

Características físico-químicas observadas en tiempo inicial y después de una semana de almacenamiento en condiciones naturales o de temperatura ambiente

Condición Temp. Ambiente ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}$)	Muestra A		Muestra B		Muestra C	
	Valores promedio de lotes		Valores promedio de lotes		Valores promedio de lotes	
Características	0 Sem.	1° Sem.	0 Sem.	1° Sem.	0 Sem.	1° Sem.
Apariencia	Color Azul	Color Azul	Color Rojizo	Color Rojizo	Incoloro	Incoloro
Limpidez	Turbia	Turbia	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida
Densidad (g/ml)	1,012	1,014	1,005	1,012	1,006	1,012
pH	5	4,8	4,7	4,7	4,85	5

los resultados, que no experimentan modificación después de una semana de almacenamiento en esta condición. Los valores obtenidos para el pH, se presentan en un rango de 4,7 a 5 en todas las muestras, con variación no significativa en el transcurso del tiempo de estudio.

En la tabla N° 2 que se presenta a continuación se observa como las características de apariencia y limpidez se mantienen sin cambios en el transcurso de una semana, para todas las muestras sometidas a la condición de refrigeración. En cuanto a los valores de densidad y pH obtenidos a la primera semana, no se observaron modificaciones con respecto al valor inicial para cada una de las muestras.

En la tabla N° 3, se observa el mantenimiento de todas las características iniciales de apariencia, limpidez, densidad y pH en cada una de las muestras, a la semana de evaluación, posterior al almacenamiento bajo condiciones de temperatura acelerada.

Por último resulta necesario destacar que al comparar los lotes de las muestras sometidas a temperatura ambiente, de refrigeración y aceleradas, al cabo de la primera semana, no se observaron cambios que permitan definir el grado de afectación sobre el producto, en una determinada condición de almacenamiento.

Se evaluó igualmente bajo las condiciones establecidas de almacenamiento y tiempo, el contenido de Sildenafil de las muestras objeto de estudio y cuyos resultados se presentan en la tabla N° 4.

Antes de iniciar la discusión del comportamiento de cada una de las muestras bajo las diferentes condiciones de almacenamiento, resulta imprescindible hacer notar que el contenido inicial de Sildenafil encontrado en todas ellas, no corresponde al esperado en cualquier forma farmacéutica, que debe ser cercano al 100% de principio activo declarado, y que en este caso debería ser 1mg/ml de Sildenafil. Sin embargo, y tomando en cuenta estos resultados, se efectuaron la correspondiente evaluación en el tiempo establecido (1 semana), obteniéndose comportamientos y fluctuaciones que se discuten a continuación.

En la **muestra A**, el porcentaje de degradación es de 19,31%, cuando es almacenada a temperatura ambiente; cuando se conserva a condiciones aceleradas, este varía a 29,04% y a un 3,95% al conservarse bajo refrigeración.

En la **muestra B**, hay un incremento en la concentración del fármaco del 4,23%, cuando se conserva a temperatura ambiente. En condiciones aceleradas, la degradación resulta del 9,96% y se observa un incre-

Tabla N° 2

Características físico-químicas observadas en tiempo inicial y después de una semana de almacenamiento en condiciones de refrigeración

Condición Temp. Refrigeración (5°C±3)	Muestra A		Muestra B		Muestra C	
	Valores promedio de lotes		Valores promedio de lotes		Valores promedio de lotes	
Características	0 Sem.	1° Sem.	0 Sem.	1° Sem.	0 Sem.	1° Sem.
Apariencia	Color Azul	Color azul	Color Rojizo	Color Rojizo	Incolora	Incolora
Limpidez	Turbia	Turbia	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida
Densidad (g/ml)	1,012	1,014	1,012	1,012	1,017	1,017
pH	5	5	4,8	4,8	4,7	4,7

Tabla N° 3

Características físico-químicas observadas en tiempo inicial y después de una semana de almacenamiento en condiciones aceleradas

Condiciones Aceleradas (40C± 2° C)	Muestra A Valores promedio de lotes		Muestra B Valores promedio de lotes		Muestra C Valores promedio de lotes	
	0 Sem.	1° Sem.	0 Sem.	1° Sem.	0 Sem.	1° Sem.
Características						
Apariencia	Color Azul	Color Azul	Color Rojizo	Color Rojizo	Incolora	Incolora
Limpidez	Turbia	Turbia	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida
Densidad (g/ml)	1,015	1,015	1,012	1,012	1,017	1,017
pH	5,1	5,1	4,8	4,8	4,8	4,8

Tabla N° 4

Contenido de Sildenafil (mg/ml) obtenido en tiempo inicial y después de una semana de almacenamiento en todas las condiciones de estudio

Producto	Tiempo	Ambiente (mg/ml)	Variación	Acelerado (mg/ml)	Variación	Refrigerado (mg/ml)	Variación
A	0 SEM	0,79463	-0,15342	0,79463	-0,23018	0,79463	-0,03137
	1 SEM	0,64121	(-19,31%)	0,56445	(-29,04%)	0,76326	(-3,95%)
B	0 SEM	0,74385	+0,03151	0,74385	-0,06245	0,74385	+0,02799
	1 SEM	0,77536	(+ 4,23%)	0,68141	(-9,96%)	0,77184	(+ 3,76%)
C	0 SEM	0,82576	+0,02962	0,82576	-0,01810	0,82576	+ 0,01214
	1 SEM	0,85538	(+ 3,59%)	0,80766	(-2,19%)	0,83790	(+ 1,47%)

mento en la concentración en 3,76% cuando se conservó bajo refrigeración.

La **muestra C**, arroja un incremento de la concentración de 3,59% en condiciones ambientales, 2,19% de degradación en condiciones aceleradas y 1,47% de incremento a condiciones refrigerada.

Los resultados obtenidos para el producto A, arrojan

porcentajes de degradación a temperatura ambiente y en condiciones extremas de almacenamiento muy por encima de lo recomendado por las normas de estabilidad vigentes del ministerio del poder popular para la salud, para determinación de periodo de validez.

Para los lotes de las marcas B y C, los resultados obtenidos, arrojan valores contradictorios no relacionados

con ensayos de estabilidad, ya que no se presentó degradación de principios activos como era de esperarse, sino por el contrario, hubo un incremento de la concentración de sildenafil a temperatura ambiente y de refrigeración.

Todos los resultados anteriores conllevan a dirigir nuestro trabajo a un replanteamiento de ésta fórmula magistral, bajo la forma farmacéutica de solución oral. Las causas de dicho planteamiento se basan en varias razones, entre las que destacan las deficientes concentraciones iniciales del sildenafil encontradas en todas las muestras (muy por debajo del 100% del contenido declarado).

Igualmente, el contradictorio incremento del Sildenafil en las muestras a lo largo del tiempo de estudio, permiten asumir la no efectiva y completa disolución del Sildenafil en solución, la cual puede estar generada por la interferencia de los excipientes insolubles presentes en las tabletas de los patentados, que impiden la liberación inmediata de este principio activo en el vehículo, necesaria para solubilizarse y alcanzar la concentración requerida.

CONCLUSIONES

- Todos los lotes de las muestras (A, B y C) que se sometieron a las distintas condiciones de almacenamiento, no presentaron cambios significativos en las características físico-químicas evaluadas en el transcurso de una semana y con respecto a los resultados obtenidos en el tiempo inicial.
- La concentración inicial de Sildenafil obtenida en todas las muestras se ubicó entre 0,743 y 0,855 mg/ml, valores muy lejanos a 1mg/ml correspondiente a la concentración declarada de Sildenafil en la solución.
- La evaluación de todas las muestras sometidas a las diferentes condiciones de almacenamiento y a la primera semana de estudio, arrojaron concentraciones de Sildenafil no ajustadas a la lógica, posiblemente como resultado de la incompleta solubilidad inicial del Sildenafil.
- Los resultados obtenidos permiten plantear la reformulación de la solución oral de Sildenafil a la forma

farmacéutica de suspensión, de manera tal que los excipientes presentes en las tabletas, puedan suspenderse y lograr así la liberación del principio activo.

AGRADECIMIENTOS:

Los autores expresan su agradecimiento al "Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes" (CDCHTA), perteneciente a la Universidad de los Andes, por el financiamiento recibido para la ejecución de este proyecto identificado con el código FA-401-06-08-D

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Ley 25/1990, de 20 de Diciembre, del medicamento. Capítulo III art. 35 B.O.E. num 306 (Dic. 22, 1990).
- [2] Bigatello L, Hess D, Dennethy K, Medoff B, Hurford W. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide. *Anesthesiology*. 2000; 92. (6): 1827-1829.
- [3] Lodato RF. Viagra for Impotent of Pulmonary Vasodilator Therapy. *Am J Res Crit. Med*. 2001; 163:312-313
- [4] Echazarreta D, Macini L, Curró F, Echazarreta A, Portis M y et al. Administración Crónica de Sildenafil en la Hipertensión arterial pulmonar (HP). Hospital San Juan de Dios. La Plata, Buenos Aires. Argentina.
- [5] Enciclopedia Médica en Español. Hipertensión pulmonar primaria. Medline Plus. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/9596.htm
- [6] Enciclopedia Médica en Español. Hipertensión pulmonar primaria. Medline Plus. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000112.htm>
- [7] Hipertensión Pulmonar. <http://www.phassociation.org/espanol/ho.pdf>
- [8] Nazzareno Galiè MD, Hossein A, Ghofrani MD, Adam Torbicki MD, Robyn J, Barst MD, Lewis J, Rubin MD et al. The New England Journal of Medicine. 2005. 353: 2148-2157. (20): 2148-2158.
- [9] García Martínez, Ibarra de La Rosa, JI Pérez Navera, Tejero Mateo, JF Expósito Montes, J Suárez de Lezo y Cruz Conde. Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. 2003. 59 (1): 110-113
- [10] Abrams D, Schulz I, Magee G. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84 : EZ.

- [11] Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral Sildenafil is an effective and specific vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension; Comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105: 2398-403.
- [12] Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Henn B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104: 1218.
- [13] Sayin T, Zenci M . sildenafil in primary hipertensión is there subset of patient who respond favorably ? *Can J cardiol* 2002; 18: 676-8.
- [14] García Martínez E, Ibarra de La Rosa, JI Pérez Navera, Tejero Mateo, JF Expósito Montes, J Suárez de Lezo y Cruz Conde. 2003. Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar 59 (1): 110-113.
- [15] *Journal Pharmaceutical and Biomedical Análisis* 2002, 29: 743-748.
- [16] *Apotheker Zeitung* 1988, 4(21), citado en: Salazar Marcian R, Amela Joaquin. *Planificación y Programación de Estabilidad. Estabilidad de las Fórmulas Magistrales.* p.177.