

13



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

**Diseño y Desarrollo de un Medicamento de
Acción Sostenida en Base al Alopurinol para
el Tratamiento de Gota Crónica**

T E S I S

Que para obtener el título de
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

p r e s e n t a :

ANGELINA PEÑA ROMERO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

TITULO	PAGINA
• ABBREVIATURAS UTILIZADAS	1
• OBJETIVOS Y PREFACIO	2
• PRIMER CAPITULO : " GOTA : NATURALEZA Y TRATAMIENTO "	6
I) Historia	6
II) Cuadro Clínico	6
III) Incidencia	7
IV) Etapas Clínicas de la Gota Primaria	8
V) Diagnóstico	10
VI) Complicaciones	11
VII) Tratamiento	11
• SEGUNDO CAPITULO : " ALOPURINOL "	13
I) Historia	13
II) Origen y Química	13
III) Acción Farmacológica	13
IV) Indicaciones y Usos Terapéuticos	14
V) Absorción y Metabolismo	16
VI) Toxicidad, Contraindicaciones y Precauciones	17
VII) Dosis y Administración	18
VIII) Ventajas del Alopurinol sobre los Uricosúricos	18
• TERCER CAPITULO : " DETERMINACIÓN DE LA DOSIS DE ALOPURINOL "	20
I) Farmacocinética y Régimen de Dosificación.	20
II) Acción Sostenida	21
III) Dosis de Alopurinol por Unidad Farmacéutica	23

TEMA	PAGINA
• CUARTO CAPITULO : " ASPECTOS GENERALES DE LA ACCION SOSTENIDA "	26
I) Introducción	26
II) Historia	27
III) Tipos	31
IV) Métodos	33
V) Procesos	35
Discusión sobre los Procesos	42
VI) Sustancias utilizadas para obtener Formas Farmacéuticas de - Acción Sostenida	42
VII) Equipo	46
• QUINTO CAPITULO : " PARTE EXPERIMENTAL "	52
I) Selección del Proceso de Manufactura	52
II) Descripción del Proceso de Manufactura	53
II A) Capa de Acción Inmediata	53
II B) Capa de Acción Sostenida	56
Proceso de Troquelado	58
Evaluación de las Tabletas	59
III) Diagrama de Flujo	60
IV) Equipo Utilizado	60
V) Sustancias Empleadas	71
VI) Formulación	76
VII) Prueba de Conservación de la Matriz de Acción Sostenida	79
Procedimiento	85
VIII) Análisis Químico y Técnica del mismo	86
IX) Análisis y Comentarios de los Resultados	88

TEMA	PAGINA
X) Conclusiones sobre los Resultados Obtenidos	93
* SEXTO CAPITULO : " RESUMEN Y CONCLUSION FINAL "	95
* ANEXO (I) : A MANERA DE SUGERENCIAS EN LA APLICACION A ESCALA PILOTO DEL PROCESO DE EMBEBIDO DE LA DROGA EN UNA MATRIZ CON CERRAS Y RESOLUCION A LOS PROBLEMAS GENERALMENTE PRESENTADOS AL TROQUELAR TABLETAS DE DOS CAPAS .	98
* ANEXO (II) : OPINION CLINICA SOBRE EL TEMA DE TESIS	101
* BIBLIOGRAFIA	104-112.

ESQUEMAS

No. 1 : Formación e Inhibición del Acido Úrico	15
No. 2 : Diagrama de Flujo.	61

FIGURAS

No. 1 al 6 : Estructura de Tabletas :	
1 : Tabletas de Multicapas	29
2 : Píldoras Multicapas	29
3 : Tabletas Cóncavo-Convexas	29
4 : Núcleos Activos	30
5 : Tableta dentro de otra tableta	30
6 : Tableta divisible de dos capas	30
7.1 : Algunos tipos de Pailas para recubrir de uso común	48
7.2 : Movimientos de las Tabletas o Núcleos en las Pailas de Recubrimiento.	48

ABREVIATURAS UTILIZADAS

- 1) AI = Acción Inmediata,
- 2) Alop. = Alopurinol,
- 3) A_m o A_m = Absorbancia de la solución problema -
o muestra,
- 4) A_s o A_s = Absorbancia de la solución standard,
- 5) AS = Acción Sostenida,
- 6) DME = Dosis Mínima Efectiva,
- 7) EE = Estado Estacionario,
- 8) i.v. = Intravenoso (a),
- 9) Liq(s). = Líquido(s) orgánico(s),
- 10) MAUC = Modelo Abierto de Un Compartimiento.
- 11) mg. = Miligramos,
- 12) ml. = Mililitros,
- 13) P.A. = Principio Activo,
- 14) SCU = Strong Cobb Units (Dureza),
- 15) Sust. = Sustancia o Fármaco.
- 16) Tab. = Tableta(s),
- 17) Tracto GI = Tracto Gastro Intestinal.

OBJETIVOS Y PREFACIO

El objetivo de esta tesis es obtener una forma farmacéutica de acción sostenida con alopurinol para el tratamiento de gota crónica con el fin de mantener el efecto terapéutico por un período determinado de tiempo por medio de una administración de dosis simple y espaciada, eliminando los picos en los niveles plasmáticos y con ellos los efectos colaterales, así como disminuir el número y la frecuencia de dosis para dicho tratamiento buscando con ello la comodidad de los pacientes y trabajando con el margen de DNE de alopurinol para evitar daños al organismo que pudieran presentarse con dosis mayores.

El desarrollo de la tesis involucra desde la selección de la enfermedad y principio activo (gota y alopurinol) siguiéndole el diseño, formulación y análisis físicos y químicos de la forma farmacéutica diseñada.

Se ha seleccionado la elaboración de un medicamento para la gota crónica porque ésta es una enfermedad en la que el tratamiento es prolongado y los pacientes deben administrar diariamente medicamentos para disminuir los ataques agudos, los niveles sanguíneos de ácido úrico o los tofos formados del mismo, por lo que, desde este punto de vista sería práctico y funcional un medicamento de acción sostenida.

Para juzgar la importancia de la gota tan sólo con ver los datos epidemiológicos obtenidos por los estudios realizados en otros países y en México, su elevada frecuencia, morbilidad y asistencia a clínicas, hospitales y consultorios, hacen de ella una enfermedad de gran interés para el erudio médico y para el Sector de la Salud Pública por sus repercusiones en órganos y funciones vitales. Por lo anterior, el primer capítulo trata sobre la gota, enfocada desde el aspecto clínico.

Ya seleccionada la enfermedad se efectuó una revisión del Índice Acumula-

tivo del Index Medicus de 1960 a 1980 encontrándose que los compuestos más utilizados para el tratamiento de gota crónica son el alopurinol, probenecid y sulfonirazona escogiéndose el primero como es explicado en la pag. 18, dedicándole todo el segundo capítulo para ver su historia, mecanismo de acción y propiedades.

Para la determinación de la dosis de alopurinol por forma farmacéutica se consideran, además de sus propiedades fisicoquímicas, sus parámetros farmacocinéticos (k , $t_{1/2}$, C_p) lo cual debería hacerse en la determinación de un Régimen de Dosificación y en todo diseño, desarrollo y prueba final de un producto (2).

En la forma farmacéutica deseada, una tableta de dos capas, la dosis de carga actúa como dosis única (sin recubrir) la cual sigue cinética de primer orden mientras que la parte recubierta (capa AS) debe liberar la sustancia activa según una reacción de orden cero, que naturalmente hace inútil la dosis inicial en la administración repetida, la absorción sigue siendo de orden cero ($k_a = \text{constante}$) pero la eliminación sigue una cinética de primer orden, de ahí que $t_{1/2}$ se calcule en base a una ecuación de primer orden y de ésta se calcule la dosis ideal de alopurinol en una tableta de AS lo cual es tratado ampliamente en el tercer capítulo (2).

Dada la importancia de los medicamentos de AS se han desarrollado muchas y variadas técnicas de manufactura con el uso de toda una gama de excipientes de recubrimiento y equipo para lograrlo, de ahí que el cuarto capítulo sea una introducción a la acción sostenida.

El trabajo experimental involucra en sí la selección del método de recubrimiento, proceso de manufactura, equipo, excipientes y finalmente determinación del prototipo de formulación que permita la liberación sostenida. Todo lo anterior se expone en el quinto capítulo.

Se buscará un método de recubrimiento sencillo con la utilización de este

ria prima y equipo fácilmente disponibles y que sea el proceso reproducible y eficaz.

Para el fin anterior se escogió un método de recubrimiento con ceras para la capa de acción sostenida tableteando por doble capa, esto implica en sí dos formulaciones: la de ceras (AS) y otra de acción inmediata, por lo que en ambos se tratará de encontrar la formulación y manufactura más apropiadas.

Finalmente, para hacer válido el proceso de diseño y desarrollo se utilizará un método analítico eficaz para la forma farmacéutica de acción sostenida y para el principio activo por detectar. Lo anterior implica pruebas de desintegración 'In Vitro' y cuantificación de las cantidades liberadas del principio activo en las mismas a diferentes pHs.

Como la absorción de un fármaco y la biodisponibilidad fisiológica dependen en gran parte del estado de disolución, las pruebas de disolución permiten establecer límites de evaluación y correlacionar con estudios clínicos 'In Vivo' que obviamente deben efectuarse para demostrar la seguridad y efectividad de una formulación específica.

Cabe aclarar que este tema de tesis en el diseño y desarrollo se basa en cuestiones farmacocinéticas pero en la validación de dicho diseño y manufactura, el análisis químico sólo será con pruebas 'In Vitro' y no con biodisponibilidad en animales de laboratorio o en humanos porque éste abarca otro largo, profundo y desarrollado tema de tesis.

Para hacer más objetivo el trabajo se reportan varias tablas, entre otras la de las formulaciones de los lotes (pag. 80 - 81), los resultados de las pruebas de conservación de la matriz (pag. 89-92), problemas comunes al troquelear tabletas de dos capas, causas y soluciones (Anexo I, pag. 102) y finalmente en el Anexo II se describe la opinión clínica sobre este tema ya que es de gran interés el que la tesis sea LÓGICA (en cuanto al planteamiento y el hecho de un producto de AS para la gota), PRACTICA (que pueda utilizarse

en el tratamiento de la gota) y ACEPTABLE (de poder utilizarse, que se recete al salir al mercado).

Todo lo anterior puede dividirse en tres grandes secciones:

1).- PARTE TEORICA

Descripción de la gota, alopurinol, farmacocinética, determinación de la dosis y acción sostenida. Capítulos primero al cuarto.

2).- PARTE EXPERIMENTAL.

Selección del proceso de manufactura, equipo, sustancias, formulación, pruebas de desintegración, análisis físicos y químicos. Capítulo Quinto.

3).- PARTE DEDUCTIVA-TEORICA EN BASE A LA PARTE EXPERIMENTAL.

Anexos I y II y el Capítulo Sexto.

lo cual hace que el trabajo de tesis sea más profundo y desarrollado por que no se busca solamente efectuar el experimento (Forma farmacéutica de acción sostenida) y concluir sobre el mismo sino que se trata de conjuntar una TESIS BIBLIOGRAFICA Y EXPERIMENTAL, de ahí que los primeros capítulos son los que abarcan la mayor parte de la bibliografía mencionada al final y es por eso que otro de los objetivos de esta tesis y que en lo personal es el más importante, es el que todo este trabajo teórico-bibliográfico-experimental pueda servir como material didáctico, de consulta o como tema para futuros diseños y desarrollos de tesis; lograrlo sería una gran satisfacción.

Angelina Peña Romero.

PRIMER CAPITULO

GOTA :

NATURALEZA Y TRATAMIENTO.

I) HISTORIA

La palabra gota se refiere al concepto humoral de la enfermedad, esto es, una precipitación de gota a gota en una articulación de un humor o líquido endesequilibrio (151).

Hipócrates (Siglo V-A.C) describió las condiciones clínicas de la gota como la predisposición hereditaria, períodos de ataques agudos, etc. pero fue hasta el S. XVII cuando Thomas Sydenham que padeció de gota, la distinguió de otras enfermedades reumáticas (71,148). La historia moderna de la gota comienza con Scheele quien descubrió ácido úrico como constituyente de cálculos renales (134); después Mollaston demostró uratos en tofos de gotosos (158); Garrod en 1854 relacionó la gota a la hiporuricemia (42) y en 1876 propuso que los ataques agudos se debían a la precipitación de cristales de urato de sodio en los tejidos (41); en 1899 Freudweiler reprodujo ataques agudos por la inyección de microcristales de urato de sodio y observó la formación de tofos (38), dicha información se perdió y fue hasta 1960 cuando Seegmiller et.al., y Fairer & McCarty redescubrieron independientemente la capacidad de provocar ataques agudos e identificaron cristales de monourato de sodio en el líquido sinovial de la artritis gotosa (95,139).

II) CUADRO CLINICO

La gota se manifiesta por una inflamación aguda de una articulación como resultado de la deposición de microcristales de urato de sodio los cuales producen necrosis local seguida de una reacción de cuerpo extraño con proliferación de tejido fibroso y la formación de tofos, los cuales son lesiones patog-

nomónicas de la gota (151).

La gota primaria es una enfermedad metabólica dependiente de un error innato del metabolismo de las purinas; se caracteriza clínicamente por hiperuricemia, ataques recurrentes de una variedad especial de artritis aguda y depósitos de cristales de urato monosódico en las articulaciones, tejido subcutáneo y en parénquima renal donde produce una variedad especial de nefropatía con insuficiencia renal secundaria e irreversible, llegando a ser fatal (14,151).

La gota secundaria es una enfermedad adquirida como complicación de leucemia, policitemia vera, metaplasia mielóide, padecimientos renales o ingesta de algunos medicamentos que aumenten la producción de purinas o disminuyan su excreción (tiазida) (14,71,151).

III) INCIDENCIA

La gran mayoría de los pacientes gotosos son varones y aparece en ellos - después de los 35 años. La prevalencia varía en diferentes partes del mundo - siendo mayor en Filipinas (71).

Varios estudios se han efectuado en USA para mostrar la importancia epidemiológica de la gota. Uno de ellos estima que existen 275 gotosos por cada - 100,000 habitantes (160); otros indican que un 3.7% de la población general padece hiperuricemia, siendo de un 4.8-13% después de los 30 años; la gota en hiperuricémicos se presenta en un 90% con más de 9mg; en cuanto al sexo, 94.3% - os masculino y lo padecen en un rango de 30 a 65 años de edad (55,53,108).

En 1978 Robles y Armas estudiaron la prevalencia y el factor de riesgo de la población de gotosos en México (125). La investigación en el Instituto Nacional de Cardiología mostró que el 1% de 100,000 enfermos, son gotosos. En la consulta privada la prevalencia de hiperuricemia y gota fue de 10.1% afectando al - hombre a los 39 años y a la mujer a los 53. Además se concluyó un estudio exhaustivo de 16 años que corroboró lo anterior en la consulta privada (125).

IV) ETAPAS CLÍNICAS DE LA GOTA PRIMARIA

El cuadro clínico de la gota primaria puede dividirse en tres etapas:

1.- HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA SANGUÍNEA:

A diferencia de la mayor parte de los otros mamíferos, el hombre es incapaz de convertir el ácido úrico poco soluble, en allantoina y debido de hecho no posee la enzima uricasa (45,96). Puesto que el ácido úrico es un importante producto terminal del metabolismo de los aminoácidos y es mayor grado del de purina exógena, los niveles normales de ácido úrico en el plasma y en la orina se encuentran cerca del punto de saturación (14,76).

Cuando el ácido úrico sérico se eleva por encima de 5mg/l en el varón o de 3mg/l en la mujer, incluso sin manifestaciones agudas articulares, se sabe de que están depositándose los uratos de una manera constante e insidiosa en diversas tejidos y órganos del cuerpo (24,63,76).

La hiperuricemia es un rasgo característico de la gota siendo al comienzo aislada y sin síntomas. Generalmente transcurren 12 años desde la fase inicial de una hiperuricemia hasta la presencia de manifestaciones clínicas de artritis, tofos subcutáneos o cálculos renales (151).

La hiperuricemia en un tercio de la población es un resultado de sobreproducción de ácido úrico debido a la síntesis directa de moléculas simples y/o al rompimiento de nucleoproteínas (137); en otro tercio es por una excreción reducida del ácido (136) y en otro tercio es defecto combinado.

2.- ARTRITIS GOTOSA AGUDA INTERMITENTE:

El primer ataque agudo generalmente sobreviene después de comidas abundantes en purinas (vísceras, carnes, pescados, mariscos, lentejas, frijoles, espárragos) o bien con la ingesta de bebidas alcohólicas (28).

El ataque agudo en común es monoarticular, se inicia durante la noche y es frecuente que al levantarse se perciba dolor intenso, pulsátil, notando la

articulación tumefacta, con rubor y calor. En pocas horas aumenta el dolor y hasta el roce de la ropa es insoportable. El ataque dura tres a diez días y si es en la primera articulación metatarsofalángica se conoce como "podagra" (71).

Solamente el 10 al 15% de la población hiperuricémica desarrolla ataques agudos de gota (13) encontrándose en todos los casos cristales de urato de sodio (93).

Seeppiller (138) sugiere las siguientes condiciones para un ataque agudo típico :

- a) Primeramente, por factores desconocidos, se lleva a cabo una precipitación de los cristales de urato de sodio, a partir de los líquidos saturados, los cuales se depositan en las articulaciones.
- b) Estos cristales inician una reacción a cuerpo extraño con migración de leucocitos polimorfonucleares a la zona, los cuales fagocitan dichos cristales incluyéndolos en vacuolas dentro de las cuales vierten las enzimas lisosómicas (fosfatasa ácida, catepsinas, principalmente), las cuales, en su incapacidad de digerir el cristal, provocan la lisis del leucocito cuyo contenido se vierte al exterior, bajando así el pH lo que produce mayor precipitación de uratos (69).
- c) La reacción inflamatoria se propaga con la adición de más cristales de urato al área de inflamación formándose un círculo vicioso.

El mismo modelo sirve para otras reacciones de inflamación producidas por cristales. Así, si el cristal es pirofosfato de calcio, la enfermedad se llama "PSEUDOGOTA" (94) y si es hidroxapatita entonces se denomina "Tendinitis o Bursitis" (149).

3.- PERIODOS INTERCRITICOS:

Son los intervalos que transcurren entre los diferentes ataques agudos que se manifiestan solamente por hiperuricemia. Al inicio los periodos pueden variar de meses a años y después se van acortando hasta ser continuos. Lo an-

terior coincide con la aparición de tofos (14,151).

4.- GOTA CRÓNICA O TOFACEA:

Garrod menciona que la palabra "tofo" proviene del hebreo que quiere decir piedra porosa (40).

La artritis gotosa crónica está dada por el depósito de los tofos en articulaciones de dedos, cartilago de la oreja, codos y en estados avanzados en riñón y corazón, así como por los cambios óseos consistentes en destrucción del cartilago articular y del hueso, a consecuencia de inflamaciones repetidas.

La matriz donde los cristales se depositan contiene polisacáridos y lípidos incluyendo colesterol y calcio, algunas veces (14). Histológicamente los tofos consisten en un centro de urato monosódico con reacción inflamatoria de cuerpo extraño a su alrededor. Su consistencia es dura, calcárea; su forma es irregular y están adheridos a planos superficiales, llegando a apreciarse por transparencia, su contenido blanquecino. La piel llega en ocasiones a ulcerarse, drenando material blanco. Al microscopio el material muestra cristales en agujas y el análisis químico la presencia de urato monosódico (14,24,40).

El factor por el cual los tofos se depositan generalmente en áreas avasculares como cartilago y tendones, sugiere que la baja tensión de oxígeno de dichos tejidos y su dependencia en la glicólisis para producir energía lleva a la formación de ácido láctico, éste disminuye el pH y promueve la precipitación de ácido úrico dado que éste es menos soluble en solución ácida (69,151).

Al pH de los liqs. corporales el ácido úrico existe como sal monosódica depositándose en los tejidos como tofos. En contraste, en la orina los cálculos renales se componen de ácido úrico y no de su sal (115).

V) DIAGNOSTICO

El diagnóstico se sospecha en bases clínicas cuando se presenta un cuadro de podagra o de gota tofacea crónica confirmando los tofos por aspiración de -

cristales de urato o por la toma de Rayos-X que indiquen destrucción de articulación y cartilago en un estado muy avanzado (135).

Dado que se han reportado casos de gota con concentración normal sérica - de urato (142), sobre todo durante períodos intercríticos, el diagnóstico definitivo se establece al demostrar cristales de ácido úrico dentro de los leucocitos, en el líquido sinovial (24).

VI) COMPLICACIONES

Existen más de 12 factores de riesgo asociados a la gota (37) que se pueden considerar en tres clases, mencionando los más comunes en la investigación clínica realizada en México en 1978 por Robles y Armas (125): (a) Metabólicos, (b) Viscerales (Cardiovascular y renal) y (c) Genéticos.

En relación con el metabolismo de carbohidratos, 3-8% de diabetes se ha presentado en individuos gotosos (97) mientras que la hiperuricemia se presenta en 25% de diabéticos (7); además se encontró una asociación de hiperuricemia con hipertrigliceridemia (9,10); se dice que el ácido úrico es un agente - tensoactivo que facilita la deposición de lípidos (73) produciéndose así car-dioangioesclerosis.

Los padecimientos renales más frecuentes son: Nefropatía gotosa, nefrolitiasis, pielonefritis; los cardiovasculares: cardioangioesclerosis, insuficiencia coronaria, infarto al miocardio e hipertensión arterial; otros: diabetes, obesidad e hipertrigliceridemia (125).

La hiperuricemia se acompaña de hiperuricosuria en un 51 , algunas veces con hipercalciuria pero ambas pueden participar en la formación de piedras de calcio formando la nefrolitiasis cálcica (18).

VII) TRATAMIENTO

La gota es una enfermedad crónica que debe ser tratada indefinidamente -

para evitar reincidencias o la progresión de síntomas agudos y cambios patológicos en los diversos sistemas orgánicos. Según informes (63) los pacientes dejan de someterse a examen adecuado en un 25% en 3 meses, un 75% en 12 meses y un 85% en 3 años.

El tratamiento para el ataque agudo es con el fin de disminuir el dolor y terminar el proceso inflamatorio. Wallace et al (156) observaron que un 75% de pacientes gotosos respondieron bien a la colchicina la cual reduce la reacción inflamatoria a los cristales. Se dosifican 0.5 mg/hora por vía oral o 1 mg cada dos horas hasta desaparecer el dolor o que aparezca intolerancia (diarrea, vómitos o dolor). Se puede auxiliar con anti-inflamatorios no esteroides como la fenilbutazona, oxifenbutazona que además son analgésicos, antipiréticos y ligeramente uricosúricos.

Para el paciente asintomático el tratamiento es durante toda la vida con alopurinol iniciando con 100 mg diarios y elevar semanalmente 100 mg hasta un total de 300 mg/día o 400-600 mg/día hasta el ajuste de ácido úrico (14).

Para el tratamiento de gota tofosa crónica se hace con alopurinol y/o uricosúricos como el probenecid (1-2 g/día) y la sulfínpirazona (200-400 mg/día), siempre y cuando el paciente no padezca insuficiencia o litiasis renal ya que estos medicamentos impiden la reabsorción de ácido úrico a nivel del túbulo proximal, aumentando así su excreción (14,40,47,52,53).

Tanto el probenecid (54) como la sulfínpirazona (106) han sido estudiados y se ha comprobado su seguridad clínica.

Para prevenir ataques agudos (etapa intercrítica) al inicio del tratamiento con alopurinol pueden administrarse colchicina, 1 mg tres a seis veces por semana. Paulus fue el que demostró el uso profiláctico de la colchicina (110).

Existe experiencia favorable con la inyección intraarticular de sustancias neurotróficas como la novocafina y yoduro de sodio al 1% (2-10cc) para las enfermedades reumáticas como lo es la gota (87).

SEGUNDO CAPITULO

ALOPURINOL

I) HISTORIA

La introducción del alopurinol es ejemplo notable del descubrimiento de un fármaco con base bioquímica lógica. Se sintetizó originalmente como posible antineoplásico y se descubrió que carecía de actividad de antimetabolito. Sin embargo, Rundles en 1963 demostró el bloqueo de la xantina oxidasa por el alopurinol y su efecto hipouricémico (133). Él mismo efectuó el primer experimento con humanos (129) y junto con Elion, Hitchings, Modbury y Myngaarden proporcionaron el origen, modo de acción, farmacología y aplicaciones terapéuticas del alopurinol, extendiendo su uso a pacientes con hiperuricemia, gota, gota tofácea y cálculos renales de uratos (61,129,130,132,159).

II) ORIGEN Y QUÍMICA

El alopurinol o 4-hidroxi pirazolo 3,4-d-pirimidina, es un compuesto de origen sintético, isómero de la hipoxantina ya que el primero tiene un anillo de pirazol y el segundo un imidazol. Su metabolito primario es la alloxantina u oxipurinol, ambos inhiben a la xantina oxidasa, también denominada oxidasa de la xantina. Entre otros metabolitos menores del alopurinol están: 1-ribosilalopurinol, 7-ribosiloxipurinol y 1-ribosiloxipurinol (33,77).

El alopurinol es un compuesto básico con pKa de 9.4

III) ACCION FARMACOLOGICA

Las purinas se forman a partir de los aminoácidos, formiato y del dióxido de carbono del cuerpo. Los ribonucleótidos purínicos no incorporados a los ácidos nucleicos y los derivados de la degradación de ellos son convertidos en xantina o hipoxantina y oxidados hasta ácido úrico. El alopurinol actúa en el

catabolismo de las purinas, sin interrumpir la biosíntesis vital de las mismas, reduciendo la producción de ácido úrico mediante la inhibición de las reacciones bioquímicas que producen su formación (ESQUEMA 1) (14,96,125,157).

Dicha inhibición del alopurinol disminuye la concentración plasmática y la excreción por orina del ácido úrico mientras que aumenta la concentración plasmática y la excreción renal de las oxipurinas precursoras más solubles (hipoxantina y xantina) las cuales tienen una depuración renal rápida y dan un ligero margen de seguridad ya que a pesar de ello se han reportado tres casos de formación de cristales de xantina pero que son muy excepcionales (3,35,50 - 61,85,132). El peligro puede disminuirse al alcalinizar la orina o aumentar el ingreso hídrico diario durante la administración de alopurinol.

La xantina oxidasa tiene dos grupos de flavina por molécula y un peso molecular de 290.000 daltons; puede ser inhibida irreversiblemente por la cianida (26). También otros compuestos inhiben dicha enzima pero es el alopurinol el mejor ya que a concentraciones menores tiene mayor efecto hipouricémico -- (11).

IV) INDICACIONES Y USOS TERAPEUTICOS

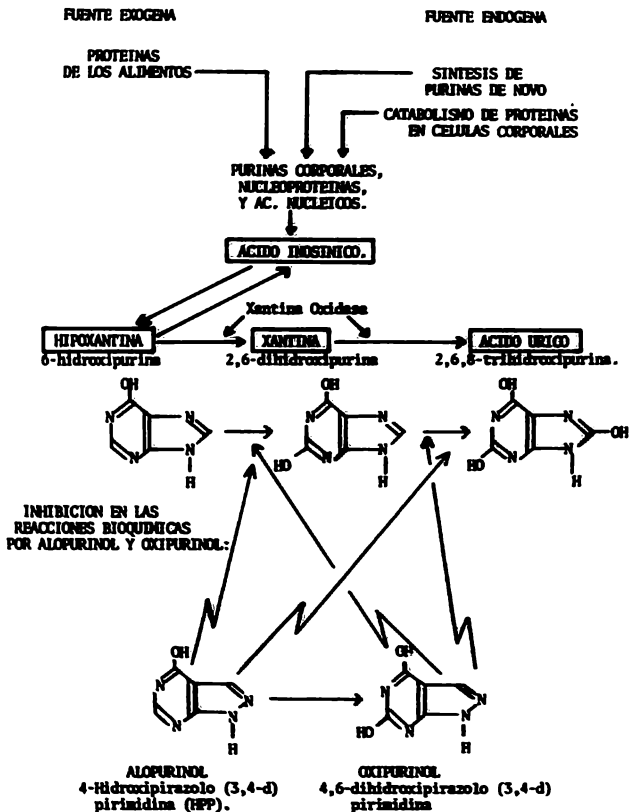
Los efectos del alopurinol en las purinas séricas y de la orina son (62):

- 1.- Disminución del urato sérico (dependiente de la dosis).
- 2.- Oxipurinas séricas permanecen abajo del 10% total.
- 3.- Disminución de uratos en la orina (dependiente de la dosis).
- 4.- Incremento de la depuración renal (como incremento del % de purinas)
- 5.- Disminución total de purinas en la orina (dependiente de la enzima)

El alopurinol se indica para :

- 1.- Tratamiento de gota, primaria o secundaria debido a la hiperuricemia asociada con discrasias sanguíneas como la policitemia vera y metaplasia mieloide (72,162).

FORMACION DE ACIDO URICO EN EL HOMBRE :



ESQUEMA No. 1 : FORMACION E INHIBICION DEL ACIDO URICO.

- 2.- Nefropatía del ácido úrico primaria o secundaria, con o sin gota (107, -- 131).
- 3.- Pacientes con formación recurrente de piedras de ácido úrico (47,117).
- 4.- Tratamiento profiláctico para prevenir la deposición de urato en los tejidos o cálculos renales en pacientes con leucemias, linfomas u otros males particularmente con tratamiento antineoplásico o por radiación y que se recibe con quimioterapia del cáncer con niveles elevados de ácido úrico (52,103,155).

El alopurinol suele utilizarse en las formas crónicas graves de nefropatía gotosa, depósitos tofáceos, cálculos renales de urato, trastornos de la función renal o hiperuricemia. Promueve la disolución de tofos de urato en los tejidos (56,99,163).

V) ABSORCIÓN Y METABOLISMO

El alopurinol se absorbe fácilmente administrado en forma oral o parenteral (45). Siendo su biodisponibilidad alrededor del 80% (165).

La concentración plasmática máxima se alcanza en dos a seis horas y tanto el alopurinol como su metabolito el oxipurinol no se unen a proteínas plasmáticas (86,103). Su Volumen de Distribución (V_d) es desconocido (165).

La vida media del alopurinol es de dos a tres horas, principalmente por conversión en aloxantina mediante la xantina oxidasa. La aloxantina, farmacológicamente activa tiene una vida media de 17 a 44 horas como lo demostró -- Elión en diferentes pacientes (31,34). Después de administrar alopurinol por vía oral, su metabolito tiene una vida media de 28 horas (46).

El alopurinol y su metabolito se distribuyen en el líquido tisular total con excepción del cerebro en el cual la concentración es aproximadamente 50% de la observada en otros tejidos (14,46).

Aunque la aloxantina es inhibidor menos potente que el alopurinol, se a-

acumula en el organismo durante la administración crónica lo que permite coexistir el efecto terapéutico (34,46). La depuración renal de alopurinol es rápida y la de aloxantina es lenta pero casi al doble de la del ácido úrico. La aloxantina se excreta lentamente por la orina por el balance de filtración glomerular y resorción tubular sensible al probenecid (75).

VI) TOXICIDAD, CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

El alopurinol es tolerado por la mayoría de los pacientes. Efectos perjudiciales pueden ocurrir después de meses o años de administración crónica pero que ceden si se suspende el tratamiento.

Los trastornos se pueden dividir en:

- 1.- Gastrointestinales: Diarrea, náuseas, vómitos que se evitan al ingerir alimentos.
- 2.- Reacciones de Hipersensibilidad: Han sido descritas por Young et al (29, 98,161) que incluyen erupciones en la piel maculopapulosas y pruriginosas que se advierten en un 3% de los pacientes con función renal normal.
- 3.- Trastornos sobre la uricemia: Ataques agudos de gota debido a la movilización del ácido úrico desde los depósitos tisulares a la sangre, ésto al comienzo del tratamiento por lo que puede evitarse con colchicina (86,91)
- 4.- Algunos investigadores han encontrado un aumento de nitrógeno en sangre, granulocitopenia, neuritis periférica, cataratas y hepatotoxicidad reversible (25).

El alopurinol está contraindicado para uso en niños (excepto con hiperuricemia secundaria a maligna), en mamáes en período de lactancia y en pacientes que desarrollaron reacciones severas al alopurinol (25,107).

Por los posibles efectos tóxicos se recomiendan estudios periódicos del funcionamiento del hígado, riñón, y conteo celular al inicio del tratamiento.

VII) DOSIS Y ADMINISTRACION

El medicamento debe iniciarse después de un ataque agudo para disminuir la concentración plasmática de ácido úrico a cifras inferiores de 6 mg/100ml. La Dosis Mínima Efectiva (DME) es de 100 a 200 mg/día (99,107).

Para iniciar el tratamiento se administran 100 mg con incrementos de ... 100 mg semanalmente hasta el ajuste de ácido úrico plasmático.

En gota leve se recomienda 200-300 mg/día; niños con hiperuricemia secundaria, 50-100 mg, 3 veces al día; en gota tofácea, 400-600 mg/día y en enfermedades neoplásicas puede darse hasta 800 mg/día (DOSIS MAXIMA) con ingreso hídrico alto (46,86).

Rodnan encontró que es el mismo efecto el administrar 100 mg tres veces al día que el dar 1 tableta de 300 mg (126). Efectos más consistentes y menos dosis son requeridas con alopurinol que con oxipurinol quizá porque ésta presenta menos absorción (15,32).

A veces se emplea tratamiento concomitante con uricosúricos especialmente en pacientes con depósitos tofáceos grandes en quienes conviene disminuir la producción de ácido úrico y aumentar la eliminación de uratos. Sin embargo, la depuración renal del oxipurinol se incrementa con los uricosúricos lo que disminuye la inhibición de la xantina oxidasa (14,45,70).

Los resultados con alopurinol son excelentes, disminuyen la uricemia, disminuye el dolor, la rigidez y los tofos y no se presentan nuevos. En diversas estadísticas se revela hasta un promedio de 92% de resultados satisfactorios y con el tiempo el alopurinol será el medicamento de elección en la gota crónica (6,46,72,86,99,105,130).

VIII) VENTAJAS DEL ALOPURINOL SOBRE LOS URICOSURICOS.

1.- Fisiológicamente es mejor el alopurinol porque reduce en lugar de incremen

- tar el trabajo de los riñones (99).
- 2.- En caso de nefropatía gotosa, cálculos renales de uratos, ataques de cólico renal no se recomiendan uricosúricos (96,99,127)
 - 3.- Cuando los niveles de ácido úrico plasmático están grandemente elevados o amenacen estarlo es mejor el alopurinol.
 - 4.- Es la primera elección en casos de hiperuricemia secundaria (14).
 - 5.- En pacientes cuyo funcionamiento renal esté menoscabado de manera que la excreción de urato esté limitada, no se usan uricosúricos (14).
 - 6.- En gota tofosa avanzada el alopurinol moviliza rápidamente los depósitos y evita la regresión de los mismos (107)
 - 7.- La Sulfipirazona compite por los mismos lugares de fijación de las proteínas plasmáticas y pueden desplazar y elevar niveles de sulfas (152), a la vez con el probenecid son antagonizados por los salicilatos (107)
 - 8.- Los uricosúricos requieren alcalinizar la orina y elevado ingreso hídrico (21,99,107).

TERCER CAPITULO

DETERMINACION DE LA DOSIS DE ALOPURINOL

1) FARMACOCINETICA Y REGIMEN DE DOSIFICACION

Existen muchos ejemplos de investigaciones en las que se ha demostrado la influencia tanto de la naturaleza y propiedades fisicoquímicas del fármaco como de la naturaleza y composición de la forma farmacéutica en la biodisponibilidad y consecuentemente la farmacocinética del principio activo. Luego, de una manera general, LA FORMULACION SELECCIONADA PARA UN PRINCIPIO ACTIVO DADO DEBERIA ESTAR DETERMINADA POR EL TIPO DE FARMACO EN CUESTION Y SUS CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS (2).

Así, entonces, resulta evidente la utilidad de la farmacocinética y los parámetros derivados de sus modelos cuando se aplican a la evaluación de formas farmacéuticas, tanto en la etapa de diseño y desarrollo como en la prueba final del producto terminado (2,167,169).

La Farmacocinética es la ciencia que tiene por objeto estudiar el curso temporal de las concentraciones y cantidades de fármaco y metabolitos en tejidos, líquidos y excreciones biológicas y el curso temporal de la respuesta farmacológica y además construye modelos adecuados para interpretar tales datos. Dichos modelos farmacocinéticos son representaciones matemáticas de una parte o la totalidad del organismo de los cuales surgen ecuaciones con las que pueden determinarse concentraciones y otros datos que se utilizan para determinar un régimen de dosificación (2,167,168,169).

Un régimen ideal de dosificación es aquel que permite alcanzar en forma inmediata, niveles terapéuticos del fármaco en el sitio de acción y su mantenimiento por el tiempo deseado de duración del tratamiento. Sin embargo, en la realidad específica de la administración extravascular de fármacos, transcurre cierto lapso temporal antes de lograr los niveles sanguíneos terapéuticos

ticos.

Existe una gran cantidad de factores que deben considerarse en la dosificación correcta de fármacos que pueden resumirse de la siguiente manera (2):

- 1.- Factores de Actividad-Toxicidad: Dosis Terapéutica Mínima (DME), Dosis tóxica, Índice Terapéutico (DT/DE), Efectos Secundarios, Relaciones Dosis-Respuesta, Tolerancia-Dependencia, Interacción de Fármacos, Farmacogenética, Idiosincracia.
- 2.- Farmacocinética: Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción, Farmacogenética, Idiosincracia, Interacción de Fármacos.
- 3.- Factores Clínicos: Estado clínico del paciente (edad, peso, pH urinario, etc., condiciones del tratamiento, otros estados patológicos), farmacoterapia múltiple y aceptación por parte del paciente.

11) ACCIÓN SOSTENIDA

Muchos factores están involucrados en el control de la administración de dosificaciones orales. Entre otros están el tiempo de desintegración, agregación de partículas, formulación (componentes), compresión de tabletas (fuerza) pH intestinal, presencia de factores que interfieran como la mucosa gástrica, alimento, vaciado estomacal, etc. (2).

Idealmente, una medicación oral de acción sostenida, tiene el propósito de producir una forma de dosificación la cual permite la liberación sostenida cerca de 8-12 horas (95).

Para muchos fármacos hay una correlación satisfactoria entre la respuesta terapéutica y el nivel sanguíneo o concentración del fármaco. Si después de administrar un bolo intravenoso partimos de los datos experimentales clínicos y graficamos el logaritmo de la concentración de un fármaco en muestras sanguíneas contra el tiempo y se obtiene una recta, entonces la eliminación siguió un proceso de primer orden cuya ecuación matemática es la siguiente (2,167) :

$$\ln C = \ln C_0 - k_e t \quad (\text{MARC})$$

Donde:

C_0 = Dosis o Concentración Inicial,

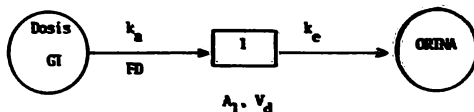
C = Dosis o Concentración a un tiempo determinado "t",

k_e = Velocidad de eliminación,

Si "t 1/2" es la vida media biológica y por definición es "El tiempo necesario para reducir la concentración de un fármaco en la sangre, plasma o suero, a la mitad después de que se haya establecido el equilibrio", sustituyendo $C = (1/2) C_0$, entonces : (2,167)

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_e}$$

Después de una administración oral, en un modelo abierto de un compartimiento, con cinética de primer orden, la concentración plasmática en un tiempo "t" depende de la constante de absorción (k_a), de la cantidad del fármaco en el tracto GI (A_1), del Volumen de Distribución (V_d), Fracción de la Dosis absorbida (FD) y de la constante de eliminación del compartimento (k_e); a manera de esquema sucede lo siguiente : MARC



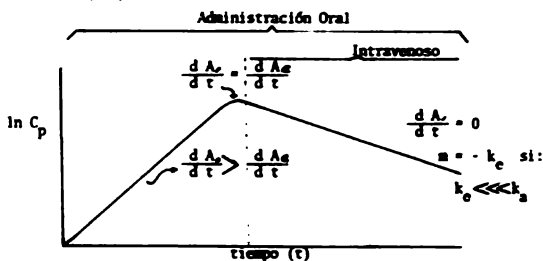
La Velocidad de cambio del fármaco en el compartimento central será :

$$\frac{dA_1}{dt} = k_a A_1 - k_e A_1$$

De donde al integrar y sustituyendo $A_1 = C_p V_d$, se llega a (167,169) :

$$C_p = \frac{k_a FD}{V_d(k_e - k_a)} (e^{-k_a t} - e^{-k_e t})$$

Al completarse la fase de absorción, siendo $k_a \gg k_e$, en la porción logarítmica lineal final, la pendiente corresponde a la constante de velocidad de eliminación, siendo la pendiente idéntica a la obtenida después de una administración intravenosa (168) :



Para demostrar que después de una administración oral la pendiente final es la constante de eliminación, basta con administrar el fármaco por vía i.v., graficar los resultados de los análisis de las muestras sanguíneas y comparar las dos pendientes, de ser iguales, la pendiente final en la administración oral, es la constante de eliminación (paso limitante).

El grado en el cual una porción de mantenimiento debe ser absorbida por un predeterminado número de horas puede ser calculado mediante el tiempo de vida media biológica, éste supeditado al paso limitante que puede ser la liberación o absorción (cuando $k_a \gg k_e$) (168).

En teoría, una liberación sostenida proporciona rápidamente la cantidad del fármaco requerida por el promedio de las personas para producir un efecto terapéutico y entonces libera el fármaco a la velocidad a la cual el mismo sea

eliminado por diferentes vías, las que generalmente son: (167)

- a) Eliminación por secreción tubular,
- b) Eliminación por filtración glomerular,
- c) Metabolismo,
- d) Biotransformación hepática y, eliminación por bilis.

La cantidad total de un fármaco en un producto de liberación sostenida es la suma de la dosis inicial o de carga (W_0) y la dosis de mantenimiento (W_m). La dosis de carga es determinada por pruebas clínicas y farmacológicas. LA DOSIS DE MANTENIMIENTO SE PUEDE DETERMINAR MEDIANTE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS (2).

Hay varios modelos que pueden emplearse para representar una forma de acción sostenida. El modelo más simple es el siguiente (168) :



Se asume que la dosis inmediata se absorbe rápidamente después de su administración oral siguiendo una cinética de primer orden, con una constante de velocidad de absorción igual a k_a . Así, la dosis inmediata alcanza rápidamente los niveles terapéuticos sanguíneos; la dosis de mantenimiento se libera de tal manera de la segunda capa (A.S.) que el alopurinol se absorbe siguiendo una cinética de orden cero con una constante de velocidad " k_0 ". En este punto se debe cumplir la siguiente condición (168) :

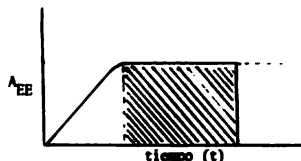
Velocidad de entrada del fármaco al plasma = Velocidad de salida del fármaco

" EL GRADO DE ELIMINACION SE CALCULA EN LA MISMA MANERA DE UNA INFUSION INTRAVENOSA, UTILIZANDO LAS SIGUIENTES ECUACIONES (168) " :

$$\text{Grado de Eliminación} = k_e (\text{Cantidad en el Cuerpo})_{EE}$$

$$\text{Grado de Eliminación} = k_e (A_c \text{ o } W_o)_{EE}$$

La ecuación anterior resulta al integrar el Area Bajo la Curva que se obtiene debajo de los niveles durante la acción sostenida, al graficar la cantidad del fármaco en el cuerpo en el Estado Estacionario, contra el tiempo:



Por lo tanto, para una cantidad determinada de horas de mantenimiento (h) dentro del núcleo o matriz de A.S. será:

$$\text{Cantidad en el núcleo de A.S.} = k_e (W_o)(h)$$

Y la cantidad total de fármaco por tableta de A.S. es :

$$W_t = W_o + W_o k_e h \quad (64,95,109,120).$$

Aunque en las formulaciones de liberación sostenida, que idealmente ceden el principio activo a una velocidad constante, se considera que lo introducen al organismo con cinética de orden cero (2), su eliminación sigue un proceso de primer orden, de ahí que para cuestiones de cálculos en la determinación de la dosis total (dosis de carga + dosis de mantenimiento) se utilizan las ecuaciones anteriores que proceden del modelo de primer orden de un compartimien--to (64,109,120,165-169).

III) DOSIS DE ALOPURINOL POR UNIDAD FARMACEUTICA

Como ya se mencionó, el alopurinol tiene un tiempo de vida media corto, de 2-3 horas, después de una administración i.v. (26), pero su metabolito, el oxipurinol o aloxantina que posee su actividad farmacológica, tiene una vida media biológica de 28 horas después de una administración oral (46). Para los cálculos se considera el tiempo de vida media del metabolito por las siguientes razones:

- 1) La xantina oxidasa oxida a la hipoxantina en la posición (2) para dar xantina, la cual es oxidada en la posición (8) para formar ácido úrico (166) (Ver Esquema 1).

Aunque el alopurinol no tiene cambio estructural en la posición (2) -- (anillo de la purina), sirve como sustrato y su tiempo de vida medio de asociación a la enzima es largo y se une a ella más fuertemente que la hipoxantina, inhibiendo así la oxidación de la misma (166).

El producto de oxidación del alopurinol es un análogo isostérico de la xantina, el oxipurinol, el cual tiene un cambio estructural en la posición (8) (anillo de la purina), por lo que no puede ser un sustrato; -- de cualquier forma, EL OXIPURINOL ACOMPLEJA A LA ENZIMA MAS FUERTEMENTE QUE LA HIPOXANTINA Y LA XANTINA y por ello, ES UN INHIBIDOR (166)'

- 2) El alopurinol es convertido 'In Vivo' a aloxantina en el hombre, no -- así en animales pequeños; aunque el alopurinol es excretado por vía -- renal, sufre reabsorción a nivel de los túbulos renales por lo que su principal vía de eliminación es el metabolismo. El depuramiento renal lento de la aloxantina sugiere que parte de la actividad terapéutica -- del alopurinol puede ser debida al mantenimiento de las concentraciones sanguíneas adecuadas de su metabolito (91).

Por lo anterior se va a utilizar el tiempo de vida media biológica del --

oxipurinol, representado como $t' 1/2$ para distinguirlo del propio del alopurinol ($t 1/2$); a la vez, para el oxipurinol, su constante de eliminación será $k_{e'}$.

Entonces:

$$t' 1/2 = \frac{0.693}{k_{e'}}$$

$$k_{e'} = \frac{0.693}{t' 1/2} = \frac{0.693}{28 \text{ hr}} = 0.02475 \text{ hrs}^{-1}$$

Lo anterior significa que la constante de velocidad de eliminación del oxipurinol, $k_{e'}$, es de 0.02475 hrs^{-1} respecto de la dosis inicial; como se ve que "k de eliminación del oxipurinol" sea igual a "k de velocidad de aparición del alopurinol al torrente sanguíneo", siendo la DNE del alopurinol --- igual a 100-200 mg (margen amplio de seguridad) y considerando como $t' 1/2$ --- igual a 28 horas, podría administrarse una dosis de carga de 200 mg solamente la primera vez que se administre, mantener la dosis de carga durante 8 horas, (ACCION SOSTENIDA) y dejar que declinen los niveles plasmáticos hasta su vida media, ésto es 28 horas, entonces el fármaco llegará a la mitad de la dosis inicial por lo que están 100 mg que aún comprende el margen de la DNE, por lo tanto el intervalo de dosificación puede ser de 36 horas (28 + 8) lo que no existe en el mercado además de que se asegura que el fármaco proporcione niveles dentro de los mínimos efectivos (100 a 200mg) .

$$\text{Si } W_t = W_o + W_o k_{e'} h$$

$$\text{Y } W_o = \text{DNE} = 100 \text{ mg}$$

$$k = 0.02475/\text{hr.}$$

$$h = \text{horas de acción sostenida} = 8 \text{ hr.}$$

$$W_t = (100\text{mg}) + (100\text{mg})(0.02175/\text{hora})(8\text{horas})$$

Finalmente

$$W_t = 100 + 19.8 = 119.8 \text{ g}$$

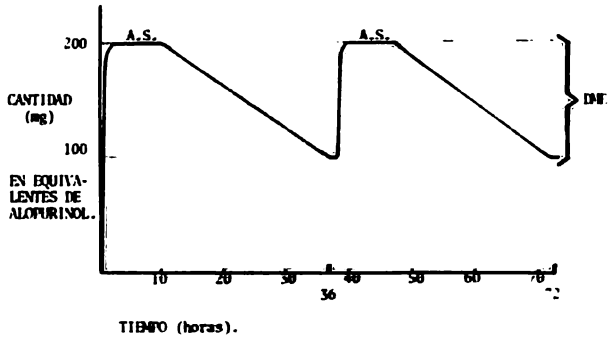
Por lo tanto debe diseñarse una forma farmacéutica en la cual la dosis de carga o de liberación inmediata sea de 100mg mientras que la dosis de mantenimiento de 19.8 mg (aproximadamente 20 mg) para que si la primera administración se efectúa al doble (dos tabletas) se conseguirán niveles plasmáticos cercanos a los 200 mg y cada 36 horas se administrará una tableta, con la cual se conseguirá estar entre los límites de la DME.

Para facilitar cálculos y redondear el contenido del principio activo por unidad farmacéutica, se diseñará una que contenga 120 mg, 100mg para la dosis de carga y 20 mg para la de mantenimiento. Dicho producto lo denominaré " A L O P A S - 120 " que significa " ALOPURINOL EN ACCION SOSTENIDA con 120 mg ".

Ahora bien, en el mercado (127) existen formulaciones de alopurinol con 75 mg (Atisuril Plus), 100 mg (Atisuril, Zyloprin) y de 300 mg (Unizuric y Zyloprin 300) los cuales se recomiendan (según bibliografía) de 2 a 3 tabletas o hasta 4-8 por día si son de 100 mg o una o dos tabletas si son de 300 mg. Pero que en realidad al administrarlas continuamente pueden conseguirse niveles más altos y cercanos al tolerado (800 mg) según lo establecen los parámetros farmacocinéticos como el tiempo de vida media ($t_{1/2}$), además de que existen los picos y valles en los niveles plasmáticos, por lo que si se desarrolla una forma de acción sostenida se buscará esté dentro de la DME y no arriba de ella lo que la hace diferente en un momento dado, con los productos existentes en el mercado.

(25e)

Gráficamente y en forma ideal se desea lo siguiente con "MOPAS-120"



Inicio (0 horas) : Administración de 2 tabletas.

Cada 36 horas : Administración de una tableta.

DNE = 100 a 200 mg

$t_{1/2} = 28$ horas.

CUARTO CAPITULO
ASPECTOS GENERALES DE LA ACCION SOSTENIDA

1) INTRODUCCION

Actualmente para juzgar un medicamento, la cantidad y pureza de la sustancia activa no es criterio suficiente ya que ésta debe ser estable desde la producción de la forma farmacéutica hasta su toma por el enfermo, debe liberarse con seguridad en el organismo y absorberse por completo para que llegue en la concentración necesaria pero evitando siempre concentraciones tóxicas, así como las insuficientes. Para cumplir los requisitos farmacocinéticos anteriores, la Química Médica ha desarrollado sustancias utilizables para la Medicina (89) y junto con otras áreas se han ideado en los últimos años, métodos galénicos que han dado lugar a un desarrollo diferenciado de la tecnología farmacéutica.

Dicho desarrollo comenzó con el perfeccionamiento de la dosificación de sustancias activas por la producción en masa de comprimidos y cápsulas y ha seguido con la mejora de la estabilidad, del sabor y apariencia por recubrimiento de los comprimidos con grageados y películas continuándose con la mejora de la desintegración y de la absorción por medio de agentes desintegradores y así llegamos a la liberación controlada de sustancias activas por métodos como el de preparados resistentes al jugo gástrico (58,81,83,84).

El elaborar productos de acción sostenida tiene sus ventajas y desventajas o contraindicaciones que se mencionan a continuación (64):

1.- VENTAJAS :

La más importante razón para formular productos de acción sostenida es la de mantener el efecto terapéutico por un periodo de tiempo largo y que puede obtenerse por una dosis única. Otras razones son:

- a) Reduce el número y frecuencia de dosis.
- b) Elimina niveles sanguíneos altos (picos) y bajos (valles) manteniendo una concentración corporal, media o constante.
- c) Disminuye la posibilidad de descuido por los pacientes de administrar a determinada hora un medicamento varias veces al día.
- d) Reduce la incidencia e intensidad de efectos indeseables causados por los picos sanguíneos de la droga.

2. CONTRAINDICACIONES Y DESVENTAJAS :

Ciertos fármacos no pueden administrarse en una forma farmacéutica de acción sostenida, como en los siguientes casos : (64,95)

- a) Fármacos cuya precisión en la dosificación es importante por el índice terapéutico tan pequeño (anticoagulantes, digoxina, digitoxina).
- b) Fármacos cuya absorción gastrointestinal sea mala.
- c) Fármacos con margen de seguridad estrecho entre su efecto terapéutico y el tóxico.
- d) Fármacos que requieren acción inmediata (nitroglicerina).
- e) Fármacos con semivida plasmática larga (digoxina, sulfonamidas).
- f) Dos grandes desventajas : que el producto y proceso es más costoso y, que no puede detenerse la terapia cuando sea necesario.

11) HISTORIA

El recubrimiento de tabletas es una de las operaciones más antiguas que consiste en colocar una capa de determinado espesor con una composición adecuada sobre la superficie del centro de una tableta. Además de servir para programar la liberación de medicamentos a un tiempo, ritmo o lugar del sistema GI (Gastrointestinal), se utiliza el recubrimiento para cubrir olor o sabor desagradables, mejorar la apariencia, proteger contra humedad, aire o luz ambiental y para separar sustancias incompatibles (146).

A fines del Siglo XIX la producción comercial de tabletas comprimidas comenzó con las primeras máquinas tableteadoras construídas. Dada su gran uniformidad, confiabilidad, desintegración rápida y producción a gran velocidad, las tabletas comprimidas tuvieron mucho auge. Comenzaron a utilizar gelatina y azúcar como materiales de recubrimiento (146).

En 1838 Garot empezó a utilizar gelatina. Warner comenzó con los revestimientos con paja utilizando una olla grande cilíndrica de cobre. Carter en 1878 y Noyes en 1896 diseñaron máquinas de revestimiento en seco o recubrimiento por compresión. Murster en 1953 creó otro método de recubrimiento, el de las técnicas de lecho fluidizado, siendo ésta la primera tentativa para hacer del recubrimiento una operación continua. (146).

En contraste con las técnicas de recubrimiento, se han diseñado en los últimos años, procesos sofisticados de liberación como el de radiación (66) e implantación (65).

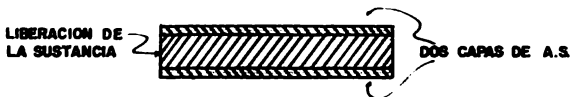
Con el desarrollo de métodos para obtener tabletas de AS (Acción Sostenida), también se han diseñado varias estructuras de las mismas dependiendo de dicho proceso, ingredientes y equipo (23), así tenemos tabletas de dos capas como la de Hermelin que en 1957 utilizó shellac como recubridor, otras como las tabletas multicapas (fig. 1)(39) o en píldoras (fig. 2)(4).

Como el grado de liberación o disociación de un material de un cuerpo central es directamente proporcional al área total del cuerpo disponible a la disociación, así un cuerpo cilíndrico disminuye en el volumen total por pérdida de material en todas partes. Por lo anterior, Reid diseñó en 1966 una tableta cóncavo-convexa en el cual el área permanece relativamente uniforme durante la liberación (fig. 3)(119).

Stephenson diseñó en 1964 los núcleos activos recubiertos con material inerte (fig. 4)(145).

Otras formas son las llamadas "tableta dentro de una tableta" como las -

ESTRUCTURA DE TABLETAS.



**(1) TABLETA DE MULTICAPAS
L.E. FRYKLOF (1967)**

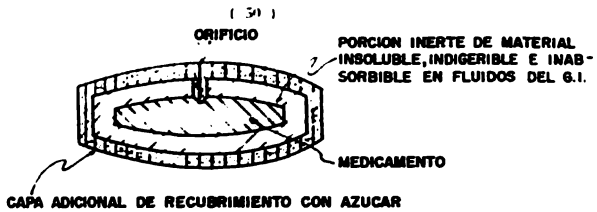


**(2) PILDORAS MULTICAPAS
F.M. BARDANI (1960)**

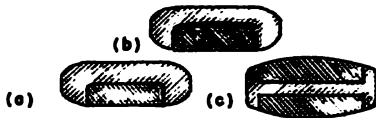


**(3) TABLETA CONCAVO-CONVEXAS
A.REID (1966)**

FIG. 1-3



(4) NUCLEOS ACTIVOS
D. STEPHENSON (1964)



(5) TABLETA DENTRO DE OTRA TABLETA.
C.L. BOSWELL (1962)



(6) TABLETA DIVISIBLE DE DOS CAPAS
G.M. KRAUSE (1967)

FIG. 4-6

creadas por Boswell en 1962 las cuales se tabletean por separado y una o ambas pueden ir recubiertas (fig. 5)(12).

En 1967 Krause describió la preparación de una tableta recubierta divisible de AS y fácilmente separable por presión manual para varias administraciones (fig. 6)(76).

III) TIPOS

Las diferentes formas farmacéuticas de AS pueden clasificarse en varios grupos que a continuación se describen brevemente (120):

- 1.- Pellets Recubiertos : Son cuerpos de 1-2 mm de diámetro que se recubren generalmente con éteres y ésteres de celulosa con o sin resinas, grasas, etc. tomándose varios grupos (hasta 10) en los que cada uno se recubre con una, dos, tres, hasta diez capas y al final se mezclan según el efecto y se encapsulan.
- 2.- Tabletas con núcleos de liberación lenta: Consiste de un núcleo que contiene el principio activo mezclándolo con sustancias no absorbibles en el tracto GI pero capaces de proporcionar disolución lenta y de una capa de principio activo, excipientes, aglomerantes y lubricantes colocada en el exterior.
- 3.- Tabletas de Acción Repetida : De acuerdo a la definición de AS este tipo de tabletas no lo son porque el núcleo generalmente está recubierto con sustancias entéricas ya sea con shellac u otro que proteja al núcleo de los liq. por aproximadamente 4 horas después de las cuales el núcleo y el recubrimiento entérico se desintegran liberando una segunda dosis que es en común igual a la primera que se encuentra en la capa exterior también por recubrimiento o por presión.
- 4.- Tabletas con gránulos de liberación lenta: Son tabletas que contienen gránulos obtenidos por los métodos usuales y gránulos con fármaco recubierto

con materiales poco solubles o de digestión lenta o mezclados con aditivos que retardan la solución. Todos se mezclan y se tabletean en conjunto.

- 5.- **Tabletas de Multicapas:** Con las máquinas de compresión modernas pueden obtenerse estas tabletas ya sea de una, dos o tres capas efectuando una formulación por granulación usual para obtener la dosis inmediata (capa de liberación inmediata) y otra con material de recubrimiento que permita la AS; la tercera capa puede ser de inmediata o de sostenida. Si la tableta es cilíndrica, su área permanecerá constante mientras se disuelve en los líqs. lo que significa que el P.A. puede liberarse a una velocidad constante, lo que se busca en AS.
- 6.- **Base porosa inerte:** Consiste de un pellet pequeño de plástico que contiene miles de pasajes que son llenados con agentes canalizantes y el P.A. El canalizante atrae los líqs. del tracto GI los que disuelven el P.A. y se difunde por los pasajes a dichos líqs. para así absorberse. El plástico inerte se excreta sin cambios en las heces fecales.
- 7.- **Resinas de Intercambio Iónico:** P.A. iónicos se complejan con resinas para formar resinosos insolubles del fármaco de los cuales éste es liberado por acción de masa y sus iones son desplazados por los del tracto GI. Si la resina es escogida adecuadamente, el grado de liberación dependerá de la concentración de iones, los cuales son aparentemente constantes en el tracto GI por lo cual la liberación deberá ser continua y controlada.
- 8.- **Salas o Complejos parcialmente solubles:** La formación de sales o complejos de P. A. que son parcialmente solubles en los líqs. del tracto GI pueden producir un compuesto que resulte en acción prolongada cuando se toman oralmente en una forma de dosificación apropiada, por ejemplo, la preparación de Tanatos de amina.
- 9.- **Preparaciones líquidas:** Son preparaciones tipo suspensiones de P.A. y fármacos recubiertos por resinas de intercambio iónico o por gránulos de li

beración lenta u otro tipo de los ya descritos.

- 10- Otros tipos : Que involucran a los implantes o los aparatos mecánicos desarrollados que se colocan dentro del organismo para dar una liberación controlada de alguna sustancia o para una enfermedad especial.

Las formas de AS casi ideales, son las partículas pequeñas de sustancia activa como pellets, microgranos, granulados y cristales compactos de forma aproximadamente igual, recubiertos con barriz permeable e introducidos en cápsulas de gelatina por lo que se reparten poco a poco después de su ingestión por el quimo, en el estómago y en el intestino. La gran cantidad de partículas proporciona una buena distribución de sustancia activa liberada, compensando las diferencias de medio en el tracto digestivo y de liberación de las distintas partículas. Así se logra con seguridad la disponibilidad biológica, y, la velocidad de liberación necesaria para el mantenimiento de un nivel hemático constante. (81).

IV) METODOS

En general existen tres formas para obtener liberación sostenida y son los que involucran factores fisiológicos, químicos y los farmacéuticos. Sin embargo, muchas drogas no necesitan de un determinado proceso para liberarse en forma controlada y pueden clasificarse también en tres grupos (109):

- 1.- Fármacos que poseen larga semivida plasmática.
- 2.- Sust. como la dibenzalde que son altamente solubles en lípidos por lo que se depositan en el tejido graso estableciendo un equilibrio con otro tejido y gradualmente liberándose la droga dando un efecto prolongado.
- 3.- Sust. como la fenilbutazona que se unen a proteínas plasmáticas o de tejidos en forma reversible por lo que dicha unión las protege de la degradación y permite liberarse lentamente de acuerdo a las condiciones de equilibrio.

Otra técnica que tiene limitada aplicación es la médica que involucra el aumentar la dosis pero ésto obviamente puede provocar problemas de toxicidad.

Los métodos químicos involucran reacciones químicas en las que se formen complejos ya sean sales poco solubles (tipo 8 de la clasificación descrita anteriormente) o la formación de resíatos por intercambio iónico con resinas - catiónicas o aniónicas (también consideradas en los métodos farmacéuticos).

Entre los métodos que consideran factores fisiológicos para prolongar la acción están los que se logran : (64,109)

- 1.- Retardando la biotransformación : La inactivación de una sust. puede disminuirse inhibiendo las enzimas que la metabolizan en el hígado. Esto puede lograrse con la adición de una segunda sust. que compita o antagonice dichas enzimas.
 - 2.- Retardando la excreción: La eliminación renal depende de la filtración glomerular, secreción por los túbulos y reabsorción tubular. Un método utilizado para disminuir la excreción urinaria de una sust. consiste en la inhibición reversible de la excreción renal como la lograda por el probenecid con la penicilina (semivida plasmática muy corta).
 - 3.- Reduciendo el grado de absorción: Se trata de controlar la desintegración o de disminuir el grado de disolución de la sust. en los líquidos corporales circulantes. Las técnicas farmacéuticas utilizadas se basan en la reducción de la velocidad de liberación como paso limitante en la absorción
- Los métodos farmacéuticos encierran en sí : (78)

- 1.- Embebido del fármaco en una matriz.
- 2.- Recubrimiento del fármaco o de una forma farmacéutica que contenga al mismo.
- 3.- Reacciones químicas del fármaco con materiales como resinas de intercambio iónico.

Estos métodos son los que se aplican en la industria farmacéutica y se

describen posteriormente. Así podemos obtener liberación controlada de drogas de cápsulas y tabletas que incluyen pellets y gránulos recubiertos con ceras grases ya sea encapsulados o comprimidos para tabletas; matriz de ceras grases para tabletas formando una matriz plástica insoluble; matrices hidrofílicas las cuales lentamente se erosionan permitiendo a la droga disolverse. Se utilizan películas de hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropil celulosa-polivinil acetato (64).

En resumen, actualmente se dispone de varios métodos para programar la liberación de sustancias activas que tengan en consideración las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacológicas de las sustancias activas, para contribuir a mejorar la eficacia y tolerancia de medicamentos. Así han adquirido importancia los recubrimientos específicos formados por películas de polímeros sintéticos.

V) PROCESOS

Los procesos se pueden agrupar en tres: Recubrimiento del fármaco o forma de dosificación que contenga al mismo, embebido del fármaco en una matriz, y, resinas de intercambio iónico.

1.- RECURRIMIENTO DE LA DROGA O FORMA DE DOSIFICACION QUE CONTIENGA A LA MISMA :

Los recubrimientos pueden clasificarse en tres:

1.1) Recubrimiento en seco.

1.2) Recubrimiento en bomo : 1.2a) Grajeado común con azúcar.

1.2b) Películas pequeñas o filmtab.

1.3) Recubrimiento por lecho fluido.

1.1) El recubrimiento en seco consiste en formar un centro o núcleo de la droga la cual se llena al comprimir con sustancias como polímeros o aceites, por ejemplo sterotex y carbopol (polímero de carboxi

vinilo) esto también puede considerarse como matriz de polvo comprimido utilizando dichos polímeros en mezcla en seco para después troquelar (92).

- 1.2a) El recubrimiento por grajeado común con azúcar consiste en colocar una cantidad suficiente de recubrimiento el cual es hidrofóbico generalmente y se aplica en solución, se distribuye manualmente a la tableta de la paila o hombro. El polvoreo de usarse, se aplica en un momento crítico y se distribuye uniformemente cuando las tabletas se han puesto pegajosas. En seguida se aplica el aire a fin de secarlas por completo. El ciclo se repite hasta que se logran el espesor y lisura apropiadas (123).

El centro de la tableta, la paila, los materiales de recubrimiento y su manera de aplicarse y secarse, son las variables importantes durante el proceso de ahí que la estandarización del proceso y del equipo utilizado es necesaria para la reproducibilidad de lote a lote (123).

la liberación del fármaco dependerá de las propiedades fisicoquímicas del recubrimiento. Este proceso se lleva a cabo en 5 etapas:

Primera etapa: Es la capa de sellado para impartir impermeabilidad y evitar penetración de humedad en el recubrimiento subsecuente con jarabes acuosos. Se utilizan resinas impermeables al agua como laca, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato vinílico, o fórmulas de resina acrílica como las del tipo Budragit que en sí son metacrilatos llamados lacas retard que son insolubles al agua a lo largo del tracto GI pero sí hinchables y permeables a la misma y a sustancias activas ofreciendo un sistema seguro para la cesión retardada de las sustancias activas independiente del pH (58)

Segunda etapa: El sobrecubrimiento es para redondear los bordes de

la tableta y se emplean jarabes espesos como gelatina y acacia combinados con polvos absorbentes.

Tercera etapa: Alisamiento con jarabes y suspensiones de consistencia delgada para permitir buena coloración.

Cuarta etapa: La coloración es con jarabes que contienen tintes solubles, pigmentos y a veces surfactantes y sabores.

Quinta etapa: El pulimento es con soluciones o dispersiones de ceras y resinas para dar lustre.

- 1.2b) Comprimidos Recubiertos -o- filmtab : Estos recubrimientos tienen la ventaja de su poco espesor, que aumenta en proporciones mínimas el peso del comprimido, requiere poco tiempo y permite programar la liberación de sustancia activa mediante la elección del tipo de resina acrílica conveniente. Los barnices se disuelven en disolventes orgánicos, se prefiere por su baja toxicidad e inflamabilidad el alcohol isopropílico, pero también pueden utilizarse acetona, acetato de etilo, metanol, etanol y gasolina, necesiándose en todos los casos un sistema de aspiración. Los recubrimientos son capas finas de 5-10 milimicras de espesor que se obtiene pulverizando el barniz en forma de soluciones diluidas con un 5-10% de contenido seco. Después del barnizado, las películas de polimetacrilatos pueden pulirse con polietilenglicoles en solución acuosa, así en cuanto a presentación y brillo son iguales a las grageas azucaradas (81,84).
- 1.3) Recubrimiento por lecho fluido o Suspensión en aire : Está indicado para recubrir microgrageas, pellets, gránulos y cristales de sustancias activas ya que por su forma, tamaño y estructura, y como consecuencia del elevado volumen de aire que se da en este procedimiento es posible trabajar más rápidamente que con el bombo grageador (27, 58).

Así pueden aplicarse capas delgadas de 5-50 milimicras que se adhieren con firmeza a las superficies de los comprimidos conservándose los troquelados y ranuras divisorias (27,58).

2.- IMBEBIDO DEL FÁRMACO EN UNA MATRIZ :

Una matriz puede definirse como una dispersión uniforme de un fármaco en un sólido el cual es menos soluble que el fármaco en los líquidos orgánicos y forma una fase externa que impide el pasaje de dicho fármaco a los líquidos. La matriz puede representar una forma de dosificación o ser una partícula que se incorpore a una forma farmacéutica (81).

La fase externa en una matriz generalmente es un material hidrofóbico, para seleccionarlo la solubilidad del fármaco en el liq. determina el material hidrofóbico y la técnica de manufactura así, si la droga es altamente soluble será necesario incorporarla en una matriz con tamaño grande de partícula (tableta) y utilizando una matriz con un material hidrofóbico (ceras) por un método de manufactura por solidificación de un material fundido o por compresión en una tableta de baja porosidad. Lo contrario es para materiales poco solubles en los líquidos orgánicos (95).

Es posible obtener formulaciones que contengan uno o dos ingredientes (79) por ejemplo la formulación de una matriz hidrofóbica en forma de pellet consistente de una dispersión de una sust. altamente soluble en agua y ácido algínico en un glicérido.

Materiales hidrofílicos como polímeros pueden formar una matriz. Cuando dicho material es la fase continua, la liberación de la droga puede ser por difusión activa a través de polímero el cual ha sido penetrado por el fluido. El criterio que se toma es la velocidad de penetración del liq. por el polímero y la difusión del fármaco por el polímero.

Al formar una matriz se pueden liberar las sustancias generalmente por dos procesos: erosión y por disolución. (109).

En la técnica de erosión la tableta no se desintegra pero mantiene su forma geométrica mientras pasa por el tracto GI. La liberación del fármaco es independiente del pH y depende del desgaste de pequeñas partículas de la superficie de la tableta y disolución del fármaco en estas partículas (81,120).

Comprimiendo una tableta cilíndrica con un diámetro largo en comparación con su grosor la superficie permanece esencialmente constante y la sust. es liberada y se disuelve a un grado constante (109).

Para obtener la técnica de erosión, en producción se efectúa dispersando la sust. en polvo en grasas y ceras fundidas. La suspensión fundida es congelada, el sólido se granula y se comprime. Puede combinarse con técnicas de recubrimiento en seco y de paila u otro (81,120).

En la otra técnica existe disolución constante del fármaco de una matriz insoluble. La matriz consiste de un polímero insoluble en agua como metilacrilato y metil metacrilato, polietileno, poliestireno y polímeros de celulosa, - los cuales pasan inalterados a través del tracto GI y se eliminan en las heces. Cuando la tableta llega al tracto GI, el fármaco es disuelto por los poros profundos, así la liberación del fármaco se controla variando la porosidad y el radio entre la superficie expuesta del fármaco y la matriz insoluble. El pH y la concentración enzimática no afectan el grado de liberación del fármaco.

3.- RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO:

Como ya se mencionó, sust. iónicas pueden complejarse con resinas para formar resinosos de sust. insolubles en las cuales la sust. se libera por acción de masas y sus iones son desplazados por los del tracto GI (64,109).

Las resinas utilizadas para reemplazar aniones con otros aniones son las aniónicas y de igual forma las catiónicas. Generalmente las catiónicas contienen grupos carboxílicos o ácidos sulfónicos mientras que las poliaminas son utilizadas para las aniónicas. Así, un grupo amino o una sust. básica se absorbe en resinas catiónicas por lo que las sust. catiónicas en las resinas aniónicas.

nicas (64,109).

La liberación 'in vivo' del fármaco de las resinas de intercambio iónico sucede de la siguiente manera:

Resina de intercambio catiónica

Fármaco Básico

Resinato del fármaco

Resina de intercambio aniónica

Fármaco Ácido

Sal de la resina

En el estómago:

Resinato del fármaco + HCl \longrightarrow Resina catiónica + Fármaco-HCl

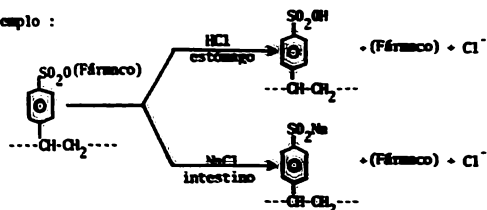
Sal de la resina + HCl \longrightarrow Resina aniónica + Fármaco ácido

En el Intestino:

Resinato del fármaco + NaCl \longrightarrow Resina catiónica + Fármaco-HCl

Sal de la resina + NaCl \longrightarrow Resina aniónica + Sal sódica del fármaco

Ejemplo :



La conservación es otro tipo de proceso que también puede utilizarse para recubrir partículas y dar liberación sostenida. El proceso involucra generalmente la suspensión de una sust. o partículas de sust. recubiertas en un líquido en el cual las partículas son poco solubles. El material recubriente se disuelve en dicho líquido por lo que se induce conservación con la adición de un tercer agente que cause que el material recubriente forme una película de con-

corvato en la interfase droga líquido. Así, puede separarse la sust. del líquido y secarse el coacervato (49).

El tercer agente que induzca la coacervación puede ser: Cambio de temperatura, adición de un polímero incompatible en un solvente común al recubriente (101), adición de un no-solvente y/o adición de una sal (49).

Lo más usual es la adición de un no-solvente y consiste básicamente en disolver el polímero en un solvente orgánico, las partículas del fármaco se dispersan uniformemente y se adiciona un no-solvente orgánico para el polímero y partículas pero que sea miscible con el solvente e inertes ambos y así se separa una fase líquida rica de polímero que recubre a las partículas dispersadas. Se adiciona con el no-solvente silicato mineral para reducir la adhesión y coalescencia de las partículas recubiertas. Rowe (128) y Wagner (57) muestran una tabla de polímero, solvente y no-solvente para este tipo de coacervación.

Otra forma utilizada es la adición de sales inorgánicas solubles como el sulfato de sodio, a soluciones acuosas de polímero solubles en agua (como la gelatina) para provocar separación de fases (49).

Existen muchas referencias y patentes de los métodos de recubrimiento como los de coacervación (51) que en realidad es un proceso que forma parte de la microencapsulación (78), éste es la aplicación de delgadas capas de recubrimiento a pequeñas partículas de sólidos, dispersiones o gotitas de líquido formando microcápsulas de tamaño original, antes de envolver, de décimas de micra hasta 5,000 micrones. Dentro de la microencapsulación existen básicamente cuatro procesos que además de otros fines pueden dar AS: Suspensión en aire (lecho fluido), separación de fases (coacervación), grageado (recubrimiento en baño) y por rociado-secado y/o congelación. Los tres primeros, los más utilizados fueron ya discutidos ampliamente en los métodos y en los procesos de este capítulo.

DISCUSION SOBRE LOS PROCESOS PARA OBTENER A.S.

En la formación de complejos y el intercambio de iones su aplicación depende de la naturaleza química de la sustancia mientras que en los otros métodos las sustancias revestidas no interactúan con las sustancias activas por lo que producen su liberación por mecanismos ajenos a ellas y los hace procesos con ventajas sobre los que sí interactúan.

La conservación y el lecho fluido ofrecen ciertas ventajas sobre el recubrimiento en bombo porque el proceso es más fácil de controlar y se obtienen partículas de recubrimiento más efectivas y delgadas, uniformes y reproducibles de lote a lote. Otra ventaja es que se pueden recubrir pequeñas partículas mientras que en bombo no es factible (124). Ahora bien, en ambos, el proceso de lecho fluido es mucho más eficiente y comparando con otros recubrimientos, la fluidización es más segura porque las soluciones de barniz que son inflamables se trabajan en un sistema cerrado con elevado volumen de aire (81).

Ahora bien, la cantidad de materiales auxiliares requeridos para producir efecto de liberación sostenida es menor con los procesos de recubrimiento y mayor en los de embebido. Además, se puede dar un efecto más retardante por difusión de membrana que por difusión de poros. La erosión es difícil de regular con matriz y con embebido. El recubrimiento es el más eficiente y de ellos, como ya se dijo, el de suspensión en aire, porque en determinado momento las propiedades de las lacas son el único factor por regular y que son fácilmente reproducibles (83).

VI) SUSTANCIAS UTILIZADAS PARA OBTENER FORMAS FARMACEUTICAS DE A.S.

La acción prolongada puede lograrse en algunos casos por liberación gradual de la sustancia activa, dependiente o independiente del pH en el estómago y en el intestino pero hay que recordar que la liberación activa depende mucho de la rapidez del tránsito GI, entre otros factores.

Entre las sustancias de solubilidad definida con las que pueden formarse películas que liberen de modo programado la sustancia activa en el tracto GI se encuentran : (80,81)

1.- COADYUVANTES DE ACCION O SOLUBILIDAD INESPECIFICA :

Son las sustancias o polímeros hidrófilos, hidrosolubles o incluso higroscópicos, hinchables y dispersores que se disgregan y solubilizan con mayor o menor rapidez en medio acuoso cualquiera que sea el lugar del tracto GI y del pH del mismo liberando así la sustancia encerrada por lo general con mucha rapidez y en casos excepcionales con poco retardo. Ejemplos: Polivinilpirrolidona (PVP), azúcar, polietilenglicol (PEG) y algunos éteres de celulosa. (81-84).

2.- COADYUVANTES DE ACCION O SOLUBILIDAD ESPECIFICA :

Como el almidón, celulosa y derivados (aerosil), formaldehído-caseína, éster mixto de celulosa, acetato ftalato de celulosa (disolución en función pH por desdoblamiento enzimático de esterasas), parafina (liberación por difusión y desintegración). El éster mixto y el acetato ftalato de celulosa son resistentes al ácido gástrico pero solubles en el medio intestinal (81-84).

Los polímeros sintéticos que contienen grupos halógenos, ácidos o básicos, abarcan una serie de sustancias de "solubilidad escalonada" en diversas zonas de pH. Los grupos amino, provocan la disolución del barniz en el medio ácido del estómago; los grupos carboxilo garantizan la resistencia al ácido del estómago y la disolución en los tramos intestinales de medio neutro o alcalino débil. La velocidad de disolución y la permeabilidad puede regularse mediante la dosificación exacta de grupos halógenos, así como de no iónicos, hidrófilos o hidrófobos (81-84).

Pueden hacerse variaciones en la formulación del recubrimiento utilizando lípidos indigeribles e insolubles en agua pero solubles en grasas como la cera de abejas, cera de carnauba, colesterol y parafina, aceites minerales if

quidos y sólidos, en combinación con sustancias digeribles y dispersables, parcialmente solubles en agua como el diglicol estearato, alcoholes grasos de alto peso molecular, ácido esteárico y ésteres de ácidos grasos de alto peso molecular, monoestearato de glicerilo, ácido oléico o con materiales digeribles pero solubles en grasas: mono-oleato de glicerilo, trioleato de glicerilo, estearato de magnesio y de calcio (80,81,109,113).

Las resinas de acrilatos y metacrilatos forman las lacas retard, insolubles en agua a lo largo del tracto GI pero son hinchables y permeables al agua y a las sustancias activas por lo que ofrecen un sistema seguro para la fabricación de formas de cesión retardada de sustancia activa independiente del pH (143).

Para las técnicas de recubrimiento hay una ventaja al utilizar dispersiones plásticas en medio acuoso de resinas acrílicas en las cuales el agua dispersante sustituye a los disolventes orgánicos eliminando así los problemas de toxicidad y de inflamabilidad de dichas sustancias orgánicas y aumentando la seguridad del área de trabajo. Las dispersiones plásticas son finísimas suspensiones estables de partículas submicroscópicas esféricas (denominadas partículas de látex) de 0.01 a 1 micrometra de diámetro que se obtienen por polimerización en emulsión de un monómero. Por esta técnica se efectúa lo que se denomina "Adsorción" de sustancias activas unidas a las partículas de látex, con la siguiente coagulación y renovada liberación de preparados retard en suspensiones y comprimidos (27,82). Como el agua es solo un material dispersante, al formarse la película el agua se evapora de la laca con rapidez y se facilita más en el lecho fluidificado.

Anexada está una lista de los materiales más utilizados en métodos de microencapsulación como son coacervación-separación, recubrimiento en paila, suspensión en aire y el de rociado, secado y congelado (8,16,17,19,43,66,67,74, 78,84,90,92,100,104,128,140,141,147,164)-(Tabla No. 1)

TABLA No. 1 : MATERIALES UTILIZADOS EN MICROENCAPSULACION (A.S.)				
CLAVE : Se marca con "X" el material que puede utilizarse en un proceso				
MATERIAL DE RECUBRIMIENTO :	P R O C E S O S			
TIPOS :	Conser- vación	Bombo	Suspen- sión	Conge- lación.
1) RESINAS SOLUBLES EN AGUA :	X	X	X	X
Gelatina	X	X	X	X
Goma arábiga	X	X	X	X
Almidón	X	X	X	X
Polivinilpirrolidona	X	X	X	X
Carboximetilcelulosa	X	X	X	X
Metilcelulosa	X	X	X	X
Hidroxiethylcelulosa	X	X	X	X
Arabinogalactano	X	X	X	X
Alcohol polivinílico	X	X	X	X
Acido poliacrílico	X	X	X	X
2) RESINAS INSOLUBLES EN AGUA				
Etilcelulosa	X	X	X	X
Poliétileno			X	
Polimetacrilato	X	X	X	X
Poliámid (Nylon)			X	
Poliétilén-vinil acetato	X	X		X
Nitrato de Celulosa	X	X		X
Silicones		X		X
3) CERAS Y LIPIDOS				
Parafina	X	X	X	X
Carnaúba		X	X	X
Spermaceti	X	X	X	X
Abejas		X	X	X
Acido esteárico		X		X
Alcohol esteárflico		X	X	X
Estearato de Glicerilo		X	X	X
4) RESINAS NATURICAS				
Shellac	X	X	X	X
Acetato ftalato de celulosa	X	X	X	X
Zein	X		X	

De las patentes de AS mas antiguas están la Svedres (1957) que desarrolló una matriz de gliceril estearato (lípidos resistente al tracto GI, dá liberación lenta en el estómago) y la de Cooper (1959) con una matriz de cera de cañaba-alcohol estearílico la cual se obtiene como tableta. (19,147).

Existe toda una gama de combinaciones de las sustancias para dar una liberación programada, entre otras: mezcla de lípidos-caseína (144), grasa-goma (derivados de celulosa)(113), grasas-ceras (1), cera-grasa-carbopol (122), etilcelulosa-poliotilénico (48), OMC-polivinil acetato (30), etilcelulosa-ceras (112), lípidos-celulosa (118), parafina-ácidos grasos-talco (121), ácido poliacrílico-PEG (114), PVP-sales de ácidos grasos (36), PVP-carbopol (60), hidroxipropilcelulosa-eritrosina ó rojo No. 3, insoluble en jugos gástricos (116), en forma sencilla los recubrimientos de carbohidratos como las mezclas de sorbitol para tabletas sublinguales (88) y los recubrimientos con gelatina tratada con formalina para hacerla resistente a ácidos (44).

VII) EQUIPO

El equipo varía según las propiedades de la forma farmacéutica por recurrir y el método empleado para el mismo fin. Sin embargo, en general se emplea equipo común que va desde mezcladores, como el tipo V, granuladores, hornos, homogenizadores, masadores, troqueladoras, máquinas llenadoras para cápsulas, o equipo de grageado. Existen procesos como el de recubrimiento en seco que también se considera enbebido del fármaco en una matriz, en el cual solamente se utilizan equipos de pesado, mezclado y compresión (directa o por pre-compresión). Otros como el de intercambio iónico, requiere el uso específico de las columnas catiónicas y/o aniónicas. En el caso de obtener la liberación sostenida con matriz a base de ceras, lípidos o grasas, el equipo implica el mencionado arriba o sea tanques con sistema de calentamiento-enfriamiento para fundir las sustancias, un sistema de dispersión de los otros coadyuvantes y del prin-

ciplo activo, mezcladores de velocidad variable, en fin todo el equipo necesario hasta llegar a obtener material de granel recubierto o tabletas, grageas, cápsulas, etc. por lo tanto, dada la similitud en el uso del equipo en varios métodos y por su menor aplicación, se tratará en sí el equipo utilizado para el recubrimiento y el de separación-conservación.

El equipo requerido para el método de conservación es relativamente simple, consiste principalmente en tanques encaquetados con agitadores de velocidad variable pero requiere de dos tipos de equipo opcionales, el de concentración (filtración, extracción o por centrifugación) y el de secado (lecho fluido hornos o por congelación).

Respecto al equipo utilizado en recubrimiento, nos enfocaremos a dos, el de bomo y el de fluidificación.

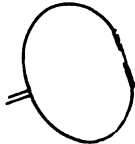
La función de una paila, bomo, cazo u olla, es lograr que las tabletas o núcleos por recubrir se muevan con libertad, teniendo cada uno de ellos un movimiento independiente, es así como pueden recubrirse uniformemente multiplicándose las superficies lisas. La paila debe funcionar como dispositivo de mezcla y estar libre a su vez de áreas de estancamiento; no debe producir movimientos violentos ni daño a las tabletas, evitando al mismo tiempo que la colada se deslice lo que se conoce como apelmazamiento evitando usualmente (146).

Las pailas se pueden clasificar en dos categorías: la forma inclinada convencional en la que se encuentran los tipos de pera, ~~mozama~~, dona, etc. de acero galvanizado y hexagonal, y la de tipo cilíndrico que gira sobre un eje horizontal (fig. 7.1) (146).

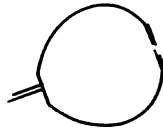
Al girar la paila, las tabletas van hacia arriba por el efecto combinado de las fuerzas centrífuga y friccional hasta que la gravedad neutraliza esos efectos y las tabletas caen en cascada. En la paila convencional, su forma característica y ángulo de inclinación hacen que las tabletas se muevan del frente hacia atrás en su viaje hacia arriba. El uso de simuladores o baffles cons-

FIG No. 7:

7.1) ALGUNOS TIPOS DE PAILAS PARA RECUBRIR DE USO COMUN



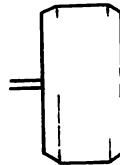
A.- FORMA DE MANZANA



B.- FORMA DE PERA

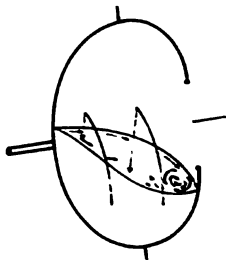


C.- TIPO DE HIERRO GALVANIZADO



D.- CILINDRICO

7.2) MOVIMIENTOS DE LAS TABLETAS O NUCLEOS EN LAS PAILAS DE RECUBRIMIENTO



A) SIN SIMULADORES



B) CON SIMULADORES DEL DISEÑO O "BAFFLES"

tituye una ventaja en el proceso como se indica en la figura 7.2 (146).

En los últimos años se han diseñado instalaciones especiales para grageadoras que tienen en cuenta las peculiaridades del sistema de aplicación con la cas. Manesty-Liverpool lanzó el procedimiento Accela-Cota que consiste en un bomo grageador cilíndrico, con camisa perforada y un pulverizador interior, el aire seco se introduce por la parte superior del bomo a través de la perforación y es aspirado en la parte inferior por los núcleos en rotación (81-84).

Boehringler-Mannheim desarrolló el procedimiento del tubo sumergido en el cual se insufla aire caliente debajo de la superficie de los comprimidos en rotación, inyectándose una laca con pigmento en suspensión en las burbujas de aire producidas por medio de una tobera doble. Los núcleos que limitan la bolsa de aire, chocan con las gotitas de laca pulverizada que se seca rápidamente con revestimiento homogéneo. El aire seco caliente se dirige desde el inferior hacia el exterior a través de los núcleos y es evacuado por un dispositivo de aspiración. Otra instalación especial la desarrolló Glatt en el cual por las paredes perforadas hay un intercambio intenso de aire puro y viciado haciendo que el barniz pulverizador por la parte superior se seque rápidamente evitando adherencia en los núcleos y acortando los tiempos de grageado (81-84).

Con los aditamentos especiales mencionados, el recubrimiento por bomo de grageado da buenos resultados lo que también es obtenido por los sistemas de lecho fluido de las Casas Glatt, Aeromatic y Wurster (fig.8)(78) que consisten en aparatos cerrados, en su mayor parte cilíndricos en los cuales se introduce una corriente de aire desde la parte inferior que se arremolina en los núcleos y seca las soluciones de barniz durante la pulverización. La corriente de aire sirve para suspender las partículas en la cámara de recubrimiento, recubrirlas por rociado por un proceso cíclico hasta obtener el espesor deseado de la capa, y para secar el producto mientras se recubre. La velocidad de secado está en función del volumen por recubrir y de la temperatura de la corriente de aire.

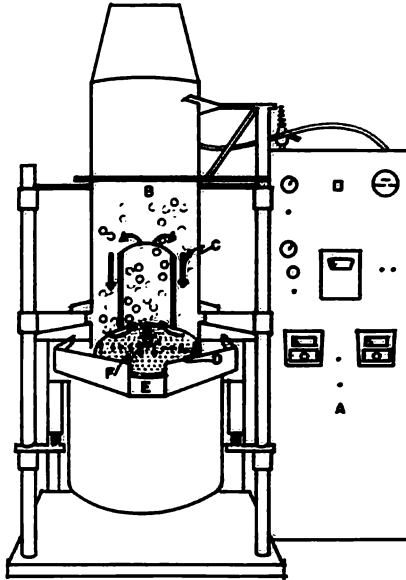


FIG. No. 8 :

**ESQUEMA DEL APARATO DE SUSPENSIÓN EN AIRE
TIPO WURSTER**

- (A) PANEL DE CONTROL
- (B) CÁMARA DE RECUBRIMIENTO
- (C) PARTÍCULAS EN SUSPENSIÓN POR RECUBRIRSE
- (D) PROCESO DE FLUJO DE AIRE
- (E) PLATO DE DISTRIBUCIÓN DE AIRE
- (F) ORIFICIOS PARA APLICAR LA PELÍCULA DE RECUBRIMIENTO

En los aparatos de fluidificación los núcleos se someten a esfuerzos mecánicos más elevados y distintos a los que se presentan en bombo de gragear ya que en éstos lo más importante es el roce de los núcleos por variaciones de presión mientras que en lecho fluido el factor primordial es el choque de ahí que los comprimidos por recubrir en este método se deben comprimir con mayor dureza para proteger los bordes que resultan ligeramente golpeados por remolinos fuertes y continuados; dichos comprimidos se deben estabilizar, si es necesario, en la grageadora con una capa delgada de barniz con plastificante antes de meter al aparato de suspensión en aire (81-84).

Como ya se mencionó, los aparatos de lecho fluido se indican para recubrir microgrageas, pellets, gránulos y cristales porque puede insuflarse mucho aire lo que también repercute en que se trabaja en tiempos más cortos e implica dos grandes ventajas sobre el recubrimiento por grageado. (27,78,80,120, --146).

QUINTO CAPITULO

PARTE EXPERIMENTAL

1) SELECCION DEL PROCESO DE MANUFACTURA.

En el capítulo anterior en la sección de procesos se mencionó que para obtener una forma farmacéutica de acción sostenida, los procesos de recubrimiento ofrecen ciertas ventajas sobre los demás y en especial los de lecho fluido y el de coacervación pero dada la oportunidad de desarrollar la tesis en la Compañía Medicinal " La Campana ", del equipo que este laboratorio dispone y de la idea de producir una tableta que libere una dosis inmediata y otra sostenida (base de este tema de tesis), se optó por desarrollar una tableta de doble capa, obteniendo la de AS por proceso de embebido en una matriz, siendo dicho proceso reproducible y el equipo disponible (exceptuando la troqueladora), a nivel laboratorio de escala piloto, uno de los objetivos de esta tesis.

CRITERIO :

Se fijó un proceso base con pocas modificaciones para que éste fuese constante y así variar otros factores como las sustancias, para poder encontrar la formulación adecuada, la cual se varió de lote a lote según los resultados de pruebas físicas como lo fueron :

- Friabilidad Manual,
- Friabilidad Mecánica,
- Dureza,
- Peso promedio, y,
- Tiempo de conservación de la forma de la matriz sólida de A.S. (Pág.82)

Siendo la última prueba la determinante ya que el control químico sólo se efectuó cuando las tabletas de un lote reunían el tiempo de desintegración requerido o sea MANTENER SU FORMA GEOMETRICA (REDONDEADA) DURANTE LAS OCHO HORAS

DE LA PRUEBA DE DESINTEGRACION EN CONTACTO CON LOS JUGOS GASTRICOS E INTESTINALES A 37°C Y A DIFERENTES pHs COMO SE MENCIONA POSTERIORMENTE, ésto es, que si las tabletas se desagregaban en los jugos antes de las 8 horas y aún cuando no se solubilizaran los gránulos o partes de la tableta y aunque éstos no pasaran por malla-40 (criterio para detectar si pasan el tiempo de desintegración requerido, según el Parrot)(109) se eliminaban dichos lotes y se formulaban -- otros en base a los resultados y a los excipientes y cantidades empleadas de los mismos. Ver notas y aclaraciones de la prueba en las páginas: 79, 82-85.

Dado que el proceso de manufactura y el equipo empleado son constantes y lo que varía son las sustancias en la formulación por lote, se describirá primeramente el proceso con su respectivo flujo de manufactura seguidos de la descripción del equipo utilizado, las sustancias empleadas y finalmente la formulación por lote con los resultados de las pruebas físicas para llegar a la formulación del lote óptimo con su análisis químico respectivo.

II) DESCRIPCION DEL PROCESO DE MANUFACTURA.

IIA) CAPA DE ACCION INMEDIATA

- 1.- Pesado de los excipientes y del principio activo por separado en recipientes adecuados.
- 2.- En forma manual con una bolsa de polietileno se efectúa un pre-mezclado de alopurinol (dosis de Al), lactosa y las siguientes sustancias dependiendo del lote:
 - 50% de la cantidad total de acacia (lotes 2 y 7),
 - 50% de la cantidad total de almidón (lotes 3,5,6,8,9 y 10).
 - 1/3 de la cantidad total de avicel pH-102 (lotes 5,6,7,11 al 16).
- 3.- Adicionar los polvos pre-mezclados en bolsa a la olla del Glen Mixer y -- mezclar durante 10 minutos a la velocidad no. 1 de la máquina.

4.- Preparación de la solución del aglutinante:

- a) Para el lote 1, se utilizó PEG-4000 como aglutinante para lo cual éste se fundió en un baño de vapor.
- b) Para los lotes restantes se utilizó acacia:
 - del lote 2 al 7 el 50% del peso total de acacia, y,
 - del lote 8 al 16 es el total de la acacia.

La solución se prepara con una cantidad determinada de agua (se especifica posteriormente en una tabla) la cual se calienta a 80-90°C y se le adiciona poco a poco la acacia, ésto en agitación con un Lightnin', aumentando la velocidad conforme es requerida.

5.- En un vaso de precipitado de 50ml. disolver el colorante en 20 ml de agua.

Ya disuelto adicionarlo a la solución de acacia del inciso 4(b).

En el caso del lote 1, el colorante se disolvió en 70 ml de agua y se adicionó directamente a los polvos en mezcla en el Glen Mixer.

6.- Mezclado Húmedo o Proceso de Aglutinación:

Ya preparada la solución colorida de la acacia (lotes 2 al 16) y fundido el PEG-4000 (lote 1) se adicionan según su lote, a los polvos en mezcla en el Glen Mixer, ésto se efectúa lentamente recorriendo la periferia de la olla y evitando que la solución toque la paleta y se impregne en la misma o en las paredes de la olla.

Para el lote 1 después de adicionar el PEG-4000 y dejar mezclar unos minutos se agrega la solución colorida y se continúa mezclando.

Para todos los lotes, después de incorporar el aglutinante se prosigue el mezclado adicionando agua, la suficiente hasta conseguir una consistencia óptima (al tacto se siente el granulado con humedad distribuida); de vez en cuando se detiene el mezclado para ayudar con una espátula a incorporar los polvos del fondo de la olla y los que se quedan adheridos con aglutinante a la paleta y a las paredes de la misma olla.

El proceso de mezclado húmedo es durante 15 minutos a velocidad no. 1 de la máquina.

7.- Granulación Húmeda:

Ya terminada la aglutinación se efectúa la granulación húmeda pasando el polvo aglutinado en forma de bolas grandes a través de un tamiz abierto, recibiendo en charolas de aluminio.

Para los lotes 1 al 11 se utilizó tamiz no. 4,

para los lotes 12 al 16, se utilizó tamiz no. 6.

Dejar las charolas con el granulado a temperatura ambiente durante 18 a 24 horas.

8.- Determinación de Humedad del granulado :

Se mezcla el granulado y se toma una muestra representativa a la cual se le determina humedad a 60°C utilizando un aparato marca "Cenco".

9.- Secado :

Esta etapa se efectúa utilizando un Horno Stokes Partlow a 50°C con ventilador. El tiempo de secado fluctúa entre 45 min. y una hora con 30 min. dependiendo de la humedad y cantidad de granulado de cada lote.

10- Determinación de humedad del granulado :

Al granulado en proceso de secado se le determina varias veces la humedad hasta dejarla en un rango de 1-2%

11- Granulación en seco :

Ya listo el granulado a la humedad mencionada se pasa por un tamiz no. 12 recibiendo en charolas de aluminio.

12- Mezclado final y lubricación :

El granulado seco se coloca en bolsa de polietileno y se le adiciona las sustancias faltantes en la formulación:

- Estearato de magnesio malla-50
- 50% de la cantidad total de almidón (lotes 3,5,7,8,9 y 10)

- 2/3 del peso total de avicol pH-1-2 (lotes 6,7, 11 al 16) 6,
todo el avicol para el lote 5.

Se mezcla el tiempo necesario para llevar el granulado al proceso de troqueado el cual se describe posteriormente en conjunto con el granulado de AS.

II) CAPA DE ACCION SOSTENIDA

- 1.- Pesado de los Excipientes y del principio activo por separado y en recipientes adecuados.

- 2.- Formación de la Matriz :

En un vaso metálico se mezclan en frío el ácido esteárico en polvo o en hojuelas con las etilcelulosas N-10 y N-22, dependiendo del lote :

- Acido esteárico en todos los lotes,
- Etil celulosa N-10: lotes 4,5,6, 11 al 16, y,
- Etil celulosa N-22: lotes 2,3, 5 al 15.

En baño maría, con ayuda de un 'lightnin' como sistemas de calentamiento y - agitación, se van fundiendo, mezclando e incorporando las siguientes sustancias en el orden mencionado y controlando la temperatura a 90-100°C :

- a) La mezcla de ácido esteárico y etil celulosas; en el caso del lote 1, se funde solamente el esteárico ya que la formulación no contiene celulosas
- b) Hasta que esté fundida la mezcla anterior y homogenizada, se adiciona la cera de carnuba.
- c) Enseguida agregar el sterotex (lote 10),
- d) El colorante en laca (lotes 8,9 y 10) se va adicionando poco a poco dejando mezclar e incorporarse durante 10-15 min.

En los lotes 12 al 16 se emplearon colorantes solubles los cuales se disuelven en 20 ml de agua, se calienta a 80-90°C y se adiciona a la matriz disminuyendo la velocidad de mezclado y/o la temperatura en caso de formación de espuma. Se deja mezclar durante 5-10 min.

3.- Imbibido de la droga en la matriz :

A temperatura de 90-100°C adicionar lentamente el alopurinol y dejar el mezclado durante 5-10 min.

4.- Adición del excipiente para darle consistencia a la matriz :

Agregar poco a poco el azúcar con 3% de almidón (lotes 4 al 7) o la lactosa (lotes 8,9,12 al 16) aumentando la velocidad de mezclado conforme sea necesario efectuando en forma directa el calentamiento (ya sin baño maría) para permitir que la masa continúe fluida para lo cual la temperatura puede subirse hasta -- 110-115°C. Dejar el mezclado por 10-15 min.

En cuanto a los lotes 1 al 4 que no contienen azúcar ni lactosa, se continúa el proceso al siguiente paso.

5.- Solidificación :

La masa o matriz homogénea y fluida se vacía en una charola de aluminio cubierta con papel de cera, ésto a espesor delgado para que al momento en que la capa sea semisólida hacer unos trozos con ayuda de una espátula para obtener -- cuadrillos y facilitar la solidificación y posteriormente el molido.

Dejar la charola a temperatura ambiente por un lapso de 18-24 horas.

6.- Disminución del tamaño de partícula, trituramiento o molido :

Ya sólida la matriz, se separan los cuadrillos formados quebrando la capa y juntándolos en una bolsa de polietileno para después pasarlos por el triturador 6 Comminuting.

Primero se pasan los trozos por una malla abierta (No. 5) para obtener gránulos y poder pasarlos por otra malla cerrada que equivale al tamiz no. 12-14 -- (Malla no. 2A). El proceso tarda 15-30 min. dependiendo del tamaño de lote.

7.- Granulación seca o tamizado :

Para poder troquelear los polvos del paso anterior, se pasan manualmente por un tamiz no. 12 recibiendo los en charola de aluminio.

8.- Mezclado final o lubricación :

A una bolsa de polietileno con el granulado se le adiciona el estearato de magnesio malla-30 (lotes 1 al 9 y 11 al 16) o el talco (lote 10) y se mezcla - lo suficiente.

Posteriormente se adiciona la goma guar malla-80 mezclando el tiempo necesario. Así, el granulado está listo para troquelarse.

PROCESO DE TROQUELADO

Para este paso se utilizó la tableteadora Manesty Drycota que se describe posteriormente.

Dependiendo del lote se ajusta la primera capa ya sea la de AI o la de AS. En los lotes 1 al 11, el granulado de AI se adiciona a la primera tolva (tolva izquierda, vista de frente) y con ello la capa inferior será la de AI por lo - que se ajusta ésta primeramente al peso de la formulación y después a una dureza tal que permita ser transferida por los transportadores a la segunda matriz hasta que dureza y peso de la primera capa estén ajustados, se adiciona el granulado de la capa de AS a la tolva derecha ajustándose primeramente el peso total (con ello el peso de esta capa, por diferencia) y enseguida la dureza total al punto tal que:

- No exista falta de dureza porque se provoca separación de capas o que -- las capas queden porosas (más notable en la de AI)
- No exista exceso de dureza que pueda dar problemas de friabilidad (liminación y descantillamiento) o el hecho de que la capa de AS se adhiera - al punzón superior y forme películas de ceras (rebaba).

Por lo anterior deben efectuarse las siguientes pruebas físicas al inicio, durante y al final del proceso de troquelado a una muestra representativa : peso promedio, friabilidad manual y mecánica y dureza.

En el caso de los lotes 12 al 16 en la tolva izquierda se agregó el granulado de AS y en la derecha el de AI, comentarios respecto a este cambio se men

cionan en las formulaciones de cada lote.

El tiempo empleado de troquelado con los ajustes respectivos fue de 1 hora con 20 minutos hasta 2 horas, dependiendo del lote.

EVALUACION DE LAS TABLETAS

1.a) Friabilidad Mecánica:

El aparato induce abrasión de las tabletas mientras está en rotación. Después de dejar 4 minutos 6 100 revoluciones las tabletas se pesan y se compara con el peso inicial antes de la prueba. La pérdida debida a la abrasión es la medida de friabilidad que se expresa en por ciento. Se considera valor satisfactorio cuando la friabilidad es menor de 0.8% (78). Si existe separación de capas la friabilidad no puede ser determinada.

1.b) Friabilidad Manual:

Es una determinación más drástica de tipo cualitativo que se efectúa colocando una determinada cantidad de tabletas (generalmente 20) en un recipiente cerrado (se utilizó el disco del friabilímetro mecánico) al cual se le aplican una cierta cantidad de movimientos verticales y horizontales; después se observa en qué porcentaje de tabletas sucedió laminación, descantillamiento (llamado también despostillamiento) y separación de capas.

A criterio propio se estableció que por friabilidad manual, la laminación, descantillamiento y separación de capas no debía exceder del 10%, ésto es que de 20 tabletas colocadas, sólo dos podían ser las afectadas.

2.) Dureza :

Se utilizó el aparato Strong-Cobb que mide la fuerza requerida para romper una tableta a través del diámetro. Dicha fuerza es operada por una bomba de aire.

Dependiendo de las características de cada lote, la dureza se ajustó básicamente a los resultados de friabilidad. En los lotes 1 al 11 dado que primera

mente se ajustó la capa de AI, se buscaba una dureza mínima para ser transportada, ésta es de 1-2 SCU (Unidades Strong Cobb) y la total a la máxima posible, - la cual no subió de 14 SCU en dichos lotes.

Para los lotes 12 al 16 se ajustó primeramente la capa de AS por lo que la dureza llegó hasta 4-6 SCU y la total de 12-18 siendo 10 la mínima y 20 SCU el valor máximo. Con dicho rango de dureza se obtuvieron buenos resultados y con ello mejores tabletas.

3.) Peso Promedio :

Dado que las tabletas pesan más de 324 mg, la tolerancia en la variación de peso aceptada es de 5% arriba y abajo del peso promedio.

Durante el troquelado se pesaban 20 tabletas juntas y dicho peso promedio - no debía exceder de los límites de \pm 5%. Al final del troquelado se tomó una - muestra representativa de las tabletas totales y se pesaron individualmente las 20 tabletas en las cuales no más de 2 tabletas deben rebasar dicho límite de peso promedio (78).

III) DIAGRAMA DE FLUJO.

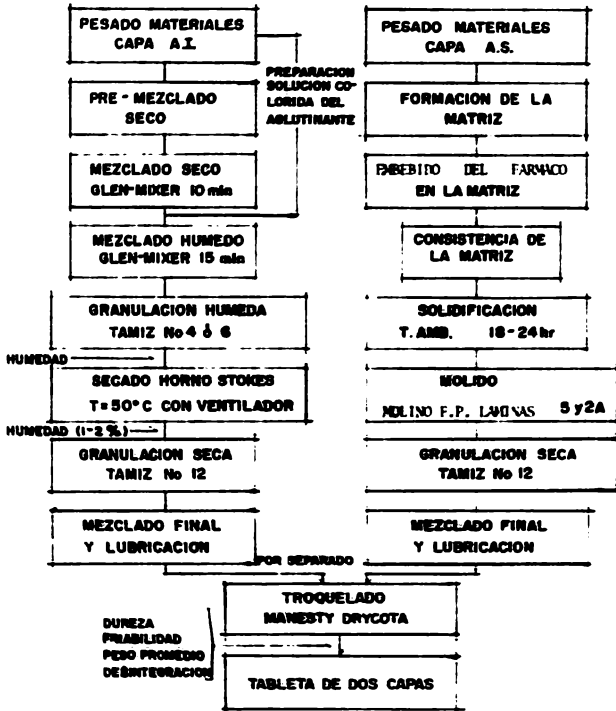
Se muestra posteriormente en el Esquema No. 2

IV) EQUIPO UTILIZADO

Para todo proceso en la selección del equipo se toman las siguientes consideraciones, siendo las dos primeras las más importantes:

- a) Naturaleza del material,
- b) Naturaleza de los procesos,
- c) Capacidad (tamaño de lote),
- d) Costo,
- e) Facilidad de operación, manejo, transportación y limpieza.
- f) Eficiencia en el proceso involucrado.

DIAGRAMA DE FLUJO



ESQUEMA No. 2

A continuación se describirán algunos de los aparatos y máquinas empleados durante todo el proceso de manufactura. No se menciona equipo auxiliar como lo son: balanzas y los aparatos de determinaciones físicas que ya se describieron, friabilómetro, Strong Cobb Tester y el Cenco Moisture Balance.

1.- GLEN MIXER.

Proceso : Mezclado en seco y en húmedo para la capa de AI.

Equipo con capacidad de 5 kg., práctico y de fácil limpieza.

Consiste en un eje que gira céntricamente al cual está unida a uno de sus extremos una paleta que gira excéntricamente alrededor de una olla estática. -- Así, en cada revolución hay un doble mezclado. La agitación es tipo planetario, de velocidad variable, utilizándose solamente la no. 1.

En la fig. 9 se proyecta el Glen Mixer utilizado y en la fig. 10 la paleta del mismo.

2.- TAMIZ No. 4, 6 y 12

Proceso : Granulación Húmeda, tamiz 4 y 6 para la capa de AI y granulación seca el tamiz no. 12 para ambas capas : AI y AS.

Dado el tamaño de lote se prefirió utilizar tamiz y manualmente granular.

3.- LIGHTNIN', REOSTATO, PARRILLA Y VASOS METÁLICOS :

Procesos : Formación de la matriz, embebido del fármaco en la matriz y adición del excipiente (consistencia de la matriz).

Para los procesos anteriores se utilizaron básicamente cuatro elementos:

- a) Contenedores: Cilindro o vaso de acero inoxidable de fondo plano, uno para contener agua y funcionar como baño maría y el otro, adentro del anterior para contener las sustancias empleadas.
- b) Parrilla eléctrica como sistema de calentamiento.
- c) Reóstato: Para regular la velocidad del mezclado.
- d) Lightnin': La propela contiene un eje central y un aspa terminal que provoca la agitación vertical hacia el fondo o agitación axial.

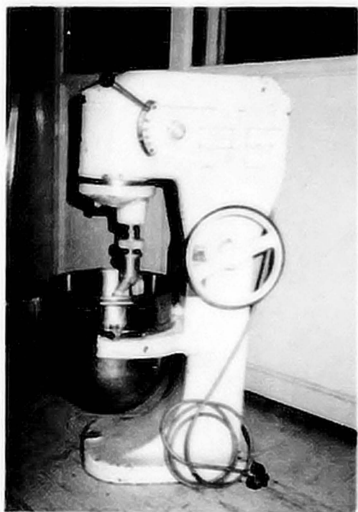


FIG. No. 9 : GLEN MIXER.

(64)

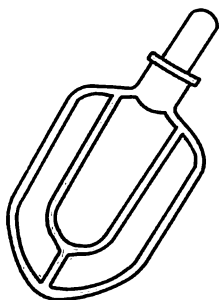


FIG. No. 10:

PALETA UTILIZADA EN EL GLEN MIXER.

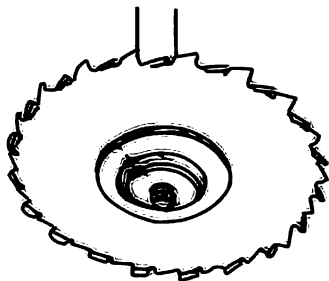


FIG. No. 11:

ASPA DE LA PROPELA UTILIZADA EN EL LIGHTNIN PARA LA FORMACION DE LA MATRIZ DE LA CAPA DE A.S.

El aspa utilizada provoca turbulencia lo que es útil para cuando se adiciona el excipiente a la matriz y se desea ésta siga fluida. En la figura no. 11 está un dibujo del aspa utilizada en el Lightnin'

En la fig. no. 12 se encuentran el contenedor, parrilla, reóstato y ... Lightnin' empleados.

4.- HORNO STOKES PARTLOW

Proceso : Secado al granulado de AI.

El Horno Stokes Partlow es un secador de lecho estático que utiliza electricidad como energía desecante y posee sistema de ventilación.

Las condiciones empleadas en los lotes fueron : 50°C con ventilador.

Posteriormente se muestra en la fig. no. 13 un diseño general de horno de lecho estático de charolas y las partes del mismo.

5.- MOLINO DE CUCHILLAS FITZPATRICK (F.P.) o CHINUTING.

Proceso : Molido, triturado, pulverizado o reducción del tamaño de partícula de la capa de AS.

El molino consta de tres partes como se indica en la fig. no. 14 :

- a) Tolva de alimentación,
- b) Sistema Rotor-Estator (trituramiento),
- c) Canal de descarga.

El Molino P.F. empleado actúa por impacto y posee como sistema de molido - cuchillos o martillos con una parte roma y otra con filo, se muestra en la figura no. 15 que es el " Modelo D de la marca Fitzpatrick".

Las ventajas sobre otros tipos de molinos son:

- a) Fácil de instalar, transportar, operar y limpiar.
- b) La malla se cambia rápidamente.
- c) Se utiliza para casi todo tipo de droga.

Se emplearon las mallas 5 y la 2A, la última equivale al tamiz no. 12-14, por lo que el granulado de AS tiene el tamaño aproximado al de AI.

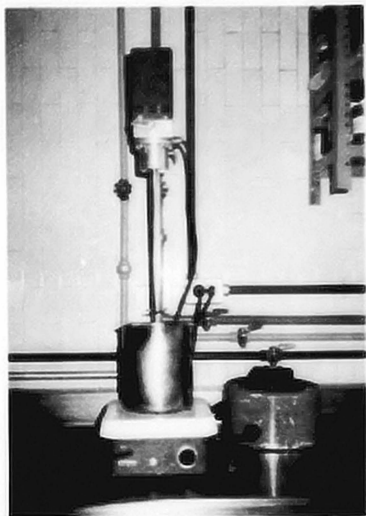


FIG. No. 12 : LIGHTNIN', CONTENEDOR, PARRILLA y REOSTATO.

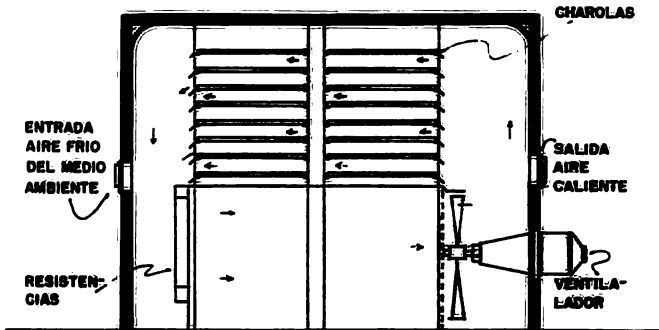


FIG. No.13:

SECADOR U HORNO TIPO LECHO ESTÁTICO DE CHAROLAS

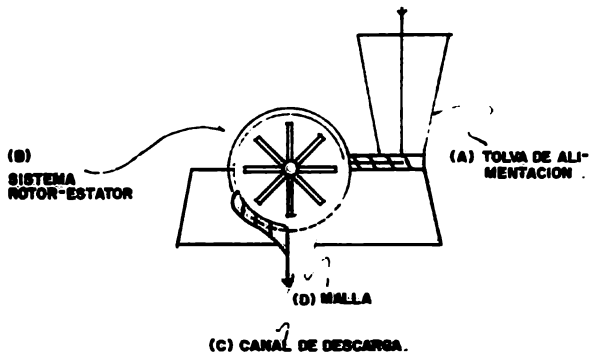


FIG. No. 14:

PARTES DE UN MOLINO DE MARTILLO (PROCESO DE REDUCCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA POR IMPACTO).

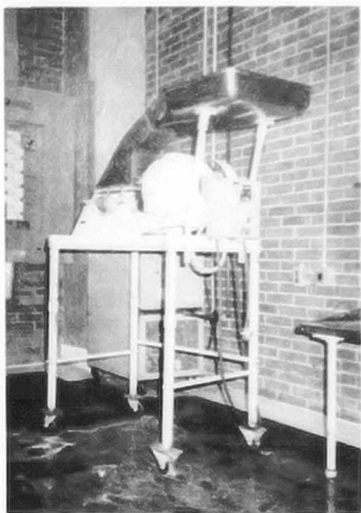


FIG. No. 15 : MOLINO FITZPATRICK MODELO 'D'

6.- TABLETEADORA MANESTY 900 DRYCOTA

Proceso : Troquelado.

Es una tableteadora rotativa de alta velocidad por lo que sus dos grandes - ventajas son: rapidez y producción económica.

Especificaciones :

- Máxima producción de tabletas por minuto : 900.
- Máximo diámetro por tableta : 5/8"
- Número de Estaciones : Dos.
- Número de punzones por estación : 16.
- Tipo de punzón empleado : 13/32".
- Sistema de Transferencia : 16 transportadores ó transfers.

Funciones :

Para producir tabletas con núcleos recubiertos o de dos capas.

Drycota representa dos troqueladoras unidas por un sistema de transferencia de forma tal que los núcleos pueden ser comprimidos y recubiertos o formarse tabletas de dos capas en un ciclo continuo.

La primera capa se comprime en forma usual ajustando peso y una dureza mínima; cuando la capa es expulsada del punzón es recogida por un transfer y llevada por un puente o disco con pequeñas perforaciones, el cual está conectado a una bomba de succión para evitar contaminación del granulado y/o mala apariencia. La bomba de succión posee cuatro salidas, una hacia la primera estación, otra hacia la segunda y dos hacia el disco de transferencia.

El transfer lleva la capa a la segunda estación en la cual recibe la segunda capa encima y se comprime para obtener la tableta final.

En el disco del transportador existen dos microswitchs los cuales inactivan a la máquina, el primero cuando algún transfer no tomó núcleo o capa correspondiente de la primera estación (detrás del disco) y el segundo cuando algún transfer no depositó la capa a la segunda estación (colocado adelante del disco

de transferencia).

Las perillas de control de la máquina son cinco: una de la velocidad general, dos de dureza (primera capa y la total), y dos de peso (primera capa y la del total). Para seguridad del operador el tablero de control posee tres encendidos: uno de perilla (lateral al tablero), otro de botón y el último por presión, éste sin contar el switch que lleva directamente a la fuente eléctrica.

Detalles de la troqueladora utilizada se muestran y explican en las figuras no. 16, 17 y 18.

V) SUSTANCIAS EMPLEADAS

VA) CAPA DE ACCION INMEDIATA

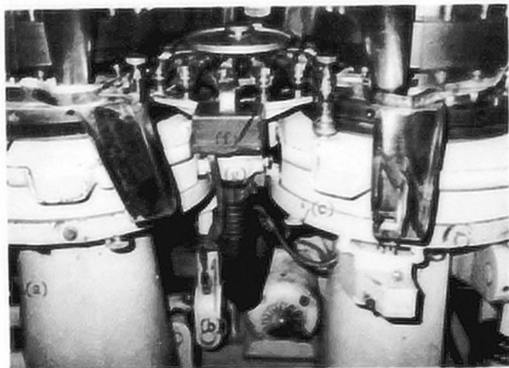
El alopurinol ya se describió ampliamente en el segundo capítulo.

- 1.- PEG-4000 : Actúa como aglomerante que se incorpora a la mezcla seca. Es débil y se utiliza alrededor del 5%.
- 2.- Acacia : Es la goma natural más utilizada como aglomerante para granulación húmeda. Se utiliza del 1-5%. Produce gránulos con buena aglutinación y no es higroscópica. Puede incorporarse en seco o en solución utilizando agua como agente de disolución y si es en seco, el agua es como agente granulador.
- 3.- Almidón : Funciona como excipiente, desintegrante y lubricante ya sea en seco o en lechada es buen aglomerante. Produce tabletas suaves y débiles. Puede combinarse con lactosa, avicel (celulosa microcristalina) o fosfato de calcio. Puede utilizarse del 5-10% en seco o en solución.
- 4.- Lactosa : Excipiente de bajo costo, soluble que proporciona tabletas duras.
- 5.- Estearato de magnesio : lubricante insoluble en agua que se utiliza en un rango de 0.25-1%. Se adiciona antes de troquelar, en la mezcla final.



FIG. No. 16 : TABLEADORA MANESTY 900 DRYCOTA.

- (a) Primera tolva de alimentación o tolva izquierda para la primera capa, la de mayor peso.
- (b) Tolva derecha, para la segunda capa, la de menor peso.
- (c) Tablero de control.
- (d) Perilla de ajuste al peso de la primera capa.
- (e) Perilla de ajuste al peso total de la tableta.



(d)

FIG. No.17: VISTA ANTERIOR DE LA TABLETEADORA MANESTY 900 DRYCOTA.

- (a) Perilla de ajuste al peso de la primera capa.
- (b) Perilla de ajuste a la dureza de la primera capa.
- (c) Perilla de ajuste al peso total de la tableta.
- (d) Perilla de ajuste a la dureza total de la tableta.
- (e) Disco de transferencia.
- (f) Microswitch anterior al disco de transferencia.
- (g) Canal de aspiración hacia la parte anterior del disco.

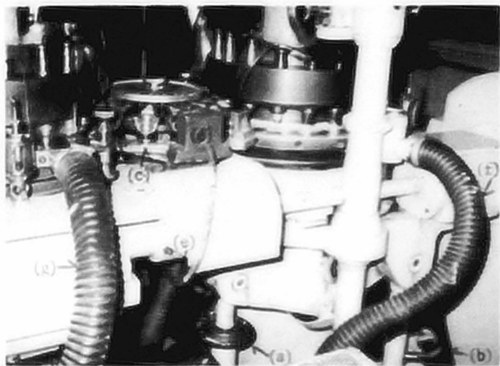


FIG. No.18: VISTA POSTERIOR DE LA TABLETEADORA MANESTY 900 DRYCOTA.

- (a) Perilla de ajuste a la dureza de la primera capa.
- (b) Perilla de control de la velocidad de troquelado.
- (c) Transfers.
- (d) Microswitch posterior.
- (e) Canal de aspiración hacia la parte posterior al disco de transferencia.
- (f) Canal de aspiración hacia la primera estación.
- (g) Canal de aspiración hacia la segunda estación.

- 6.- Avicel pH-102 : Actúa como diluyente, aglomerante, desintegrante, deslizante y antiadherente.

Como diluyente produce tabletas duras a bajas presiones, reduce la friabilidad de gránulos y se utiliza del 5-20% de preferencia la mitad en la masa húmeda y la otra mitad a la granulación seca.

Como aglomerante acelera el secado y utilizado en la postgranulación da las mismas ventajas que en la compresión directa. Es aglomerante fuerte. Como desintegrante se utiliza del 5-15% al igual que como deslizante en la mezcla final. Como antiadherente se emplea del 5-20% en la mezcla seca antes de la compresión.

VB) CAPA DE ACCION SOSTENIDA

- 1.- Cera de carnuba: Lípido indigerible e insoluble en agua pero soluble en grasas. Forma parte de la matriz.
- 2.- Acido esteárico: Sustancia digerible y dispersable en agua. En la matriz.
- 3.- Etil Celulosas N-10 y N-22: Resinas insolubles en agua pero de solubilidad específica para dar liberación programada. Generalmente se utilizan en cantidad menor al 2%.
- 4.- Goma guar: Goma natural que se utiliza como aglomerante en la mezcla final del 1-5%. También interviene en la liberación programada del principio activo.
- 5.- Azúcar con 3% de almidón: Utilizado como excipiente y con las propiedades del almidón.
- 6.- Talco : Lubricante que se adiciona a la mezcla final del 5-10%.
- 7.- Sterotex en polvo: Aceite vegetal hidrogenado que forma parte de la matriz. Se utiliza del 5-10% mas no se considera necesario. Es material digerible y soluble en grasas.
- 8.- Estearato de magnesio : Igual que para la capa de Al : lubricante.

9.- Lactosa: Igual que para A1 : Excipiente que da consistencia a la matriz.

VI) FORMULACION

Ya seleccionado el proceso de embebido del fármaco en una matriz y el equipo involucrado para formar la capa de AS, se prosiguió a determinar los materiales que formaban dicha matriz para lo cual se encontró en la bibliografía y en las propias experiencias del laboratorio donde se efectuó la tesis, que para elaborar tabletas de dos capas, los materiales más comúnmente utilizados son: cera de carnauba, ácido esteárico, goma guar y etil celulosa. Siendo los tres primeros los más típicos, en la formulación del primer lote se incluyen a un porcentaje promedio de varios estudios de investigación y aplicación (104) variando las cantidades según los resultados obtenidos de cada lote en la prueba de conservación de la forma de la matriz sólida de A.S.

Aunque el punto básico es desarrollar la capa de AS, también es importante diseñar la de A1 que forma parte de la tableta y que en sí implica la elaboración de una tableta normal y de esto existe mayor información, materiales y experiencias de aplicación.

Para la capa de A1 se seleccionaron como materiales base la lactosa USP y el estearato de magnesio malla-30 como excipiente y lubricante respectivamente escogiéndose también la acacia a partir del segundo lote dado que el PEG-4000, no dió buenos resultados como aglutinante además de ser impráctica su aplicación.

En cuanto al peso por tableta, se utilizaron punzones de 15/32" para un peso total de 410-470 mg (dependiendo del lote). Como la capa de A1 tiene mayor peso que la de AS, en los lotes 1 al 11 el granulado de A1 se adicionó a la tolva izquierda de la troqueladora para ser la primera capa y por lo tanto, la capa del primer ajuste a una presión y peso específicos ya que como se mencionó anteriormente en el equipo, en dicha máquina la capa de mayor peso se --

9.- Lactosa: Igual que para A1 : Excipiente que da consistencia a la matriz.

VI) FORMULACION

Ya seleccionado el proceso de embebido del fármaco en una matriz y el equipo involucrado para formar la capa de AS, se prosiguió a determinar los materiales que formaban dicha matriz para lo cual se encontró en la bibliografía y en las propias experiencias del laboratorio donde se efectuó la tesis, que para elaborar tabletas de dos capas, los materiales más comúnmente utilizados son: cera de carnauba, ácido esteárico, goma guar y etil celulosa. Siendo los tres primeros los más típicos, en la formulación del primer lote se incluyeron a un porcentaje promedio de varios estudios de investigación y aplicación (104) variando las cantidades según los resultados obtenidos de cada lote en la prueba de conservación de la forma de la matriz sólida de A.S.

Aunque el punto básico es desarrollar la capa de AS, también es importante diseñar la de A1 que forma parte de la tableta y que en sí implica la elaboración de una tableta normal y de ésta existe mayor información, materiales y experiencias de aplicación.

Para la capa de A1 se seleccionaron como materiales base la lactosa USP y el estearato de magnesio malla-30 como excipiente y lubricante respectivamente escogiéndose también la acacia a partir del segundo lote dado que el PEG-4000, no dió buenos resultados como aglutinante además de ser impráctica su aplicación.

En cuanto al peso por tableta, se utilizaron punzones de 15/32" para un peso total de 410-470 mg (dependiendo del lote). Como la capa de A1 tiene mayor peso que la de AS, en los lotes 1 al 11 el granulado de A1 se adicionó a la tolva izquierda de la troqueladora para ser la primera capa y por lo tanto, la capa del primer ajuste a una presión y peso específicos ya que como se mencionó anteriormente en el equipo, en dicha máquina la capa de mayor peso se --

agrega a la primera tolva.

Las formulaciones de todos los lotes se describen en las dos tablas posteriores a esta sección junto con los resultados de pruebas físicas durante el proceso.

Respecto a la capa de AI se efectuaron varios cambios en la formulación, básicamente para permitir una buena aglutinación y el que las tabletas tengan menor friabilidad.

Para la aglutinación, se observaron mejores resultados (principalmente al troquelar y efectuar la prueba de friabilidad) utilizando toda la acacia en solución (lotes 8 al 16) en lugar de emplearla 50% en seco antes de aglutinar y 50% en solución (lotes 2 al 7).

El almidón se probó para dos fines, como co-aglutinante y como desintegrante empleándose 50% en seco antes de aglutinar y 50% en la mezcla final (lotes 3,5,6,8,9 y 10). Dado que la acacia sola dió buena aglutinación y como la capa de AI se desintegra bien por sí misma porque en algunos lotes comienza la desintegración inmediatamente al contacto con el jugo gástrico y en la mayoría a los 10 minutos ya se ha desintegrado más del 50% de la capa, entonces se excluye el empleo del almidón.

Durante el troquelado de los lotes 2,3 y 4 se observaron tres problemas:

- 1.- Separación de capas por lo que era necesario incrementar la dureza total.
- 2.- Alta friabilidad de la capa de AI por lo que debía disminuirse la dureza, para evitar el descantillamiento y laminación.
- 3.- Polvos finos en las tabletas.

Por lo anterior se optó por utilizar Avicel pH-102 en un 15% de la formulación para que:

- Un 5% adicionado antes de aglutinar actúe como diluyente para disminuir la fuerza de compresión y con ello la friabilidad, y, como aglomerante
- El 10% restante adicionarlo a la mezcla final para que ayude a dismi---

nufr la friabilidad, además de que es buen deslizante, antiadherente, lubricante y desintegrante.

El avicel se incluye en la formulación final porque funcionó para los fines anteriores que se buscaban.

Respecto a la capa de AS, en todos los lotes al igual que en la capa de Al, el granulado tuvo buen flujo en la tolva de alimentación lo que implica que el estearato permite buena lubricación a una formulación con ceras. Se observó en el lote 10 en el cual se empleó talco, que éste formó grumos en la matriz de la troqueladora y no proporcionó buena lubricación por lo que en la formulación final se escogió el empleo del estearato de magnesio.

Para la formación de la matriz en los lotes se fueron variando la cera de carnauba (5-9.76%), ácido esteárico (15-18.22%), etil celulosa N-10(0.5-2.43%) y la etil celulosa N-22 (0.5-1.21%) ya sea una o varias sustancias a la vez. Para el lote 10 se probó sterotex pero no dió buena desintegración por lo cual se excluyó de la formulación.

Se observó que la etil celulosa N-10 proporcionó mejor desintegración que la N-22 (lotes 4,5,6 y 11) por lo que la cantidad de la primera se formula al doble de la segunda, esto es: 5 mg/ tab. la N-22 y 10 mg/tab. la N-10.

Los colorantes solubles en agua se incorporan más fácil y rápidamente a la matriz que las lacs por lo que se prefiere el empleo de los primeros en la formulación final.

Como la desintegración no llegaba al tiempo buscado y dado que la dureza de la capa de AS era muy baja, en algunas ocasiones menor que 1 SCU y como esto influye en la compactación del granulado y en la desintegración, se determinó cambiar el granulado de AS a la primera tolva, esto es a la izquierda por lo cual en esta capa se ajusta el primer peso y primera dureza la que siendo de 1-2 SCU (lotes 1 al 11) se incremento a 4-5 SCU; dicha prueba se efectuó en el lote 11 por lo que a partir del lote 12 la capa de AS se adicionó a la tol-

va izquierda y se formuló en base al lote 11 incrementándose el peso de la capa de AS con la adición de lactosa USP, la cual le dió mayor consistencia a la matriz.

Así con el cambio anterior y ajustando el peso total de la tableta a 415 mg., el lote 12 pasó la prueba de desintegración de 8 horas pero como en el análisis químico se encontró en los residuos de 4.8 a 5 mg de alopurinol por núcleo, se diseñaron nuevos lotes (13 al 15) disminuyendo la cera, el estearato y/o las celulosas en pequeñas cantidades comparadas al lote 12 para tratar de disminuir la compactación de la matriz y con ello que los residuos sean menores en alopurinol.

Ahora bien, los lotes 13 al 15 no pasaron la prueba de desintegración por lo que se seleccionó como FORMULACION FINAL O BASE LA DEL LOTE 12 repitiéndose tres veces para determinar reproducibilidad, ésto es los lotes 16A, B y C .

Los resultados de los análisis químicos de los lotes 12, 16 A,B y C se reportan en la siguiente sección. Cabe mencionar aquí que se efectuó una pequeña prueba en la que se siguió la formulación base del lote 12 empleando sólo 10 mg/tab de goma guar (lote 16-D) pero a pesar de obtener buenas tabletas, éstas no pasaron la prueba de desintegración, la cual llegó sólo a 6-7 horas de ahí que no se menciona este lote en la tabla respectiva de formulación.

La producción por lote en los últimos tres fue de 5,000 tabletas ya que los parámetros estaban establecidos lo que implica menos tiempo y gasto de materiales al ajuste de dureza y peso al troquelar.

En las tablas no. 2 y 3 están indicadas las formulaciones de los lotes 1 al 11 (tabla no. 2) y del 12 al 16C (tabla no. 3) con resultados de pruebas físicas y cantidades de producción por lote.

TABLA No. 2:

FORMULACION LOTES 1-11

CAPA A. I. EN LA TOLVA IZQUIERDA

PESO/TAB = 450 mg Y 470mg

MATERIAL CAPA AZ

- 1) ALPURNOL
- 2) SRE 4000
- 3) ESTEARATO DE MAGNESIO M80
- 4) LACTOSA USP
- 5) COLOR
- 6) GACACA EN POLVO
- 7) TALCO USP
- 8) GAVICEL pH-102
- 9) COLOR SOLUBLE
- AGUA TOTAL AL GRANULAR

	L-1 %	L-2 mg/tab	L-3	L-4	L-5	L-6	L-7	L-8	L-9 (470 mg/tab)	L-10	L-11
	22.22 - 100	22.22 - 100	22.22 - 100	22.22 - 100	22.22 - 100	22.22 - 100	22.22 - 100	22.22 - 100	21.278 - 100	22.22 - 100	22.22 - 100
	3.2 - 144										
	0.05 - 0.225	0.05 - 0.225	0.05 - 0.225	0.05 - 0.225	0.05 - 0.225	0.05 - 0.225	0.05 - 0.225	0.05 - 0.225	0.05 - 0.225	0.05 - 0.225	0.05 - 0.225
	49.082 - 207.374	49.082 - 207.374	49.082 - 207.374	49.082 - 207.374	49.082 - 207.374	49.082 - 207.374	49.082 - 207.374	49.082 - 207.374	49.082 - 207.374	49.082 - 207.374	49.082 - 207.374
	0.0008 - 0.0008	0.0008 - 0.0008	0.0008 - 0.0008	0.0008 - 0.0008	0.0008 - 0.0008	0.0008 - 0.0008	0.0008 - 0.0008	0.0008 - 0.0008	0.0008 - 0.0008	0.0008 - 0.0008	0.0008 - 0.0008
		3.0 - 18	7.0 - 35	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0
					7.0 - 35	7.0 - 35	7.0 - 35	7.0 - 35	6.0 - 27	6.0 - 27	6.0 - 27
					10.0 - 45	10.0 - 45	10.0 - 45	10.0 - 45			15.0 - 67.5
	AMARILLO 6 FDC	AMARILLO 6 FDC	AMARILLO 6 FDC	AZUL 1 FDC	AMARILLO 6 FDC	AMARILLO 6 FDC	AMARILLO 6 FDC		AMARILLO 6 FDC	AZUL 1 FDC	AMARILLO 6 FDC
	150	220	350	236	230	230	230	230	310	290	270

UNIDADES ANTES Y DESPUES DEL SECADO

	1%	1%	4.7 - 10	6.8 - 0.8	2.9 - 1.2	3.1 - 1.4	3.5 - 1.2	1.8 - 1.8	5.5 - 0.9	7.2 - 0.8	2.8 - 1.8	10.2 - 1.9
--	----	----	----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------

MATERIAL CAPA AB

- 1) ALPURNOL
- 2) CERA CARNAUBA
- 3) ACIDO ESTEARICO
- 4) CERA CERIN M80
- 5) ESTEARATO DE MAGNESIO M80
- 6) ETIL CELULOSA H-22
- 7) ETIL CELULOSA H-10
- 8) GAVICEL / 3 % ALUMINO
- 9) COLOR
- TIPO COLOR EN LACA
- 10) LACTOSA USP
- 11) TALCO
- 12) STERITEX EN POLVO

	444 - 20.0	444 - 20.0	444 - 20.0	444 - 20.0	444 - 20.0	444 - 20.0	444 - 20.0	444 - 20.0	444 - 20.0	444 - 20.0	444 - 20.0
	5.0 - 22.5	5.0 - 22.5	5.0 - 22.5	5.0 - 22.5	5.0 - 22.5	5.0 - 22.5	5.0 - 22.5	5.0 - 22.5	5.0 - 22.5	5.0 - 22.5	5.0 - 22.5
	15.0 - 67.5	15.0 - 67.5	15.0 - 67.5	15.0 - 67.5	15.0 - 67.5	15.0 - 67.5	15.0 - 67.5	15.0 - 67.5	15.0 - 67.5	15.0 - 67.5	15.0 - 67.5
	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0
	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0	2.0 - 9.0
		1.0 - 4.5	0.8 - 3.6		0.8 - 3.6	1.0 - 4.5	1.0 - 4.5	1.0 - 4.5	1.0 - 4.5	1.0 - 4.5	1.1 - 5.0
				1.0 - 4.5	1.0 - 4.5	0.8 - 3.6	0.8 - 3.6	0.8 - 3.6			2.22 - 10.0
				5.0 - 22.5	5.0 - 22.5	5.0 - 22.5	5.0 - 22.5	5.0 - 22.5			
									0.05 - 0.0225	0.02 - 0.09	0.02 - 0.135
									AMARILLO 6 FDC	ROJO 30 DC	AZUL No 2
									411 - 18.4995	2.52 - 11.06	1.44 - 6.336
											6.55 - 30.0

PESO EN mg CAPA AB

	128	132.8	130.35	155.0	157.25	157.35	159.5	170.0	TOTAL = 470 mg	180.0	160.0
	322	317.5	319.75	286.0	290.75	290.75	290.5	290.0		290.0	287.0

FRIABILIDAD MECANICA %

	0.58	1.13	0.58	0.91	0.64	0.68	0.5	2.0	1.6	2.2	0.66
--	------	------	------	------	------	------	-----	-----	-----	-----	------

FRIABILIDAD MANUAL (50 VECES)

	LAMINACION 10% DESCANT. 20%	LAMINACION 5% DESCANT. 20%	LAMINACION 10% DESCANT. 30% SER. CARB.	LAM. 20-30% DESCANT. 20-30%	NO HAY LAM. DESCANT. 5%	NO HAY LAM. DESCANT. 5%	NO HAY LAM. DESCANT. < 5%	LAMINACION 100% DESCANT. 100%	LAM 15-20% DESCANT. 10-20%	LAMINACION 20% DESCANT. 30%	LAMINACION 10% DESCANT. 10-15%
--	-----------------------------	----------------------------	--	-----------------------------	-------------------------	-------------------------	---------------------------	-------------------------------	----------------------------	-----------------------------	--------------------------------

SUREZA DCU

	5 - 8	5 - 8	5	5 - 8	5 - 10	7 - 10	7 - 11	2 - 3	4	5 - 8	5 - 14
--	-------	-------	---	-------	--------	--------	--------	-------	---	-------	--------

DESINTERERACION

	10 - 30 min	15 - 30 min	10 - 30 min	10 - 35 min	10 - 35 min	2 - 15 min	2 - 25 min	2 - 10 min	2 - 25 min	2 - 15 min	2 - 45 min
--	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

PRODUCION TABLETAS/LOTE

	10,000	10,000	10,000	10,000	8,000	8,000	8,000	7,000	7,000	8,000	6,000
--	--------	--------	--------	--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

TABLA No.3: FORMULACION LOTES 12-16C

CAPA A.S. EN LA TOLVA IZQUIERDA

PESO POR TAB = 415 mg y 410 mg

MATERIAL CAPA A I

	L - 12 % mg/tab	L - 13	L - 14	L - 15	L - 16A	L - 16B	L - 16C	L-16 A,B y C cantidad por lote de 5,000 tab.
1) ALOPURINOL	240963 - 1000	240963 - 100.0	240963 - 100.0	240963 - 100.0	243902 - 100.0	243902 - 100.0	243902 - 100.0	500.0 g
2) ACACIA	31828 - 13.0	2.6506 - 11.0	2.6506 - 11.0	2.6506 - 11.0	2.6829 - 11.0	2.6829 - 11.0	2.6829 - 11.0	55.0 g
3) AVICEL pH-102	12.0481 - 80.0	10.843 - 45.0	10.843 - 45.0	10.843 - 45.0	10.9756 - 45.0	10.9756 - 45.0	10.9756 - 45.0	225.0 g
4) ESTEARATO DE MAGNESIO M-30	0.0542 - 0.226	0.0489 - 0.2	0.0489 - 0.2	0.0489 - 0.2	0.0487 - 0.2	0.0487 - 0.2	0.0487 - 0.2	1.0 g
5) LACTOSA USP	0.4257 - 1.7667	2.1202 - 8.799	2.1202 - 8.799	2.1202 - 8.799	0.9264 - 3.7983	0.9264 - 3.7983	0.9264 - 3.7983	18.9918 g
6) AZUL No.1 FD & C	0.002 - 0.0083	0.00024 - 0.001	0.00024 - 0.001	0.00024 - 0.001	0.0004 - 0.00164	0.0004 - 0.00164	0.0004 - 0.00164	0.0082 g
AGUA TOTAL AL GRANULAR	200 ml	160 ml	200 ml	200 ml	160 ml	160 ml	160 ml	-
% HUMEDAD ANTES Y DESPUES DEL SECADO	4.6 - 1.4	6.6 - 1.4	7.2 - 1.5	7.8 - 1.3	7.0 - 1.8	7.6 - 2.0	7.4 - 1.8	-
MATERIAL CAPA A S								
1) ALOPURINOL	4.8192 - 20.0	4.8192 - 20.0	4.8192 - 20.0	4.8192 - 20.0	4.6780 - 20.0	4.6780 - 20.0	4.6780 - 20.0	100.0 g
2) CERA DE CARNAUBA	9.6388 - 40.0	8.4337 - 35.0	9.6388 - 40.0	8.4337 - 35.0	9.7650 - 40.0	9.7650 - 40.0	9.7650 - 40.0	200.0 g
3) ACIDO ESTEARICO	18.9874 - 70.0	18.6626 - 65.0	18.9874 - 70.0	18.6626 - 65.0	17.0731 - 70.0	17.0731 - 70.0	17.0731 - 70.0	350.0 g
4) GOMA GUAR MALLA-80	3.3734 - 14.0	2.4096 - 10.0	2.4096 - 10.0	2.4096 - 10.0	3.4146 - 14.0	3.4146 - 14.0	3.4146 - 14.0	70.0 g
5) ETIL CELULOSA N-10	2.4096 - 10.0	2.4096 - 10.0	1.4487 - 6.0	1.9277 - 8.0	2.4390 - 10.0	2.4390 - 10.0	2.4390 - 10.0	50.0 g
6) ETIL CELULOSA N-82	1.2048 - 5.0	1.2048 - 5.0	0.4819 - 2.0	0.7228 - 3.0	1.2196 - 5.0	1.2196 - 5.0	1.2196 - 5.0	26.0 g
7) LACTOSA USP	19.7390 - 81.917	23.1125 - 95.917	22.3795 - 92.8785	24.0563 - 99.634	19.97 - 81.877	19.97 - 81.877	19.97 - 81.877	409.365 g
8) ESTEARATO DE MAGNESIO M-30	2.1686 - 9.0	2.1686 - 9.0	2.1686 - 9.0	2.1686 - 9.0	2.1961 - 9.0	2.1961 - 9.0	2.1961 - 9.0	46.0 g
9) COLOR	0.02 - 0.083	0.02 - 0.083	0.03 - 0.1248	0.04 - 0.166	0.03 - 0.123	0.03 - 0.123	0.03 - 0.123	0.616 g
TIPO DE COLORANTE	AZUL No1 LACA	AZUL No1 FD & C	AZUL No1 FD & C	AZUL No1 FD & C	AZUL No1 FD & C	AZUL No1 FD & C	AZUL No1 FD & C	-
PESO EN mg CAPAS < A S	250 165	250 165	250 165	250 165	250 160	250 160	250 160	
FRIABILIDAD MECANICA %	0.182	0.319	0.302	0.470	0.202	0.188	0.246	
FRIABILIDAD MANUAL (20 VECES)	BUENA (NO HAY LAM. NI DESC)	BUENA	BUENA	DESC. 10% LAM. 5%	BUENA	BUENA	BUENA	
DUREZA SCU	11 - 20	11 - 19	11 - 17	10 - 16	12 - 18	11 - 19	13 - 18	
DESINTEGRACION < A S	10-20 min 8 hr NUCLEOS CON FORMA	9-15 min < 5hr	3-15 min < 5hr	2-15 min < 6hr	10-20 min 8hr NUCLEOS CON FORMA	8-20 min 8hr NUCLEOS CON FORMA	5-20 min 8hr NUCLEOS CON FORMA	

NOTAS:

PARA LOS DOS ESQUEMAS
L1-11 Y L12-16C

- 1) LA PRODUCCION DE TABLETAS DE LOS LOTES 12 AL 15 FUE DE 7,000.
- 2) LA SUMA DEL PORCIENTO DE LOS MATERIALES DE CADA LOTE NO DA 100% DADO QUE ALGUNOS TIENEN MAS DE TRES DECIMALES.
- 3) FRIABILIDAD MECANICA Y MANUAL (%) SON UN PROMEDIO DE DOS PRUEBAS DE UNA MUESTRA DE LA PRODUCCION TOTAL.
- 4) DUREZA ES UN RANGO SOBRE 20 TABLETAS DE LA PRODUCCION TOTAL.
- 5) EN LA FRIABILIDAD, DESC= DESCANCANTILLAMIENTO, LAM= LAMINACION, SEP= SEPARACION CAPAS

VII) PRUEBA DE CONSERVACION DE LA FORMA DE LA MATRIZ SOLIDA DE A.S.

Esta prueba no es Oficial, habiéndose desarrollado para formas de liberación sostenida en la Compañía Medicinal " La Campana "; según este método, los núcleos de liberación sostenida deben conservar su forma geométrica definida durante 8 horas, de lo contrario, si uno de los núcleos se fragmenta durante la prueba, se desecha el lote respectivo, tomándose el criterio de que toda partícula o fragmento desprendido de los núcleos al contacto con los jugos gástrico e intestinales, se considera desintegrada o desagregada, para que las tabletas pasen la prueba de desintegración requerida de 8 horas.

Por lo anterior, la prueba no puede llamarse de desintegración, como la oficial de la USP ni tampoco de disolución (aunque se utilice un aparato de disolución), en términos más apropiados es una prueba de desintegración (diferente a la de la USP) en la que se determina la conservación de la forma de la matriz sólida de liberación sostenida.

Este método se utiliza por razones del diseño de la forma farmacéutica y no se pretende, en ningún momento, asegurar la efectividad del producto, ya que para ésto se requieren pruebas de disolución 'In Vitro' y, posteriormente, biodisponibilidad, seguidas de estudios clínicos, así, hasta entonces con estos datos se pueden establecer límites ' In Vitro ' (102,109,150). Lo anterior se recalca porque se han reportado casos en los que algunos productos pasan la prueba de desintegración pero falla ' In Vivo ' (164).

Existen aproximadamente 185 tipos de aparatos de desintegración y disolución descritos por Wagner (153), Hersey (59) y Cooper (20), pero el utilizado en este estudio es el de frasco rotatorio, adaptándose a los lineamientos generales siguientes (111):

- 1.- Contenedor : Botellas o frascos cilíndricos de 60-70 ml. de capacidad.
- 2.- Sistema de Agitación Rotacional: Varía de 6-50 rpm. La usual es de 40 rpm
- 3.- Temperatura del Baño: Debe controlarse de 37± 0.5°C. La temperatura suele

ser el único parámetro in vivo que puede reproducirse in vitro (111).

- 4.- Medio de disolución: Se utilizan los jugos gástrico e intestinal solos o combinados para dar un diferente pH.

El aparato de disolución utilizado se muestra en la figura no. 19 que fue diseñado en el laboratorio donde se desarrolló esta tesis.

En la siguiente tabla se describen los medios de desintegración empleados los cuales se preparan partiendo de los jugos gástrico e intestinal simulados indicados en la USP XIX (150) sin el uso de enzimas y con un ajuste de pH de ± 0.1 :

MEDIOS DE DESINTEGRACION

pH del fluido	ml jugo gástrico simulado	ml jugo intestinal simulado
1.2	1000	0
2.5	460	540
4.5	390	610
7.0	175	825
7.5	0	1000

TABLA No. (4) : MEDIOS DE DESINTEGRACION.

PROCEDIMIENTO:

El procedimiento que se describirá a continuación es el que se menciona en el National Formulary XIV (102) y en el Parrot (109):

- 1).- Se llena el tanque del desintegrador con agua deionizada ajustando la temperatura a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y la velocidad de rotación a 40 ± 2 rpm.
- 2).- Colocar 10 tabletas en cinco frascos. Adicionar 60 ml del medio de desintegración (pH 1.2) previamente calentado a 37°C . Tapar los frascos y desintegrar durante una hora.

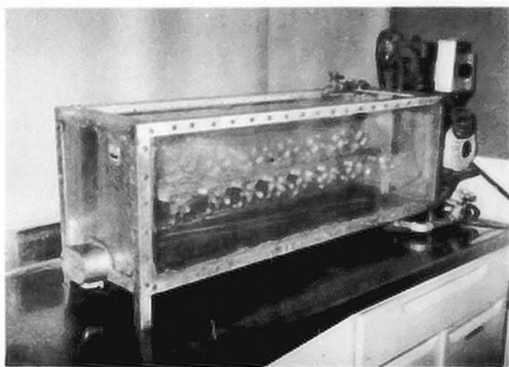


FIG. No. 19 : APARATO DE DISOLUCION.

- 3).- Detener el rotor y mover los frascos. Decantar el medio de desintegración pH 1.2 pasándolo por malla y enjugando los núcleos de un frasco con 25 a 30 ml de agua destilada guardando los residuos para el ensayo químico. Los núcleos de los otros cuatro frascos se retornan a los mismos adici--nándoles 60 ml del medio desintegrante- pH 2.5 (37°C).
 - 4).- Parar el equipo a la 2a. hora y decantar el fluido. lavar con agua como se describió en el tercer paso para retener una muestra de residuos para ensayo y al resto adicionar a cada frasco 60 ml del medio desintegrante - pH 4.5 (37°C) continuando con la desintegración.
 - 5).- A las 3.5 horas totales detener el equipo, tomar una muestra de residuos para ensayo y a los demás frascos adicionar 60 ml del medio desintegrante - pH 7.0 (37°C).
 - 6).- A las 5 horas totales de desintegración, detener el rotor, recolectar una muestra y al frasco restante adicionarle 60 ml del medio desintegrante -- pH 7.5. Dejar desintegrar hasta la 8ava. hora.
 - 7).- Detener el equipo de rotación al tiempo indicado. Decantar y lavar con agua destilada.
 - 8).- Todos los residuos obtenidos se colocan en un contenedor de vidrio adecuado y se dejan secando en una estufa durante 24 horas a 37°C.
- El procedimiento de desintegración puede resumirse en la siguiente tabla:

TABLA No. 5: CARTA DE CAMBIOS DE MEDIOS DE DESINTEGRACION

Hora :	0-1a.	1-2a.	2-3.5	3.5-5	5-8
pH	1.2	2.5	4.5	7	7.5

NOTA:

Como el criterio empleado es el analizar los residuos o núcleos de la capa de AS de las tabletas, siempre y cuando continúen siendo núcleos y no fragmentos, entonces no es tan crítico el emplear malla no. 40 como lo indican la NF XIV y el Parrot (102.109).

VIII) ANALISIS QUIMICO

Como se mencionó anteriormente, el ensayo químico se efectúa solo a los lotes que pasan la prueba de desintegración, éstos son: 12, 16A, B y C.

La técnica de análisis de tabletas con alopurinol descrita a continuación es homóloga a la mencionada en la USP XIX pág. 18 (150), basada en el método de espectroscopía de absorción, la cual es sin duda, una de las pocas técnicas en la química analítica con cuatro grandes ventajas: rapidez, sencillez, seguridad y sensibilidad (5,22).

TECNICA DE ANALISIS DEL ALOPURINOL

- 1).- Pulverizar los núcleos (10) o residuos de la prueba de desintegración, secados previamente en estufa a 37°C durante 24 horas.
- 2).- Adicionar los polvos a un matraz volumétrico de 50 ml.
- 3).- Adicionar 20 ml de solución de NaOH (1:250) y agitar durante 5 minutos; - diluir y aforar a 50 ml con agua; mezclar.
- 4).- Filtrar a un matraz seco eliminando los primeros 10 ml del filtrado.
- 5).- Pipetear 1 ml de la solución a un matraz volumétrico de 100 ml aforando - al volumen con HCl (1:100); mezclar.
- 6).- Disolver cerca de 50 mg de alopurinol USP Referencia Standard en 10 ml de solución de NaOH (1:250) en un matraz volumétrico de 50 ml; calentar si es necesario y enfriar.
- 7).- Adicionar agua al volumen; mezclar.
- 8).- Diluir cuantitativamente 1 ml llevándolo a 100 ml.

- 9).- Determinar la absorbancia de ambas soluciones en celda de 1 cm. a la longitud de onda de máxima absorción a 250 nm usando HCl (1:100) diluido como blanco.
- 10).- Calcular la cantidad en mg de $C_5H_4N_4O$ en la porción de los núcleos tomadas con la fórmula:

$$\text{mg./núcleo} = \frac{A_m}{A_s} (C_s) (F_d) \left(\frac{1}{X_n}\right)$$

donde :

A_m = Absorbancia de la solución de los núcleos con alopurinol o absorbancia de la muestra.

A_s = Absorbancia de la solución standard.

C_s = Concentración en mg/ml de alopurinol USP Referencia Standard en la solución standard.

F_d = Factor de dilución de la solución muestra.

X_n = Cantidad de núcleos pulverizados para el ensayo analítico.

FORMULA DESARROLLADA SEGUN LA TECNICA DE ANALISIS :

$$\text{mg/núcleo} = \left(\frac{A_m}{A_s}\right) \left(\frac{50 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \times \frac{1 \text{ ml}}{100 \text{ ml}}\right) \left(\frac{50 \text{ ml}}{10 \text{ n}} \times \frac{100 \text{ ml}}{1 \text{ ml}}\right)$$

FORMULA ABREVIADA:

$$\text{mg/núcleo} = \left(\frac{A_m}{A_s}\right) \left(\frac{\text{Cantidad en mg. del standard}}{\text{Cantidad de núcleos}}\right)$$

$$\boxed{\text{mg/núcleo} = \left(\frac{A_m}{A_s}\right) \left(\frac{50}{10}\right) = \left(\frac{A_m}{A_s}\right) (5)} \quad \dots\dots (1)$$

Para otros casos en los que se determinará la liberación por cambio de iugo (Tabla no. 8), ésto es a la 1a, 2a, 3.5. 5 y 8ava. hora de desintegración, los núcleos se diluyen a 100 ml en lugar de 50 ml (pasos 2 y 5 de la técnica de análisis) por lo cual el factor de dilución será :

$$F_d = \frac{100 \text{ ml}}{10 \text{ n}} \times \frac{100 \text{ ml}}{1 \text{ ml}}$$

Y la fórmula aplicada :

$$\text{mg/núcleo} = \left(\frac{Am}{As} \right) \left(\underbrace{\frac{50 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \times \frac{1 \text{ ml}}{100 \text{ ml}}}_{C_s} \right) \left(\underbrace{\frac{100 \text{ ml}}{10 \text{ n}} \times \frac{100 \text{ ml}}{1 \text{ ml}}}_{F_d} \right)$$

FORMULA ABREVIADA :

$$\boxed{\text{mg/núcleo} = \frac{Am}{As} \times \frac{100}{10} = \frac{Am}{As} \quad (10) \dots\dots\dots (11)}$$

En cada tabla se anotará la fórmula utilizada para la determinación de la cantidad de mg de alopurinol/núcleo.

Se anexan tres tablas en las que se describen los resultados a la octava hora de desintegración en cuanto al peso por núcleo (tabla no. 6) y al ensayo químico en conjunto de los mismos (tabla no. 7) mientras que en otra se anotan los resultados del ensayo químico efectuado a los núcleos obtenidos en cada cambio de jugo gástrico o intestinal en la prueba de desintegración (tabla no. 8). A continuación unos comentarios sobre todos los resultados de las tablas a manera de análisis.

IX) ANALISIS Y COMENTARIOS DE LOS RESULTADOS.

Observando los resultados de la tabla de los pesos por núcleo a la 8ava. hora de desintegración (tabla no. 6), se nota una gran variación en peso de los mismos ya que el Rango de Rangos de los pesos es de 42.6-96.3 mg, ésto es una amplitud de 53.7 mg.

No obstante lo anterior, el ensayo químico de los 10 núcleos residuales de cada lote en conjunto varfa solamente de 4.869-5.045 mg/núcleo, ésto es, una amplitud de 0.174 mg, dando un promedio de 4.962 mg/núcleo a la 8ava. hora

TABLA No. 6 : PESO DE LOS NÚCLEOS O RESTOS OBTENIDOS A LA RAYA, HORA DE DESINTEGRACION * In Vitro *

LOTE	12		16 A		16 B		16 C	
ENSAYO	1o.	2o.	1o.	2o.	1o.	2o.	1o.	2o.
mg./núcleo	62.8	59.0	72.6	61.6	64.5	46.8	91.2	81.2
	63.4	92.7	47.8	71.2	64.6	47.6	78.5	49.8
	60.5	95.0	52.3	52.7	42.6	52.6	80.6	52.3
	70.0	60.4	60.1	48.9	47.8	58.6	49.5	74.1
	96.3	63.8	61.2	53.6	72.8	56.5	72.5	90.8
	79.3	65.6	70.8	47.6	75.1	51.2	48.6	63.2
	59.5	54.5	55.5	45.2	49.2	49.2	52.7	64.3
	68.0	57.8	52.8	78.3	48.6	72.3	51.8	58.2
	60.0	54.2	51.6	95.2	54.7	46.3	53.4	56.1
	63.2	48.3	70.8	72.6	55.8	48.2	56.2	58.4
PESO PROMEDIO mg./núcleo.	68.3	65.13	59.55	62.69	57.57	52.93	63.5	64.84
RANGO DE PESO (mg)	59.5-96.3	48.3-95.0	47.8-72.6	45.2-95.2	42.6-75.1	46.3-72.3	48.6-91.2	49.8-90.8
PESO PROMEDIO GENERAL POR NÚCLEO = 61.81 mg.				RANGO DE RANGOS = 42.6 - 96.3 mg.				

TARLA No. 7 : RESULTADOS DEL ENSAYO QUÍMICO EFECTUADO A LOS NÚCLEOS - OBTENIDOS EN LA RAYA. HORA DE DESINTEGRACION "In Vitro"

LOTE	ENSAYO	PESO PROMEDIO POR NÚCLEO (mg).	As	Am	mg. de alopurinol por núcleo.
12	1o.	68.5	0.575	0.578	5.026
	2o.	65.15	0.575	0.572	4.973
16 A	1o.	59.55	0.578	0.571	4.959
	2o.	62.69	0.578	0.583	5.045
16 B	1o.	57.57	0.576	0.569	4.959
	2o.	52.93	0.576	0.561	4.869
16 C	1o.	63.5	0.574	0.572	4.982
	2o.	64.84	0.574	0.566	4.950
PROMEDIO : mg. alop./núcleo = 4.962					
RANGO : de mg. de alopurinol/ núcleo (residuales) = 4.869 - 5.045					
FORMULA UTILIZADA : $mg. alop./núcleo = \frac{Am}{As} (5)$					

TABLA NO. 8 : RESULTADOS DEL ANALISIS QUIMICO EFECTUADO A LOS NUCLEOS OBTENIDOS EN CADA CAMBIO DE RING GASTRICO O INTESTINAL EN LA PRUEBA DE DESINTEGRACION " In Vitro "

FLUIDO SIMULADO (pH)			0-1 hr., pH=1.2		1-2 hr., pH=2.5,		2-3.5 hr., pH=4.5,		3.5-5hr., pH=7,		5-8 hr., pH=7.5		
LOTE	ENSAYO	Xs	Xn	mg/núcleo	Xn	mg/núcleo	Xn	mg/núcleo	Xn	mg/núcleo	Xn	mg/núcleo	
12	1o.	0.576	0.950	16.445	0.799	13.871	0.673	11.684	0.547	9.496	0.572	4.965	
	2o.	0.576	0.965	16.718	0.812	14.097	0.666	11.562	0.541	9.392	0.568	4.930	
16 A	1o.	0.576	0.949	16.475	0.803	13.940	0.634	11.006	0.511	8.871	0.554	4.809	
	2o.	0.576	0.971	16.857	0.823	14.288	0.646	11.215	0.516	8.958	0.574	4.982	
16 B	1o.	0.573	0.954	16.649	0.807	14.083	0.631	11.012	0.487	8.499	0.575	5.017	
	2o.	0.573	0.958	16.719	0.812	14.171	0.636	11.099	0.479	8.359	0.562	4.904	
16 C	1o.	0.574	0.982	17.108	0.832	14.494	0.697	12.142	0.556	9.686	0.565	4.921	
	2o.	0.574	0.968	16.864	0.797	13.885	0.685	11.933	0.540	9.407	0.541	4.712	
PROMEDIO RESIDUAL (mg. alopurinol/núcleo)			16.735		14.103		11.456		9.083		4.905		
PROMEDIO LIBERADO (mg. alopurinol/núcleo)			5.265		5.897		8.544		10.917		15.095		
FORMULA UTILIZADA			$\text{mg. alop./núcleo} = \frac{X_n}{X_s} (10)$									$= \frac{X_n}{X_s} (5)$	

de desintegración (tabla no. 7).

Un análisis más detallado se encuentra en la tabla no. 8 la cual muestra que a la 1a. hora de la desintegración la cantidad promedio de alopurinol liberado es de 3.265 mg/núcleo, arriba de la teórica que es de 2.4 mg/hora (página 21); a la 2a. hora se liberaron 5.897 mg/núcleo, esto es que de la 1a. a la 2a. hora son 2.632 mg de alopurinol liberados por núcleo, también arriba del teórico; a las 3.5 horas se han liberado 8.544 mg/núcleo, lo que implica de la 2a. a 3.5 horas: 2.647 mg/núcleo en 1.5 hrs; a la 5a. hora se liberaron: 10.917 mg/núcleo, o sea de las 3.5 a la 5a. hora son 2.373 mg/núcleo en 1.5 horas; finalmente a la 8ava. hora se han liberado 15.095 mg/núcleo lo que en general da una liberación de 1.886 mg/núcleo por hora durante 8 horas de desintegración, siendo de la 5a. a la 8ava. hora la liberación de 4.178 mg/núcleo, esto es 1.392 mg/núcleo, por hora. Lo anterior puede resumirse en la tabla no. (9), partiendo solo de los resultados de la tabla no. 8:

TABLA No. 9: CANTIDAD PROMEDIO DE ALOPURINOL LIBERADO
(mg/núcleo)

	0-1 hr.	1-2 hr.	2-3.5 hr.	3.5-5 hr.	5-8 hr.
Lotes 12 al 16C:	3.265	2.632	2.647	2.373	4.178

Los resultados anteriores se añaden a la teoría que marca el Parrot (109), la cual dice que en una erosión la liberación de la droga es continua pero la cantidad liberada se disminuye mientras el área superficial va disminuyendo; también menciona que la solución a lo anterior es troquelando tabletas cilíndricas por lo que tendría que comprobarse en el proceso y sustancias empleadas.

Ahora bien, conjuntando los resultados de las tablas 7 y 8 se encuentra que el rango de los resultados del análisis químico de los núcleos residuales

varía de 4.17-5.043 mg de alopurinol/núcleo, ésto es, una amplitud de 0.331 mg. En cuanto que la cantidad promedio que queda de alopurinol por núcleo sería $(4.962 + 4.905)/2 = 4.933$ mg lo cual implica un 4.11% de alopurinol respecto al total por tableta que son 120 mg pero es un 24.66% respecto a la capa de AS que son 20 mg de alopurinol. Respecto a lo liberado sería en promedio general en la capa de AS $= 20 - 4.933 = 15.067$ mg/núcleo lo que da 1.883 mg liberados por núcleo por hora, durante 8 horas de desintegración 'In vitro', mientras -- que lo ideal sería de 2.4 mg por núcleo/hora; cabe notar de nuevo que a las -- dos primeras horas de desintegración la liberación fue mayor de la ideal (mayor área superficial de contacto).

X) CONCLUSIONES SOBRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.

Todo lo anterior nos da una pauta a seguir: un análisis en conjunto nos demuestra que las tabletas podrían pasar la desintegración y el análisis químico ya que en éste último la cantidad residual es de aproximadamente 5mg/núcleo la cual es cercana en todos los lotes (12, 16 A, B y C) pero teniendo en cuenta que un individuo sólo ingiere una tableta, ¿Qué sucede si en ésta el núcleo residual a la 8ava. hora de desintegración in vivo pesa cerca de los límites de los rangos in vitro, (42-97 mg, tabla no.6) o simplemente no se desintegra? Por lo anterior se deduce que al analizar una muestra de varias unidades (en este caso 10 núcleos) se incluyen los casos en los que en forma individual no pasan los límites del control químico, lo cual hace más fácil tomar una decisión para aprobar la prueba de desintegración y el análisis químico, siempre y cuando no se hayan establecido los límites adecuados tanto en peso por núcleo residual, en forma individual y no en promedio, como en el máximo de miligramos de principio activo por núcleo residual que deban aceptarse, por lo que tendría que hacerse el análisis químico por núcleo, lo que implica una serie de análisis más meticolosos y tardados pero que darían una base y una ma

por seguridad estableciéndose así, los límites tanto de peso por núcleo como de miligramos de principio activo por núcleo.

Se ve la necesidad de efectuar pruebas de disolución y biodisponibilidad, primeramente en animales, considerando que el alopurinol no se convierte 'In Vivo' a oxipurinol en especies menores (91) y que en la mayoría de los mamíferos el ácido úrico no es el producto terminal del metabolismo de las purinas (15,46,96); posteriormente, efectuar la prueba en humanos y determinar si la tableta desarrollada es biodisponible.

Para fines de este tema de tesis solamente se efectuó el análisis químico de la desintegración 'In Vitro' de toda la muestra de 10 núcleos, aún cuando algunos de ellos pesaron cerca de los extremos encontrados (42.6-96.3 mg) pero que en conjunto, todos los lotes analizados dieron un resultado común en cuanto a mg. de alopurinol/núcleo residual, ésto es de aproximadamente 5 mg/núcleo.

SEXTO CAPITULO

RESUMEN Y CONCLUSION FINAL

Surgió la idea de desarrollar un medicamento de AS para el tratamiento de una enfermedad crónica buscando ante todo, la comodidad de los pacientes al prolongar los intervalos de administración de dosis que ya es de por vida y mantener los niveles plasmáticos con un compuesto tal que reúna una serie de características fisicoquímicas y farmacocinéticas para poder ser formulado en una forma farmacéutica de AS. Después de un estudio bibliográfico, se escogieron la gota crónica y el alopurinol forjándose así la base de la tesis la cual se denominó: " DISEÑO Y DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO DE ACCION SOSTENTIDA EN BASE AL ALOPURINOL, PARA EL TRATAMIENTO DE GOTA CRONICA ".

El tema menciona dos vocablos importantes: Diseño y Desarrollo, el primero es porque en base a las características farmacocinéticas del alopurinol se elaboró (diseño) la formulación y dosis ideal por forma farmacéutica de AS y su régimen de dosificación, esto es, tabletas con 120 mg de alopurinol, una cada 36 horas (sólo al inicio del tratamiento 2 tab.) buscando mantener los niveles dentro de la DME (100-200mg) tras 8 horas de AS, y, partiendo de las propiedades fisicoquímicas se diseñó el proceso de manufactura, se eligieron los excipientes normales y los del recubrimiento y el equipo óptimo por emplear.

Todo el diseño en las bases farmacocinéticas y fisicoquímicas se aúnan a las clínicas del alopurinol y forman junto con las generalidades de AS la parte Teórica-Bibliográfica de la tesis de la cual en la práctica experimental surge la aplicación o DESARROLLO de todo el DISEÑO creado con el que se determina el proceso de manufactura del granulado de AI: Vía Húmeda y el de AS: Ebebido en una matriz, utilizando la primera capa materiales ampliamente conocidos: Estearato de magnesio, lactosa, avicel pH-102, acacia y para la capa de AS: Etil celulosas N-10 y N-22, ácido esteárico, goma guar y cera de carnauba.

Para determinar la dosis de mantenimiento de alopurinol por parámetros farmacocinéticos, se asumieron las siguientes cuestiones :

- 1) Que la dosis de carga o liberación inmediata se absorbe rápida y totalmente, siguiendo una cinética de primer orden, con una velocidad de absorción igual a k_a .
- 2) Que la velocidad a la cual el alopurinol, en la etapa de mantenimiento llega al torrente sanguíneo es igual a la velocidad con que se elimina, ésto es:

$$k_0 = k_e (Ac)_{EB} \quad \text{o} \quad \frac{dAc}{dt} = \frac{dAc}{dt}$$

(La velocidad de absorción es igual a la de eliminación y ésto depende directamente de la liberación de la tableta o núcleo: disolución).

- 3) Que el organismo maneja el alopurinol según el modelo abierto de un compartimiento (MAUC), o sea, comportándose como un todo homogéneo.

Dadas las oportunidades del área de trabajo donde se llevó a cabo el DESARROLLO PRACTICO de la tesis, ambos granulados se conjuntaron para formar tabletas de doble capa de 410-450 mg (dependiendo del lote) buscando una dureza total mínima de 10 SCU y friabilidad menor al 1% utilizando una troqueladora compleja: Manesty 900 Drycota.

Después de varios cambios tanto en la formulación como en el proceso de troquelado se encontró el lote óptimo que pasó la desintegración de 8 horas: El lote 12, el cual se repitió tres veces (16A, B y C) dando resultados comunes y aceptables en el análisis químico por espectroscopía de absorción: aproximadamente 5 mg de alopurinol por núcleo residual.

Partiendo de los resultados obtenidos y de los comentarios bibliográficos se llega a las siguientes conclusiones generales:

SEXTO CAPITULO

RESUMEN Y CONCLUSION FINAL

Surgió la idea de desarrollar un medicamento de AS para el tratamiento de una enfermedad crónica buscando ante todo, la comodidad de los pacientes al prolongar los intervalos de administración de dosis que ya es de por vida y mantener los niveles plasmáticos con un compuesto tal que reúna una serie de características fisicoquímicas y farmacocinéticas para poder ser formulado en una forma farmacéutica de AS. Después de un estudio bibliográfico, se escogieron la gota crónica y el alopurinol forjándose así la base de la tesis la cual se denominó: " DISEÑO Y DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO DE ACCION SOSTENIDA EN BASE AL ALOPURINOL, PARA EL TRATAMIENTO DE GOTA CRONICA ".

El tema menciona dos vocablos importantes: Diseño y Desarrollo, el primero es porque en base a las características farmacocinéticas del alopurinol se elaboró (diseño) la formulación y dosis ideal por forma farmacéutica de AS y su régimen de dosificación, ésto es, tabletas con 120 mg de alopurinol, una cada 36 horas (sólo al inicio del tratamiento 2 tab.) buscando mantener los niveles dentro de la DME (100-200mg) tras 8 horas de AS, y, partiendo de las propiedades fisicoquímicas se diseñó el proceso de manufactura, se eligieron los excipientes normales y los del recubrimiento y el equipo óptimo por emplear.

Todo el diseño en las bases farmacocinéticas y fisicoquímicas se aúnan a las clínicas del alopurinol y forman junto con las generalidades de AS la parte Teórica-Bibliográfica de la tesis de la cual en la práctica experimental surge la aplicación o DESARROLLO de todo el DISEÑO creado con el que se determina el proceso de manufactura del granulado de AI: Vía Húmeda y el de AS: Ebebido en una matriz, utilizando la primera capa materiales ampliamente conocidos: Estearato de magnesio, lactosa, avicel pH-102, acacia y para la capa de AS: Etil celulosas N-10 y N-22, ácido esteárico, goma guar y cera de carnaúba.

Para determinar la dosis de mantenimiento de alopurinol por parámetros farmacocinéticos, se asumieron las siguientes cuestiones :

- 1) Que la dosis de carga o liberación inmediata se absorbe rápida y totalmente, siguiendo una cinética de primer orden, con una velocidad de absorción igual a k_a .
- 2) Que la velocidad a la cual el alopurinol, en la etapa de mantenimiento llega al torrente sanguíneo es igual a la velocidad con que se elimina, ésto es:

$$k_0 = k_e (Ac)_{EE} \quad \text{o} \quad \frac{dAc}{dt} = \frac{dAc}{dt}$$

(La velocidad de absorción es igual a la de eliminación y ésto depende directamente de la liberación de la tableta o núcleo: disolución).

- 3) Que el organismo maneja el alopurinol según el modelo abierto de un compartimiento (MAUC), o sea, comportándose como un todo homogéneo.

Dadas las oportunidades del área de trabajo donde se llevó a cabo el DESARROLLO PRACTICO de la tesis, ambos granulados se conjuntaron para formar tabletas de doble capa de 410-450 mg (dependiendo del lote) buscando una dureza total mínima de 10 SCU y friabilidad menor al 1% utilizando una troqueladora compleja: Minesty 900 Drycota.

Después de varios cambios tanto en la formulación como en el proceso de troquelado se encontró el lote óptimo que pasó la desintegración de 8 horas: El lote 12, el cual se repitió tres veces (16A, B y C) dando resultados comunes y aceptables en el análisis químico por espectroscopía de absorción: aproximadamente 5 mg de alopurinol por núcleo residual.

Partiendo de los resultados obtenidos y de los comentarios bibliográficos se llega a las siguientes conclusiones generales:

- 1).- El utilizar sustancias naturales es un riesgo porque generalmente son de propiedades inestables, tal es el caso de la goma guar y de las celulosas ya que la primera varfa en calidad de lote a lote del proveedor por lo que es necesario efectuar pruebas previas al troquelado final. En cuanto a las celulosas, es común que se endurezcan con el almacenamiento provocando así variaciones en la disolución y liberación del alopurinol.
Concluyendo: Si se desea mejorar el proceso, es preferible utilizar otras sustancias ó considerar lo anterior. En el desarrollo no afectó la goma -- guar porque se utilizó de un mismo lote y detectar lo de las celulosas implica pruebas de estabilidad.
- 2).- Para homogenizar el grado de liberación del alopurinol evitando sea mayor a las primeras horas de la desintegración porque el área superficial vá -- disminuyendo, es conveniente probar el método diseñado pero obteniendo tabletas cilíndricas.
- 3).- Para resultados más fidedignos se plantea establecer límites de control en cuanto al peso/núcleo y la cantidad de alopurinol/núcleo residuales (8ava. hora de desintegración) efectuando análisis químicos individuales.
- 4).- Para mejorar la liberación se propone también cambiar de método del granulado de AS ya que el embebido requiere gran número de materiales auxilia-- res además de que en la matriz es difícil regular la erosión y también, el proceso es largo, por éso, se recomienda el recubrimiento por lecho flúido que es el que posee grandes ventajas, como fué descrito.
- 5).- Enfocándose a los objetivos descritos en el prefacio, el método de AS sí -- es sencillo aunque meticuloso y tardado, es reproducible y eficaz, aunque hay mejores; los materiales y el equipo utilizados son muchos pero fácil-- mente disponibles en laboratorio y a nivel de escala piloto, a excepción -- de la troqueladora.

A pesar de las desventajas mencionadas se obtuvieron tabletas con buena apariencia, brillosas, con la evaluación física aceptable, con el tiempo de desintegración requerido para el efecto de AS: 8 horas en contacto con los jugos gástrico e intestinales, y, con un residuo de alopurinol/núcleo admisible, aunque, como se dijo, pueden mejorarse los resultados cambiando básicamente tres componentes: El método, la estructura de la tableta y/o las sustancias utilizadas en la matriz, así, para mi criterio lo ideal es obtener gránulos recubiertos en lecho fluido con polímeros sintéticos (Ej. metacrilatos) en presentación de cápsulas ó en tabletas cilíndricas.

Para asegurar que la parte que se considera desintegrada o desagregada de los núcleos en la prueba de conservación de la forma de la matriz de A.S. se disuelve posteriormente en el medio, sería interesante analizar los líquidos para cuantificar la parte disuelta, esto, pasando el medio de desintegración por un Swinnex de 25 mm con membrana Millipore de 0.5 micras.

Aunque clínicamente hay experiencias favorables en las inyecciones intraarticulares de anti-inflamatorios que actúan por diferentes mecanismos preservando a las células de su lisis.

Dado que la opinión clínica sobre la tesis es favorable (Anexo II) es admisible efectuar todos los cambios posibles en la formulación y proceso, siempre y cuando la base del tema, que es lo aceptable, permanezca, esto es, un medicamento de AS con alopurinol para la gota crónica, por ello para comprobarlo y ya que es el primer objetivo planteado, se ve la necesidad de efectuar pruebas de estabilidad para definir las características fisicoquímicas, pruebas de disolución y estudios de biodisponibilidad y clínicos (Ver pag. 94) para definir si además de ser LÓGICA Y PRACTICA, la tesis es ACEPTABLE.

Para finalizar, reafirmo el interés personal proyectado en esta obra, la cual dejo en sus manos esperando sea de utilidad para el Sector Farmacéutico, al que pertenezco, así como para el de la Salud Pública.

ANEXO (1) A MANERA DE SUGERENCIAS EN LA APLICACION A ESCALA PILOTO DEL PROCESO DE EMBEBIDO DE LA DROGA EN UNA MATRIZ CON CERAS Y RESOLUCION A LOS PROBLEMAS GENERALMENTE PRESENTADOS AL TROQUELAR TABLETAS DE DOS CAPAS.

- 1).- Para el proceso de AS, mezclando en frío primeramente el esteárico en polvo con las celulosas, fundiéndolas y adicionando hasta después la cera de carnuba, se observó que no se formaron grumos (las celulosas son difíciles de incorporar ya que forman espuma y retardan el proceso) además de que se fundieron más rápido.
- 2).- Dado que la incorporación a la matriz de AS de un colorante soluble es más rápida que el uso de lacas, se prefiere el primero pero teniendo precaución de precalentar la solución a 80-90°C antes de adicionarlo y disminuir si es necesario, el mezclado y temperatura de la matriz de AS para evitar espuma.
- 3).- Es recomendable micronizar el principio activo que se va a incorporar para evitar grumos y/o que sedimente al dejar solidificar la capa de AS en las charolas; este problema no es tan crítico con alopurinol porque es un polvo fino.
- 4).- En el proceso de solidificación de la capa de AS hay que tener cuidado en cuatro aspectos (escala piloto): primeramente, en vaciar la masa sobre un material ceroso (papel de cera) para permitir que al solidificarse sea fácil la separación y mayor rendimiento; en segundo y tercer términos, dejar que el espesor de la capa sea delgado y hacerla "cuadritos" para poder quebrarla posteriormente y poderla adicionar al molino F.P. en pequeños trozos; finalmente, dejar solidificar la masa de la capa de AS en las charolas el tiempo suficiente (18-24 horas) para evitar la adherencia de la misma al molino F.P. o al equipo de mezclado.
- 5).- Pasar por una malla adecuada el lubricante (en este caso estearato por --

- malla 30) para evitar que al mezclarlo con los polvos forme grumos y provoque mala lubricación en algunas secciones (adherencia posterior a punzones) y en otras exceso del lubricante (descantillamiento).
- 6).- En el tipo de troqueladoras como la Drycota de dos o mas estaciones, se recomienda adicionar en la primera tolva el granulado de la capa de AS - para que ésta sea la capa base en la cual se ajuste primeramente el peso y dureza para que al final en la tableta, la capa de AS sea la de mayor dureza y ofrezca mejor desintegración.
 - 7).- Al estar troquelando para determinar la dureza óptima, un punto base es la friabilidad ya que si las tabletas se laminan y descantillan, generalmente son debido al granulado o a una dureza total elevada por lo que ésta debe disminuirse al punto en el cual no exista separación de capas o capas porosas, presentadas con una dureza total reducida.
 - 8).- Se recomienda efectuar el mezclado final o lubricación de AS un poco antes de troquelar.
 - 9).- Disminuir la velocidad de la máquina para evitar la adherencia del granulado a los punzones debido generalmente a falta de lubricante.
 - 10).- Cuando la máquina truena y en la capa de AS se forman películas comúnmente llamadas "Rebaba" que se adhieren a los punzones, la solución es disminuir la dureza total. Se aclara que solamente se pega la cera en los bordes de los punzones y no en todo el punzón como sucede con falta de lubricante.
 - 11).- Se anexa una tabla (no. 10) con los problemas más comunes al troquelar - tabletas de dos capas, su causa y posibles soluciones.

NOMBRE	CAUSAS	SOLUCIONES
1) LAMINACION Y CAJADO (DECAPITADO).	a) Exceso de polvos finos. b) Resequead en el granulado. c) Gránulos y/o aglomerante débiles. d) Sobrelubricación. e) Aire atrapado al comprimir.	a) Remover exceso de finos que pasen por Malla-100 y permitir como máximo un 10%. b) Modificar la granulación adicionando sustancias higroscópicas como sorbitol, polietilenglicol, y/o ajustar las condiciones de secado. c) Aumentar la cantidad del aglomerante o cambiarlo por uno fuerte como Avicel PH-101 al 5-15% , PVP al 5-10% de la formulación. d) Disminuir la cantidad del lubricante o mezclarlo 5-10 minutos antes del troquelado. e) Cambiar los esteratos metálicos (si se están utilizando en la formulación) por sterotex o ácido esteárico. f) Utilizar velocidad lenta de compresión y/o precomprimir.
2) DESCANTILLAMIENTO, también llamado DESPOSTILLAMIENTO.	f) Sobrelubricación. g) Presión elevada. h) Exceso de polvos finos. i) Aglomerante inefectivo.	g) Incisos (d) y (e); y/o moler, tamizar y recomprimir ya sin lubricar. h) Disminuir presión total. i) Incisos (a) y (b) y/o precomprimir. j) Inciso (c).
3) TABLETAS RALLADAS EN LOS BORDES o PEGADAS A LOS PUNTONES.	j) Exceso de humedad. k) Falta de lubricante.	ki) Secar el granulado ajustando las condiciones de secado. l) Utilizar esteratos metálicos y/o aumentarlos.
4) POLVOROSAS o FALTA DE DUREZA.	l) Falta de dureza. m) Mala aglutinación.	m) Mayor presión. n) Regranular, aumentar o cambiar aglutinante.
5) SEPARACION DE CAPAS (AS Y AT).	n) Falta dureza total.	o) Aumentar la dureza total.
6) REBABA.	o) Exceso de dureza total.	p) Disminuir la dureza total.

ANEXO (II) : OPINION CLINICA SOBRE EL TEMA DE TESIS.

Para darle un toque de veracidad al desarrollo de esta tesis, elaboré un escrito de tres páginas en las que expuse el objetivo del tema de tesis, las bases por las que se seleccionaron la gota y el alopurinol (propiedades del mismo), una breve explicación de lo que significa la acción sostenida, las bases tecnológicas y farmacocinéticas mediante las cuales se llega a una formulación prototipo de alopurinol en una tableta de dos capas de A.S., exponiendo la diferencia con los medicamentos existentes en el mercado con alopurinol y, finalmente, lo que se espera del producto elaborado denominado 'ALOPAS-120'

Dicho escrito se envió a los Reumatólogos mencionados en el Directorio - Nal. de la Industria Químico-Farmacéutica solicitándoles su opinión básicamente en tres cuestiones:

- 1).- Qué productos farmacéuticos receta ud. en el caso de gota crónica, cantidad y programa de administración.
- 2).- Su opinión sobre la base de este tema de tesis, es decir, el objetivo de la misma: un producto de A.S. para la gota crónica.
- 3).- Si este producto llamado 'ALOPAS-120' fuera aprobado en todos los aspectos (pruebas físicas, químicas, de estabilidad y pre-clínicas) y que saliera al mercado, ¿ Lo recetaría ? en qué casos, frecuencia y programa de administración.

En respuesta general obtuve lo siguiente para cada pregunta elaborada:

- 1) En gota tófica o artritis gotosa crónica (IV Etapa Clínica de la gota), algunos Reumatólogos recetan probenecid, pirmeramente 250 mg cada 12 hr. durante 15-20 días y después 500 mg hasta 1.5 g/día con carga suficiente de agua para evitar cálculos renales pero la mayoría receta una combinación de alopurinol (2-3 tab. de 300 mg/día, en la mañana), colchicina --

(3 mg/día) y algún anti-inflamatorio (fenilbutazona).

2)R= Es una experiencia interesante que valdría la pena probar en animales de laboratorio para después proyectarla en humanos.

3)R= El recetar ALOPAS-120 depende de muchos factores y el que los estudios (químicos hasta clínicos) sean confiables, de ser así se recomienda tanto para la etapa de artritis gotosa aguda como en la de períodos intercríticos asintomáticos detectados a tiempo para evitar la formación de tofos, ésto a la dosis diseñada: 1 tab/36 horas.

Para la etapa crónica o tófica puede emplearse sólo, sin tratamiento concomitante con otros medicamentos, cada 36 horas manteniendo los niveles plasmáticos de alopurinol en 100-200 mg (lo diseñado) pero sería mejor recetarlo con colchicina y un anti-inflamatorio.

Otros doctores sugieren que sería ideal el desarrollar una tableta que mantenga los niveles de alopurinol en 200-300 mg para utilizarse en las tres últimas etapas clínicas (gota aguda, intercrítica y tófica).

Algunos mencionan que siendo la tableta diseñada para mantener los niveles sanguíneos de alopurinol a 100-200 mg o sea su DNE, para la etapa más conveniente por recetar sería la de hiperuricemia detectada antes de manifestaciones agudas para evitarlas, ya que la dosificación de alopurinol sería la mínima y evitaría mayor producción de ácido úrico.

Con todo lo anterior puedo concluir en base a lo que mencioné en el Prefacio (pag. 4 - 5) que clínicamente la tesis es PRACTICA, LOGICA Y ACEPTABLE lo cual me complace porque indica que el trabajo no es mera teoría y lo que sirve de estímulo para posibles estudios futuros que corroboren y continúen esta tesis.

Agradezco en esta sección la ayuda desinteresada a los siguientes Reu-

tólogos por permítirme entrevistas, invitarme a escuchar seminarios sobre la gota y por proporcionarme artículos, libros y revistas :

- 1).- Prof. Dr. Miguel López Esneurizar,
Fundador y Pte. Honorario de la Academia de Ciencias Médicas del Instituto Mexicano de la Cultura.
- 2).- Dr. Sergio Ulloa Lugo,
Vicepresidente de la Sociedad Mexicana de Reumatología A. C.
- 3).- Dr. Píndaro Martínez Elizondo,
Presidente del Consejo Nacional de Reumatología y Gerente del Departamento Médico de los Laboratorios CIBA-GEIGY.
- 4).- En especial, mi sincero agradecimiento por toda su atención a:
Dr. Rodolfo Campos Navarro,
Asistente al Departamento Médico de los Laboratorios Burroughs Wellcome de México, S.A. de C. V.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Antonides, H.J., Patente No. 3,065,142 de Armour-Pharmaceutical Co. (1962).
- 2) Asociación Farmacéutica Politécnica A.C.: "Curso sobre tópicos selectos en el diseño de fármacos y formas farmacéuticas", ENCB, IPN, Julio de 1977, - páginas: 71,76,84,92,99,102,103,173-5.
- 3) Bund P.R., Silverberg D.S., Henderson J.F.: "Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol" N Engl J Med 283:354-57, 1970.
- 4) Bardani, F.M., Patente No. 2,928,770, USA, marzo 15 de 1960.
- 5) Bernard J.A. & Chyven R.: "Modern Methods of chemical analysis" Mc Graw - Hill Publishing Company Limited London, 1965. pag. 45-52.
- 6) Bartels E.C.: "Allopurinol (Xanthine oxidase inhibitor) in the treatment of resistant gout" JAMA 198:708, 1966.
- 7) Bartels E.C., Baldwin M.C., Corn L.R.: Med Clin N Amer 44:433, 1960.
- 8) Bennett, H.: "The Chemical Formulary" Chemical Publishing Co. Inc. New York. Vol.(pag): I(362,387,391), II(374-5), IV (314,334), VIII(96), IX -- (101,477), XII (259,261,264-7) y XIV (304,1968).
- 9) Berkowitz D., Glassman, S.; Circulation 30, Suppl. III:2, 1964.
- 10) Berkowitz D.; JAMA 190:856, 1964.
- 11) Bertelli, A.: "Circulatory Drugs", North-Holland Publishing Co. 1969. pag. 74.
- 12) Boswell, C.L., Patente No. 3,048,526 de The Mander Company, Agosto de 1962
- 13) Buchanan W.W., Klinenberg J.R., Seegmiller J.E.; Arth. & Rheum. 8:361, 1965
- 14) Burroughs Wellcome de México: "Zyloprim (Allopurinol) : A Xanthine oxidase inhibitor" Boletín del Dpto. de Difusión Científica.
- 15) Charms R.A., Krümer H., Scott J.T. et al: " A comparative study of the Xanthine oxidase inhibitors allopurinol and oxipurinol in man" Clin Xci 35: 353:362. 1968.
- 16) Christenson, G.L.; Patente No. 3,594,467 de Richardson Merrel Inc. (1971)
- 17) Christenson, G.L. & Haber, H.E.; Patente No. 3,590,117 de Richardson - Merrel Inc. (1971).
- 18) Coe F.L. & Kavalach A.G.: "Hypercalciuria and Hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis" The New England Journal of Medicine. Dec.1964 pag. 1344-48.

- 19) Cooper J.; Patente No. 2,887,438 de Ciba Pharm-Products (1959).
- 20) Cooper J. & Rees J.E.; J. Pharm. Sci. 61:1511 (1972).
- 21) Conn H.F.: "Current Therapy" W.B. Saunders Company, 1963. pag:284-286.
- 22) Connors K.A.: "Curso de Análisis Farmacéutico (Ensayo del Medicamento)" Edit. Reverté, S.A. 2a. Ed. 1980 pag. 195-199.
- 23) Controlled Action Drug Forms. Noyes Data Co. 1972. pag. 113-126.
- 24) Córdova Alveláiz, Luis et al: "Aspectos Clínicos de la Gota" Semana Médica de México, Año XXIV, Vol. XCIII, Núm. (3). Oct.1977. pag:53-57.
- 25) Deichmann W.B. & Gerarde H.W.: "Toxicology of Drugs and Chemicals" Academic Press, New York 1969. pags: 1,85-86, 494-95, 564-65, 671.
- 26) Dixon M. & Mobb E.C.: "Enzymes", Edit. Longmans, 2a. Ed. 1964. Pag.316, -- 407, 455.
- 27) Dreher Dieter: "Empleo de diferentes lacas de resinas acrílicas en medicamentos con cesión regulada de sustancias activas" Revista Pharma Internacional 1/2, 1975 pag. 1-5.
- 28) Drenick E.J.; Arth & Rheum. 8:988, 1965.
- 29) Dtsinger P.D., Yount W.J.: "Allopurinol Hypersensitivity" Am J Med 1976 -- 61: 287-294.
- 30) Eberhardt K. & Röthing H. Patente No. 3,362,881 de Boehringer Ingelheim -- GmbH, Enero 9, 1968.
- 31) Elion G.B.: "Enzymatic and Metabolic Studies with allopurinol" Ann Rheum Dis 25: 608-614, 1966.
- 32) Elion G.B. & Hitchings G.H.: "Comparative effects of allopurinol and oxipurinol in rats and dogs" Unpublished data.
- 33) Elion G.B., Kovensky A., Hitchings G.H., et al.: "Metabolic studies of allopurinol and inhibitor of xanthine oxidase" Biochem Pharmacol 15:863 -- 880 , 1966.
- 34) Elion G.B., Yü T.F., Gutman A.B. et al.: "Renal clearance of oxipurinol, - the chief metabolite of allopurinol" Am J Med 45:69-77, 1968.
- 35) Engelman K., Matts Røe, Klinenberg J.R. et al.: "Clinical physiological -- and biochemical studies of a patient with xanthinuria and pheochromocytoma Am J Med 37:839-861, 1964.
- 36) Fennel J.R. Patente No. 3,102,845, de McNeil Lab. Sept. e. 1965.
- 37) Fessel W.S., Siegelau A.B. & Johnson E.S.: "Correlates and consequences - of asymptomatic hyperuricemia" Arch Int Med 132:44, 1973.
- 38) Freudweiler M.: "Experimentalle untersuchungen über das wesen der gichtknoten" Deutsch Arch Klin Med, 63:286, 1899.

- 39) Fryklof L.E., Sandell E., & Ostholt JIG. Patente No. 3,317,394. de A.B. -- Hassle, Suiza, 2 mayo de 1967.
- 40) Garrod A.B.: "The nature and treatment of gout and rheumatic gout" London, Walton and Maberly, 1859.
- 41) Garrod A.B.: "Treatise on gout and rheumatic gout (Rheumatoid arthritis)", Green & Co. 3rd. Ed. 1876.
- 42) Garrod A.B.: Tr. M. Chir. Society of Edinburgh 37:49. 1854.
- 43) Gaunt W.E. Patente No. 3,101,293 de Strong Cobb Arner Inc. Agosto 10, 1963
- 44) Glassman J.A. Patente No. 3,275,519 Septiembre 27 de 1966.
- 45) Goodman L.S. & Gilman A.: "Bases Farmacológicas de la Terapéutica", Edit.- Interamericana, Sa. Ed. 1978. Pags: 288, 292-99, 566-569, 899-903, 960-61, 984, 1000, 1003-5, 1039-40, 1281-82.
- 46) Goodman L.S. & Gilman A.: "The Pharmacological Basis of Therapeutics" -- the MacMillan Company. 4a. Ed., New York, 1970. Pags:335-338, 341-44, 888-889, 891.
- 47) Goldfinger S.E.: "Treatment of gout" New Engl J Med 1971 285:1303-1306.
- 48) Goldman R. Patente No. 3,039,933 de Premo Pharm. Lab. Inc. Junio 19,1962.
- 49) Green B.K.: U.S. Patent Re. 24,899 (1960).
- 50) Greene M.L., Fujimoto W.Y., Seeguller J.F.: "Urinary xanthine stones a rare complication of allopurinol therapy" N Engl J Med 280:426-27, 1969.
- 51) Gutcho M.: "Capsule Technology and Microencapsulation" Noyes Data Co. (1972) pag. 75, 85, 93, 95.
- 52) Gutman A.B.: "Hyperuricemia and its management" Drug Therapy 5:29, 1971.
- 53) Gutman A.B.: "Medical management of gout" Postgrad Med 51:61, 1972.
- 54) Gutman A.B.: "Uricosuric drugs with special reference to probenecid and sulphapyrazone" Adv. Pharm. 4:91, 1966.
- 55) Hall A.P., Barry P.E., et al.: "Epidemiology of gout and hyperuricemia, a long term population study" Am J Med 42:27, 1967.
- 56) Harbaugh J.T.: "Dissolution of renal calculus with allopurinol: A case -- report" The Journal of Urology Vol 100: 412, 1968.
- 57) Holstad E.N., Wagner J.G., Knoechel E.L.: U.S.Patent 3,242,051 (1966).
- 58) Holm de México, S. A. y R&M Pharma GmbH: "Resinas acrílicas para usos --- farmacéuticos" Serie de Folletos de Eudragit. 1980.
- 59) Hersey J.A.: Mfg. Chem. Aerosols News. r0:32 (1969).
- 60) Hill J.A. U.S.Patent No. 3,458,622 de Squibb & Sons, Inc. Julio 29, 1969.
- 61) Hitchings G.H.: "Effects of allopurinol in relation to purine biosynthesis Ann Rheum Dis 25:601-607, 1966.

- 62) Hitchings G.H.: "Pharmacology of allopurinol" *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 18, No. 6, 1975. pag. 863-869.
- 63) Hoffman W.H.: "La otra cara de la gota" *Atención Médica*, Oct. 1976 pag1-10
- 64) Hoover J.E.: "Dispensing og Medication" Mack Publishing Co., Sarva. Ed. --- 1976 Pags 70-75, 50-57, 472, 611.
- 65) Investigación y Ciencia: "Sistemas de liberación de medicamentos por im--- plantación" Num. 41, Feb. 1980. Pag: 20-28.
- 66) Johnson R.H. U.S.Patent No. 3,282,790 de Upjohn Co. , Nov. 1, 1966.
- 67) Johnston G.W, Malani R.I. & Scott M.W. U.S.Patent No. 3,274,061 asignado a Warner-Lambert Pharmaceutical Co. Sept. 20, 1966.
- 68) J. Pharm. Sci. : "Liberación sostenida de fármacos de perlas polimeriza - das por radiación " Vol. 68, No.5, Mayo de 1979.
- 69) Karnovsky M.L.: *Physiol Rev* 42: 143, 1962.
- 70) Kastrup E.K, Boyd J.R.: "Facts and comparisons drug Information" (Updated-Monthly) pag. 256b-257g (1979).
- 71) Klinenberg J.R.: "Hyperuricemia and gout" *Med Clin North Am* 6 1/2, 299-312 (1977).
- 72) Klinenberg J.R., Goldfinger S.E. & Seeguller J.F.: "The effectiveness of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in the treatment of gout" *Ann Int Med* 62:639-47, 1965.
- 73) Kohn P.M. & Prozan G.B.: *JAMA* 170:1909, 1959.
- 74) Kornblum S.S. U.S.Patent No. 3,632,739 asignada a Sandoz-Mander, Inc. --- Enero 4, 1972.
- 75) Krakoff I.H.: "Clinical Pharmacology of drugs which influence uric acid - production and excretion" *Clin Pharmacol & Therap* 1967, 8:124-138.
- 76) Krause G.N. & Ninger F.C. U.S.Patent No. 3,336,200 asignada a Warner Lambert Pharmaceutical Co., 15 agosto de 1967.
- 77) Krenitsky T.A., Ellison G.B. & Strelitz R.A. et al: "Ribonucleosides of --- allopurinol and oxoallopurinol" *J Biol Chem* 242:2675-2682, 1967.
- 78) Lachman Leon, Lieberman H.A. & Kanig J.L.: "The Theory and practice of -- Industrial Pharmacy" Lea & Febiger, 2a. Ed. pag. 420-435, 451-459, 78, 88-89, 115, 350-52 (1976).
- 79) Lantz R. & Robinson M. U.S. Patent No. 3,146,167 (1964).
- 80) Lehmann K.: "Fabricación de comprimidos recubiertos de resina acrílica con liberación programada de la sustancia activa según varios procedimientos - de pulverización" Seminario de Köln GmbH, 27/9/71 pag. 3-6.

- 81) Lehmann K.: "Liberación programada de sustancia activa en formas medicamentosas orales" *Pharma International* No. 3/1971. pag. 1-2,5,10,12-16.
- 82) Lehmann K. & Dreher D.: "Empleo de las dispersiones acuosas de materias plásticas para el recubrimiento de formas medicamentosas" *Pharm Ind* 54, -- 894-899 (1972).
- 83) Lehmann K. et al: "Recubrimiento de partículas de fármacos con resinas acrílicas" *Pharm. Technology Intl.* Vol 2, Num. 2, Pag. 33-36,55. Abril '79.
- 84) Lehmann K. U.S.Patent No. 3,520,970 asignado a Köhm & Haas GmbH (1970).
- 85) Levin N.W. & Abrahams O.L.: "Allopurinol in patients with impaired renal function" *Ann Rheum Dis* 25:681-687, 1966.
- 86) Litter, M.: "Farmacología", Edit. El Ateneo. 5a. Ed. 1977. pags: 92, 116, 1022, 1025, 1028-1031.
- 87) López Esnaurrizar, Miguel: "Reumatología, nuevo enfoque" Folleto particular de 1979.
- 88) Lowey H., U.S.Patent No.3,428,728 (1969).
- 89) Androfero Példez, R.: "Química Médica" Metodos Fundamentales en la Búsqueda de Nuevos Fármacos. Edit. Alhambra. 1a. Ed. 1980. pag. XI-XIII.
- 90) Malm C.J. U.S.Patent No. 3.504,082 asignada a Eastman Kodak Co. (1970).
- 91) Hartindale: "The Extra Pharmacopoeia" The Pharmaceutical Press. 27ava. Ed. 1977, pags: 371-75.
- 92) Mayron D., U.S.Patent No. 3,074,852 asignada a American Home Products Corporation. Enero 22 de 1963.
- 93) McCarty D.J. Jr.: *Arth & Rheum.* 7:534, 1964.
- 94) McCarty D.J. et al: "The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritis patients: The pseudogout syndrome, clinical aspects" *Ann. Intern Med* 56:711. 1962.
- 95) McCarty H. Jr.: "Acute Synovitis in normal joints of man and dog; by injections of microcrystalline sodium urate, calcium oxalate and corticosteroids" *Arthritis Rheum.* 5:295, 1962.
- 96) Meyers F.H., Janet: E. & Foldfied A.: "Manual de Farmacología Clínica" - Edit. El Manual Moderno, 3a. Ed., 1977. pags:487-491, 545.
- 97) Mikkelsen W.M.: *Arth & Rheum.* 8:853, 1965.
- 98) Mills R.M. Jr.: "Severe Hypersensitivity reactions associated with allopurinol" *JAMA* 216:799, 1971
- 99) Model Walter: "Drugs of Choice 1980-1981" The C.V. Mosby Company. 1980. Pags:47,48,545,563-64,557,570-71.

- 100) Nash H.A., U.S. Patent No. 2,993,836 asignada a Dow Chemical Co. (1961).
- 101) National Cash Register Co.; Gr. Br. Patent 907,284 (1963).
- 102) National Formulary Published by the American Pharmaceutical Association, -
Fouteenth Edition, 1975. pags: 98-99, 892-95, 940-41.
- 103) Niazi, Sarfara: "Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics" Appleton-Century-Crofts, New York 1979 pags:20,101,145-47,256-57.
- 104) Noyes Data Corporation: "An Introduction of Controlled Action Drug Forms" Shellac, 1970, pag. 3.
- 105) Ogrvzlo M.A.: "Efectos clinicos y metabólicos del alopurinol en la gota"- Arch Argent Reumatol. 1966, 29:10.
- 106) Ogrvzlo M.A. & Harrison J.: "The evaluation of uricosuric agents in chronic gout" Adv Rheum Dis 16: 425, 1967.
- 107) Osol A. & Pra-t R.: "The United States Dispensatory" J.B. Lippincott Co., 27ava. Ed., 1973. pags: 44,956,1004.
- 108) O'Sullivan J.B.: "Gout in New England Town" Am Rheum 31:166,1972.
- 109) Parrot E.L.: "Pharmaceutical Technology" Burgess Publishing Co. 3a. Impresión, 1971. pags. 92-106.
- 110) Paulus H.K. et al: "Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout a placebo controlled study of probenecid-treated patients" Arthritis --- Rheum. 17:609, 1974.
- 111) Pernarowsky: "Dissolution Methodology" pags: 58-70 (Cap.III).
- 112) Peters D., USPatent No. 3,492,397 asignado a Warner Lambert Co. Ph. Enero 27, 1970.
- 113) Playfair M.L., U.S. Patent No. 3,147,187 asignada a Don Hall Lab. (1964)
- 114) Poole J.W. U.S. Patent No. 3,634,584 asignada a American Home Products Corporation (Enero 11, 1972).
- 115) Prien E.L. & Frondel C.J.; Urology 57:949, 1947.
- 116) Prillig E., U.S.Patent No. 3,639,565 asignada a Abbott Lab. (1972).
- 117) Rastegar A. & Thier S.O.: "The treatment of hyperuricemia in gout" Ration Drug Ther 1974, 3:No.3, 1-4.
- 118) Reese D.R., U.S.Patent No. 2,921,883 asignada a Swintosky, JV de Smith -- Kline and French Lab. Enero 19, 1960.
- 119) Reid, A.F., U.S.Patent No. 3,279,995 , Octubre 18 de 1966.
- 120) Remington's Pharmaceutical Science, 15ava. Ed., Mack Publishing Co.,1975. pags: 1622-1626 (OSOL-HOOVER).
- 121) Remanz G., U.S.Patent No. 3,437,728 asignado a Di wng Chemische GmbH, Abril 8 de 1969.

- 122) Riva A., Patente de Suiza No. 3,459,850 asignado a Dr.A. Wander (1962).
- 123) Robinson M. et al: "Variables encountered during scale up from laboratory to commercial production for pan coated sustained action pellets" Presented at the IPT Symposium, Acad. of Pharm.Sci Washington, Nov. 1970.
- 124) Robinson M. et al: J. Pharm. Sci. 57:1983, (1968).
- 125) Robles Gfl, Javier v Armas, Cristina: "Algunos aspectos epidemiológicos de la hiperuricemia y gota en México: Prevalencia, factor de riesgo cardiovascular" Arch Inst Cardiol Mex. Vol. 48, Nov-Dic,1978 pages:1121-1140
- 126) Rodnan G.P., Robin J.A. & Tolchin S.: "Efficacy of single daily dose of allopurinol in gouty hyperuricemia" Ed. by O. Sperline New York, 1974, pags. 571-575.
- 127) Rosenstain, Emilio: "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas" Ediciones P.L.M., S.A., 26ava. Ed., 1980. pags: 6,96,185,239,289-90,293, -- 532, 727-28, 884, 873, 964-65, 1025-26.
- 128) Rowe E.L., U.S.Patent No. 3,356,155 asignado a National Cash Register Co. Agosto 15, 1967.
- 129) Rundles R.W.: "Metabolic effects of allopurinol and alloxanthine" Ann. -- Rheum Dis 25:615-620, 1966.
- 130) Rundles R.W., Elion G.B. & Hitchings G.H.: "Allopurinol in the treatment of gout and secondary hyperuricemia" Bull Rheum Dis, 16:400-405, 1966.
- 131) Rundles R.W., Metz E.V. & Silberman H.R.: "Allopurinol in the treatment of gout" Ann Int Med 64:229, 1966.
- 132) Rundles R.W., Wvngaarden J.B. & Hitchings G.H.: "Drugs and uric acid" Ann Rev Pharmacol 9:345-362, 1969.
- 133) Rundles R.W., Wvngaarden J.B. & Hitchings G.H. et al: "Effects of Xanthine oxidase inhibitor in thiourpurine metabolism, hyperuricemia and gout" - Trans Assoc Amer Phys 76:196, 1965.
- 134) Scheele K.W.: "Examen clemicum calculi urinari" Opusculn 2:73, 1776.
- 135) Schumacher H.R.: "Intracelular crystals in synovial fluid anticoagulated with oxalate" New England J Med 274:1572, 1966.
- 136) Seegmiller J.E., Grayzel A., Howell R.H. et al: "The renal excretion of uric acid in gout" J Clin Invest., 41:1094, 1962.
- 137) Seegmiller J.E., Grayzel A. & Laster L. et al: "Uric Acid production in gout" J Clin Invest 40:1304, 1961.
- 138) Seegmiller J. E. & Howell R.R.: "The old and new concepts of acute gouty arthritis" Arthritis Rheum 5:66, 1962.

- 139) Seegmiller J.E., Howell R.R. & Malawista S.E.: "The inflammatory reaction to sodium urate; its possible relationship to genesis of acute gouty arthritis" *JAMA* 180:469, 1962.
- 140) Signorino C.A., U.S. Patent No. 3,738,952 asignada a Colorcon Incorporated Junio 12 de 1973.
- 141) Simoons J.R., U.S. Patent No. 3,322,633 asignada a Brocades-Streeman & Pharmacia, Mayo 30 de 1967.
- 142) Snaith H.L. & Coomes E.N.: "Gout with normal serum urate concentration" *Br Med J.*, 1977, 1/6062, pags: 685-686.
- 143) Steinhoff F.: "Eudragit" Dento. Productos Industriales de Röhm Pharma GmbH, 1980.
- 144) Stephenson D., U.S. Patent No. 3,184,336, asignada a Burroughs Wellcome & Co., Mayo 18 de 1965.
- 145) Stephenson D. & Spence J., U.S. Patent No. 3,146,169 asignada a Burroughs Wellcome & Co., Agosto 25 de 1964.
- 146) Sutaría R.H.: "El arte y ciencia del recubrimiento de tabletas" *Producción Químico Farmacéutica. A.C.* pags. 1-3.
- 147) Svedres E.V., U.S. Patent No. 2,793,979 asignada a Smith Kline & French Lab., Mayo 28 de 1957.
- 148) Sydenham T.: "The works of Thomas Sydenham translated by R.G. Latham London" Sydenham Society 1650, Vol *II, pag. 214.
- 149) Thompson, G.R. & Ming T. et al: "Calcific tendinitis and soft-tissue calcification resembling gout" *JAMA* 203:464, 1965.
- 150) The United States Pharmacopetal Convention Inc.: "The United States Pharmacopoeia XIX" Washington, D.C., 1975. pags:18,146-47,650-51,765.
- 151) Ulloa Lugo, Dr. Sergio: "Gota II" *Boletín de la Sociedad Mexicana de Reumatología*, Nueva Serie, Vol. III, No. 1, Agosto de 1976.
- 152) Valdecasas F.G. & Col.: "Bases Farmacológicas de la Terapéutica Medicamentosa" Salvat Editores, S.A., 1a. Ed., 1972. Pags:39-43, 72-74.
- 153) Wagner J.G. et al: "Falla de desintegración in vivo de tabletas con capa entérica" *J Pharm Sciences* Vol 62, No.5, 1973. pags: 859-860.
- 154) Wagner J.G.: "Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics" Drug Intelligence Publications, Hamilton Illinois (1971).
- 155) Wallace S.L.: "The treatment of gout" *Arth & rheum* 15:317-23, 1972.
- 156) Wallace S.L. et al: "Diagnostic value of the colchicine therapeutic trial" *JAMA* 199: 525, 1967.

- 157) White A., Handler P. & Smith E.L.: "Principios de Bioquímica" McGraw Hill Book, Co., Inc. USA; 4a. Ed. 1977. pags: 184, 628-631, 836, 841-2, 846.
- 158) Hollaston W.H.: "On gouty and urinary concretions" Phil Tr 87:386, 1977, London.
- 159) Noodbury D.M.: "Analgesic-Antipyretics, anti-inflammatory agents, and inhibitors of uric acid synthesis" The Pharmacological Basis of Therapeutics. 4a. Edition, Edited by L.S. Goodman, A. Gilman. London and Toronto, Macmillan, 1970. pags:341-44.
- 160) Nyngardén J.B. et al: "Metabolic Basis of Inherited Disease" New York, - Mc Graw-Hill, 1960, pag. 679.
- 161) Young J.L., Boswell R.B. & Nies A.S.: "Severe Allopurinol hypersensitivity" Arch Intern Med 134:555, 1974.
- 162) Yu, T-F, & Gutman A.B.: "Effect of allopurinol (6-hydroxy-pyrazolo-3,4-d-pyrimidien) on serum and urinary uric acid in primary and secondary gout" Am J Med 1964, 37: 885-898.
- 163) Yu T.F. & Gutman A.B.: " Uric Acid in nephrolitiasis in gout" Ann Int Med 67: 1153, 1967.
- 164) Zambito A.J. & Macek T.J., U.S.PATENT No. 3,028,508, asignada a Merck & Co, Inc., Abril 3, 1962.
- 165) Buchner Félix, Carruthers G., Kampmann J. & Steiner J. : "Handbook of Clinical Pharmacology" Edit. Little, Brown & Co. 1978. pag. 95 y 96.
- 166) Burger Alfred: "Medicinal Chemistry" 3a. Edición, Parte I. Editado por - Wiley-Interscience. 1970. pag. 201-205 y 209.
- 167) Clark B. & Smith D.A.: "An Introduction to Pharmacokinetics" Blackwell Scientific Publications. 1a. Ed. 1981. pag. 3-11.
- 168) Jarowski C.I. : "Biopharmaceutics & Pharmacokinetics" Class Notes for the Spring Semester of 1981. St. John's University. New York. pag. XI-X4.
- 169) Notari Robert : "Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, An Introduction" 3a. Edición, 1980. Edit. Dekker. Cap. I-III.