

Formulación de suplemento dietario de Fumarato Ferroso para prevenir la anemia ferropénica en mujeres gestante

Formulation of Ferrous Fumarate Dietary Supplement to Address Iron Deficiency Anemia in Pregnant Women

María Alejandra Agudelo Figueroa^{1*}

[0009-0003-4371-9437](tel:0009-0003-4371-9437)

Natalia Silva Rodríguez¹

[0009-0000-4963-6198](tel:0009-0000-4963-6198)

Salome Rodríguez Gómez¹

[0009-0006-8958-3506](tel:0009-0006-8958-3506)

Dubalier Henao Zuluaga²

[0009-0009-5552-7778](tel:0009-0009-5552-7778)

¹Facultad de Ciencias y Biotecnología “Estudiante Química Farmacéutica”. Universidad CES. Medellín, Colombia.

² Químico Farmacéutico Docente Universitario “Dubalier Henao Zuluaga”. Universidad CES. Medellín, Colombia.

*Autor para la correspondencia: agudelof.maria@uces.edu.co

RESUMEN

Introducción: La anemia ferropénica es una enfermedad que se caracteriza por generar una disminución de la concentración de hemoglobina en el organismo, 40% de mujeres embarazadas en el mundo sufren de anemia ferropénica por deficiencia de hierro, el cual es un micronutriente esencial que hace parte de numerosos procesos bioquímicos. Estudios previos mostraron una mejor respuesta del tratamiento de la anemia, con suplementos de Fumarato Ferroso, que de Sulfato Ferroso.

Objetivo: Formular y desarrollar un suplemento dietario con las concentraciones máximas permitidas de Fumarato Ferroso para prevenir la anemia ferropénica en mujeres gestantes.

Métodos: Se realizó un estudio en base a la estrategia de calidad por diseño, en la cual se identificó el perfil de calidad del producto, los aspectos críticos de los materiales y los procesos, y la construcción del diseño.

Resultados: Se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre los factores evaluados, por medio de un análisis de varianza ANOVA, donde el efecto de los niveles establece la aplicación más óptima de los excipientes en la formulación.

Conclusiones: La implementación de celulosa y la ausencia de desintegrante en la formulación del suplemento dietario, para prevenir la anemia ferropénica en mujeres gestantes, garantiza resultados óptimos durante el desarrollo en términos de seguridad.

Palabras clave: Fumarato ferroso; hierro; suplemento dietario; anemia ferropénica; mujeres gestantes; calidad por diseño; absorción atómica; excipientes; forma farmacéutica.

ABSTRACT

Introduction: Iron deficiency anemia is a disease that is characterized by generating a decrease in the concentration of hemoglobin in the body. 40% of pregnant women in the world suffer from iron deficiency anemia due to iron deficiency, which is an essential micronutrient that is part of numerous biochemical processes. Previous studies showed a

better response to the treatment of anemia with Ferrous Fumarate supplements than Ferrous Sulfate.

Methods: The study was carried out based on the quality by design strategy, in which the quality profile of the product, the critical aspects of the materials and processes, and the construction of the design were identified.

Results: A statistically significant difference between the evaluated factors is evidenced by means of an ANOVA analysis of variance, where the effect of the levels establishes the most optimal application of the excipients in the formulation.

Conclusions: The implementation of cellulose and the absence of disintegrant in the formulation of the dietary supplement, to prevent iron deficiency anemia in pregnant women, guarantees optimal results during development in terms of safety.

Keywords: Ferrous fumarate; iron; dietary supplement; iron deficiency anemia; pregnant women; quality by design; atomic absorption; excipients; pharmaceutical form.

Introducción

La anemia ferropénica es una enfermedad que se caracteriza por generar una disminución de la concentración de hemoglobina en el organismo, que puede desencadenar síntomas como palidez, irritabilidad, cansancio, poca tolerancia a la actividad física y aumento del ritmo cardíaco. Se encuentran diferentes causas por las que se puede dar esta enfermedad, como, por ejemplo, por una baja ingesta de hierro en la dieta, debido a factores económicos o debido a etapas como el crecimiento de los niños o el embarazo (1,2). Alrededor del 40% de mujeres embarazadas en el mundo sufren de anemia ferropénica, siendo un foco prioritario para el sistema de salud, en esta etapa de gestación, el cuerpo de las mujeres exige una gran demanda de hierro, debido a que, en esta etapa, el volumen corporal de las mujeres aumenta de 1,5 a 1,6 L, para lograr una adecuada perfusión feto-placenta, y prepararse para la pérdida de sangre que tendrá en medio del parto (3,4).

El hierro es un micronutriente esencial que hace parte de numerosos procesos bioquímicos y fisiológicos del cuerpo, así como en el transporte de oxígeno, fosforilación oxidativa, metabolismo de neurotransmisores y la síntesis de ácido desoxirribonucleico, de tal manera, que contribuye con el óptimo desarrollo mental, motor y conductual de los seres humanos; y aunque en pocas cantidades, está presente en todas las células del cuerpo (5,6). En estudios realizados en el “Hospital Materno Infantil German Urquidi”, en Cochabamba- Bolivia, se encontró que el tratamiento con fumarato ferroso obtuvo mejores resultados en los niveles de hemoglobina, en comparación con el tratamiento del sulfato ferroso (7). Por estos motivos, el objetivo es desarrollar una fórmula de un suplemento dietario con las concentraciones máximas permitidas de Fumarato Ferroso según la normatividad de Colombia para prevenir la anemia ferropénica en mujeres gestantes (8,9).

Metodología

1. Pre-formulación

Estrategia de calidad por diseño

Se identifico los objetivos mediante la determinación del perfil del producto, el perfil de calidad y se recopiló toda la información necesaria para el desarrollo (10,11). En base a esto, se desarrolló un suplemento dietario aplicando la tecnología farmacéutica de granulación húmeda, como una alternativa para prevenir la anemia ferropénica con las concentraciones máximas permitidas de Fumarato Ferroso en presentación de cápsulas orales para enmascarar el sabor, según las especificaciones de calidad, con el fin de prevenir esta enfermedad en las de mujeres gestantes, las cuales son una población priorizada para el sistema de la salud (2,3,12).

Las materias primas empleadas fueron Fumarato Ferroso, Lactosa monohidrato, Celulosa, Povidona (PVP), Estearato de Magnesio y Glicolato. A partir de las cuales se estableció los aspectos críticos (13):

- Cápsulas duras de gelatina: Son preparaciones sólidas formadas por dos partes cilíndricas prefabricadas. Una de las cubiertas es de mayor longitud y menor diámetro (Cuerpo), y la otra por su parte es de menor longitud y mayor diámetro (Tapa).

- Povidona k 30 (PVP): Es un polímero lineal que tiene aspecto de polvo fino, color blanco o blanco-amarillento y casi inoloro, tiene una fácil solubilidad en agua, etanol al 95% y en metanol, la povidona tiene diferentes grados de viscosidad que generan sus soluciones acuosas y se designa con la letra k igual o inferiores a 30 hasta 90, la k 30 se fabrica por atomización y tiene forma esférica.

-Lactosa: En estado sólido, tiene diferentes formas isoméricas cristalinas estables como la lactosa monohidratada alfa, la lactosa anhidra beta y la lactosa alfa anhidra. Tiene un aspecto de partículas o polvo de color blanco, inodoro y con un ligero sabor dulce.

-Celulosa: Es un polvo cristalino blanco, inodoro y sin sabor, compuesto por partículas porosas.

-Estearato de magnesio: Es un polvo muy fino y ligero, el cual tiene una leve fragancia a ácido esteárico, un sabor característico y una textura grasa al tocarlo que se adhiere fácilmente a la piel.

-Almidón glicolato sódico: Es un polvo blanco o casi blanco, muy higroscópico y de fluido libre.

Posteriormente, se realizó la caracterización de los parámetros farmacotécnicos del principio activo (fumarato ferroso), evaluando los siguientes parámetros:

- **Características organolépticas:** Un polvo de color rojo pardo inoloro, según las especificaciones del certificado de análisis (14).
- **Solubilidad:** Para la determinación de la solubilidad se evaluó en base a las especificaciones definidas por la USP (15). Se adiciono la misma cantidad de fumarato ferroso en 5 tubos de ensayo, cada uno con 1 ml de solvente (Agua, HCl, Acetonitrilo, NaOH y Etanol). Dando como resultado, poca solubilidad del Fumarato

Ferroso en los solventes evaluados, a excepción del hidróxido de sodio, en el cual se desencadenó una reacción química evidenciada por una coloración negra (16).

- **Densidad:** Para determinar la densidad del fumarato ferroso se utilizó el equipo Tap Density ®. Inicialmente, se tomaron las medidas del peso y volumen inicial, obteniendo una densidad aparente de 1,10 g/ml, posteriormente se obtuvo la densidad compactada correspondiente a 1,29 g/ml, buscando un valor de volumen constante durante 3 repeticiones (17).
- **Índice de Carr:** Para determinar el índice de fluidez se utilizó los valores obtenidos en la prueba de densidad, aplicando la ecuación correspondiente, la cual dio un valor de 14,72, que, al ser comparado con la tabla de propiedades de flujo, se determinó que la materia prima posee buena fluidez (18).

2. Técnica de fabricación

Inicialmente se pesó las cantidades exactas de materias primas, cada una previamente rotulada según las Buenas prácticas de Manufactura (BPM) (19), posteriormente en un recipiente se adicionó el diluyente en conjunto con el Fumarato Ferroso y se efectuó el mezclado correspondiente para garantizar la homogeneidad de la mezcla, seguidamente se realizó la aglutinación de la mezcla mediante la solución de Povidona sin dejar de mezclar para formar los gránulos. Luego, el proceso de tamizado se realizó empleando un tamaño de malla de 10 orificio/pulgada que permitió obtener un tamaño de partícula uniforme y finalmente se llevó la mezcla al horno de secado durante 4 horas a 60°C, seguido del proceso de lubricación empleando el estearato de magnesio.

Finalmente, se realizó la caracterización de los parámetros farmacotécnicos de cada ensayo, evaluando los parámetros de densidad, índice de Carr y porcentaje de humedad, empleando los criterios aplicados al principio activo y adicionalmente se evaluó la distribución del tamaño de las partículas del granulado como parte de la evaluación de los factores granulométricos, mediante el RoTap ® (17,18,20,21)

3. Controles de Calidad

Disolución

Para el desarrollo de la prueba de disolución, se empleó la monografía de tabletas de fumarato ferroso de la USP-NF 2023 (22) y en total se realizó 2 montajes, cada uno con 4 vasos por ensayo.

4. Evaluación estadística

Para el análisis de los datos se utilizó las herramientas de análisis de Microsoft Office 365 en la aplicación de Excel. Se tuvo como valor significancia estadística $p < 0,05$.

Análisis de los resultados

Se realizó un análisis de varianza ANOVA para determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre los factores a evaluar, diluyente y desintegrante (Ver tabla 1), este análisis se realizó en base a un diseño experimental factorial 2^2 completo de dos niveles (Ver tabla 2) (23).

Diluyente	
Lactosa (+)	Celulosa (-)
Desintegrante	
Con (+)	Sin (-)

Tabla 1. Factores y niveles

Ensayos	Diluyente	Desintegrante
1	+	-
2	-	-
3	-	+
4	+	+

Tabla 2. Diseño factorial 2^2

Resultados

Los parámetros farmacotécnicos de los ensayos realizados (ver tabla 3) indican que los ensayos 1 y 4 presentan propiedades de flujo más óptimas en relación con los ensayos 2 y 3, teniendo en cuenta las pruebas granulométricas evaluadas. De igual manera, los ensayos 2 y 3 presentaron mayor porcentaje de humedad. Con respecto a la estimación del tamaño de partícula del granulado en cada ensayo (Ver tabla 4 y 5), se logra determinar el comportamiento del granulado en base a el porcentaje retenido y acumulado en cada tamiz, evidenciando que los ensayos 1 y 4 que contienen en su formulación el diluyente lactosa presentan un porcentaje de retención mayor, indicando que el tamaño de partícula es superior en relación a los ensayos 2 y 3, sin embargo el ensayo 2, el cual carece de desintegrante en la formulación, presenta un tamaño de partícula significativamente menor.

Ensayos	Densidad aparente (g/cm^3)	Densidad compacta (g/cm^3)	Índice de carr	Propiedades de flujo	% Humedad
Ensayo 1	0,66	0,73	9,59	Excelente	1,55
Ensayo 2	0,61	0,75	18,66	Adecuada	2,59
Ensayo 3	0,45	0,55	18,18	Adecuada	2,52
Ensayo 4	0,54	0,60	10,00	Excelente	1,72

Tabla 3. Resultados de los ensayos evaluando la densidad aparente, densidad compactada, índice de Carr, Propiedad de flujo y humedad.

# Malla	Promedio	Porcentaje Retenido			
		Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
40	512,5	34,48	0,20	32,93	61,45
60	337,5	34,48	1,01	24,10	20,08
80	215	13,31	1,01	14,86	6,63
100	165	5,04	1,41	7,03	2,81
200	112,5	10,89	48,48	14,66	6,83
270	64	1,61	29,09	3,61	1,41
> 270	26,5	0,20	18,99	2,81	0,80

Tabla 4. Reporte de datos RoTap ® del porcentaje retenido

# Malla	Promedio	Porcentaje Acumulado			
		Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
40	512,5	34,48	0,20	32,93	61,45
60	337,5	68,95	1,01	57,03	81,53
80	215	82,26	2,02	71,89	88,15
100	165	87,30	3,43	78,92	90,96
200	112,5	98,19	51,92	93,57	97,79
270	64	99,80	81,01	97,19	99,20
> 270	26,5	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabla 5. Reporte de datos RoTap ® del porcentaje acumulado

Análisis Estadístico

Ensayo	Factor	Diluyente	Desintegrante
Ensayo 1	A	Lactosa	Sin
Ensayo 3	B	Celulosa	Con
Ensayo 4	AB	Lactosa	Con
Ensayo 2	1	Celulosa	Sin

Tabla 6. Factores para evaluar en el análisis de varianza

En la tabla 7 se presenta los resultados obtenidos de la cuantificación de hierro mediante las pruebas de disolución, evaluados a partir del análisis de varianza (ANOVA). En cada ensayo se obtuvieron 4 réplicas y el promedio de estos valores determina el cumplimiento de la especificación según la monografía de la USP, sin embargo, se evidencia que únicamente el ensayo 4 no cumple con la especificación correspondiente. Además, se calculó la desviación estándar, la cual muestra una variación significativa en los datos obtenidos.

Ensayo	Replicas				Promedio	SD	Sumatoria
A (Ensayo 1)	101,9	104,2	76,0	77,6	89,93	15,20	359,7
1 (Ensayo 2)	113,3	114,8	106,8	105,3	110,05	4,70	440,2
B (Ensayo 3)	107,5	100,4	101,7	90,5	100,03	7,06	400,1

AB (Ensayo 4)	92,6	66,9	55,4	55,0	67,48	17,64	269,9
---------------	------	------	------	------	-------	-------	-------

Tabla 7. Resultados de la prueba de disolución de las capsulas de fumarato ferroso, con su respectivo promedio, desviación estándar y sumatoria.

En la tabla 8 se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre la presencia o ausencia del desintegrante en la formulación, del mismo modo, se evidencia diferencia estadísticamente significativa en el diluyente empleado en la formulación.

En base a la diferencia significativa existente entre los factores evaluados, se determina que el Ensayo 2, presenta resultados óptimos según el efecto del diluyente y la presencia o ausencia del desintegrante en la formulación. Puesto que como se observa en la Tabla 8, el desintegrante y la lactosa generan un efecto desfavorable en la formulación, evidenciado por los resultados obtenidos del efecto de A, B y la interacción de AB, que representan valores negativos.

Fuente	Valor p	Efecto
Diluyente (Lactosa)	0,001	-26,34
Presencia de Desintegrante	0,022	-16,24
Diluyente*Desintegrante	0,336	-6,21

Tabla 8. Análisis de Varianza

Conclusión

En este estudio se permite evidenciar que la formulación y desarrollo de un suplemento dietario con las concentraciones máximas permitidas de Fumarato Ferroso, según la normatividad colombiana para prevenir la anemia ferropénica en mujeres gestante presenta resultados óptimos en base a los controles de calidad realizados, según el efecto de los factores evaluados conforme al diseño factorial planteado y los resultados obtenidos a partir del ANOVA. Por lo tanto, se establece que la implementación de celulosa y la ausencia de desintegrante en la formulación representa un desarrollo potencial para futuros estudios clínicos que evalúen la eficacia del suplemento dietario.

Referencias

1. Anemia ferropénica: causas, síntomas y tratamiento [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/recursos-salud/diccionario-enfermedades/anemia-ferropenica>
2. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento [Internet]. [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v107n4/v107n4a14.pdf>
3. WHO guidance helps detect iron deficiency and protect brain development [Internet]. [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/20-04-2020-who-guidance-helps-detect-iron-deficiency-and-protect-brain-development>
4. Farez Rosas OD. Prevalencia de anemia ferropénica en embarazadas [Internet] [Thesis]. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Medicina; 2018

[citado 14 de septiembre de 2023]. Disponible en:
<http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/30940>

5. Boccio J, Salgueiro J, Lysionek A, Zubillaga M, Goldman C, Weill R, et al. Metabolismo del hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. Archivos Latinoamericanos de Nutrición. junio de 2003;53(2):119-32.
6. Olivares G M, Walter K T. CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO. Revista chilena de nutrición. diciembre de 2003;30(3):226-33.
7. Guzman Mejia L. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN MUJERES GESTANTES, CON HIERRO ORAL (SULFATO FERROSO Y FUMARATO FERROSO), PARA OBTENER MEJORES NIVELES DE HEMOGLOBINA [Internet]. 2017 [citado 26 de octubre de 2023]. Disponible en:
<http://ddigital.umss.edu.bo:8080/jspui/handle/123456789/7104>
8. Suplementos nutricionales y medicamentos ¿En qué se diferencian? [Internet]. Farmacia Torrent. 2018 [citado 14 de septiembre de 2023]. Disponible en:
<https://www.farmaciatorrent.com/blog/medicamentos/suplementos-nutricionales-y-medicamentos-en-que-se-diferencian/>
9. DECRETO 3249 DE 2006 [Internet]. [citado 27 de octubre de 2022]. Disponible en:
<https://www.suin-juriscol.gov.co/viewDocument.asp?id=1521258>
10. García Aponte OF, Vallejo Díaz BM, Mora Huertas CE. La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Estudios Gerenciales. 1 de enero de 2015;31(134):68-78.
11. reserved MTII all rights. Calidad por diseño (QbD) [Internet]. [citado 28 de octubre de 2022]. Disponible en:
https://www.mt.com/int/es/home/applications/L1_AutoChem_Applications/L2_PAT/quality-by-design.html
12. Salazar Macian R. Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos. Barcelona; 2015.
13. Handbook of Pharmaceutical Excipients – 9th Edition [Internet]. Pharma Excipients. [citado 11 de septiembre de 2023]. Disponible en:
<https://www.pharmaexcipients.com/handbook-of-pharmaceutical-excipients-9th-edition/>
14. India Phospate. CERTIFICATE OF ANALYSIS FERRUOUS FUMARATE BP.
15. Ferrous Fumarate [Internet]. [citado 9 de octubre de 2023]. Disponible en:
http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_m32890.html
16. DESCRIPTION AND SOLUBILITY [Internet]. [citado 24 de octubre de 2023]. Disponible en: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_desc-sol-2-5.html

17. 616 BULK DENSITY AND TAPPED DENSITY [Internet]. [citado 27 de octubre de 2023]. Disponible en:
http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c616.html
18. 1174 POWDER FLOW [Internet]. [citado 27 de octubre de 2023]. Disponible en:
http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c1174.html
19. EL MINISTRO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. RESOLUCIÓN NÚMERO 1160 DE 2016.
20. 786 PARTICLE SIZE DISTRIBUTION ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVING [Internet]. [citado 27 de octubre de 2023]. Disponible en:
http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c786.html
21. 731 LOSS ON DRYING [Internet]. [citado 27 de octubre de 2023]. Disponible en:
http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c731.html
22. Ferrous Fumarate Tablets [Internet]. [citado 9 de octubre de 2023]. Disponible en:
http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/xref_usp32nf27s0_m32910.html
23. DISEÑO DE EXPERIMENTOS: DISEÑO FACTORIAL [Internet]. [citado 24 de octubre de 2023]. Disponible en:
https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/339723/TFM_Fernandez_Bao_Sheila.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Contribución de los autores

María Alejandra Agudelo Figueroa: Conceptualización, análisis y búsqueda de la información, interpretación de los datos, análisis estadístico y diseño del artículo.

Natalia Silva Rodríguez: Conceptualización, análisis y búsqueda de la información, interpretación de los datos, análisis estadístico y diseño del artículo.

Salome Rodríguez Gómez: Conceptualización, análisis y búsqueda de la información, interpretación de los datos, análisis estadístico y diseño del artículo.

Dubalier Henao Zuluaga: Idea original de la investigación, conceptualización y diseño del artículo.

Todos los autores participaron en la redacción y revisión crítica del manuscrito y aprobaron la versión final.