



14
2ej
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**DISEÑO DE UNA FORMULACION ORAL DE
LIBERACION CONTROLADA PARA UN PRINCIPIO
ACTIVO HEMORREOLOGICO**

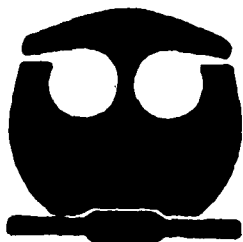
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ELISA ISELA CABALLERO CAMPO



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

Presidente	Prof. JOAQUIN PEREZ RUELAS
Vocal	Prof. JOSE LUIS IBARMEA AVILA
Secretario	Prof. MA. DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
1er. Suplente	Prof. PEDRO ALFREDO GORGONIO HERNANDEZ
2do. Suplente	Prof. GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ

Sitio donde se desarrolló el tema:

Grupo Industrial Farmex S. A. de C. V.

Asesor:

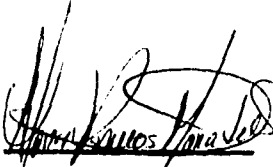
Q. F. B. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

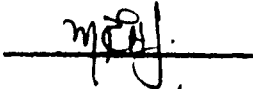
Supervisor Técnico:

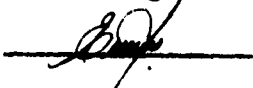
Q. F. B. MARIA ESTHER HERNANDEZ JIMENEZ

Sustentante:

ELISA ISELA CABALLERO CAMPO







AGRADECIMIENTOS:

A mi Padre, Nicolas, por el impulso que me llevo a ser lo que soy.

A mi madre, Sofía, por su amor, apoyo, amistad y sobre todo por ser la llave de oro que abrió el camino para poder llegar a la culminación de esta meta.

A mis hermanos: Oscar y Angélica por su apoyo, cariño y amistad.

A mi abuelita, Aurora, por su cariño, apoyo y confianza que tiene en mí.

AGRADECIMIENTOS:

A la Q.F.B. María del Socorro Alpizar R., por mi formación personal.

A la Q.F.B. María Esther Hernández Jiménez, por el apoyo y su alegría que siempre me contagio.

A los "Cofrades" y amigos que siempre me alentaron.

A Alejandro, por todo su amor, por estar a mi lado y brindarme su apoyo incondicional.

ÍNDICE

	PAGINA
INTRODUCCIÓN	1
1. GENERALIDADES	2
1.1. Liberación controlada	
1.2. Diseño de medicamentos	
2. MONOGRAFÍAS	16
2.1. Del principio activo	
2.2. De los excipientes	
3. DESARROLLO EXPERIMENTAL	28
3.1. Preformulación	
3.1.2. Pruebas de degradación	
3.1.3. Pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente	
3.2. Formulación	30
3.2.1. Procedimiento de fabricación	
Material y equipo	
Procedimiento	
3.3. Método analítico	36
3.3.1. Valoración	
3.3.2. Disolución	
3.4. Validación del método analítico	39
3.4.1. Introducción	
3.4.2. Material	
3.4.3. Método analítico	
3.4.4. Linealidad del sistema	
3.4.5. Precisión del sistema	
3.4.6. Linealidad del método	
3.4.7. Exactitud y repetibilidad del método (al 100%)	
3.4.8. Reproducibilidad	
3.4.9. Tolerancia	
3.5. Estabilidad fisicoquímica	51
3.6. Protocolo de prueba de estabilidad acelerada.	54
4. RESULTADOS	58
4.1. Degradación del principio activo.	
4.2. Compatibilidad del principio activo.	
4.3. Desarrollo de la formulación.	
4.4. Validación del método analítico	
5. ANALISIS DE RESULTADOS	77
6. CONCLUSIONES	79
Apéndice 1: Determinación de las características reológicas de polvos y granulados.	
7. BIBLIOGRAFÍA	85

INTRODUCCIÓN:

Las formas farmacéuticas sólidas son, sin duda, el método preferido de administración por todas las ventajas que esto representa: económicas, compactas, manejables, fáciles de transportar y presentan la mayor facilidad de automedicación, y dosificación exacta.

Estas son más importantes aunado a la gran ventaja que representa un producto con características de liberación controlada que no represente sacrificio de eficacia, y permita reducir la frecuencia de dosificación ya que tiene mayor cantidad de fármaco que uno similar convencional pero que lo libera mucho más lentamente. Es evidente que las grandes compañías ven en este campo de investigación un nuevo camino para extender la exclusividad de mercadeo de sus productos.

Por lo que el objetivo del siguiente trabajo fue diseñar una formulación oral sólida con características optimas de liberación controlada, empleando la metodología del diseño de medicamentos (Estudios de preformulación, degradación del principio activo, compatibilidad fármaco excipiente, caracterización de polvos y granulados, metodología analítica, validación de la metodología analítica, estabilidad acelerada del producto) para la obtención de una formulación de calidad.

Se anexa una apéndice para la determinación de las características reológicas de polvos y granulados.

1. GENERALIDADES

1.1. LIBERACIÓN CONTROLADA

El objetivo de la liberación controlada ha sido modificar y mejorar el desempeño de las sustancias farmacéuticas conocidas, a través del aumento de la duración del efecto benéfico y la reducción de la frecuencia de la administración se calcula que sólo el 22% de los pacientes que reciben dosificaciones cuatro veces al día cumplen con el tratamiento, mientras que llega hasta 67% el número de los que lo hacen, cuando el régimen de dosis es de sólo una vez por día.

El objetivo IDEAL más interesante y ambicioso de la investigación actual en este campo es optimizar la quimioterapia (inclusive con métodos químicos y biológicos y con la incorporación de sistemas de control de ingeniería biomédica avanzada) para conseguir la llegada al sitio de acción con la cantidad adecuada de fármaco para cada paciente y durante el periodo que el tratamiento requiera, mientras el resto del organismo permanece libre de la sustancia activa.

Es tal el impacto de este campo de innovación, que se estima que dentro de los próximos 20 años, 40% de todos los productos comercializados en los Estados Unidos estarán disponibles en forma farmacéuticas novedosa.

Las restricciones de precios, la aparición desmedida de productos genéricos en el mercado, la agrupación de grandes monopolios de investigación y comercialización y la aplicación internacional de leyes de patentes con términos de protección cada vez más extendidos, han modificado de manera significativa los métodos de competir en la industria farmacéutica de los diferentes países. Bajo esta ley, cualquier novedad en un producto farmacéutico que lo convierta en un método ventajoso de tratar un padecimiento, tendrá exclusividad de mercadeo durante un tiempo definido, independientemente de la situación legal del ingrediente activo, siempre y cuando se distinga de alguna manera de la terapia conocida.

Es evidente que las grandes compañías ven en este campo de investigación un nuevo camino para extender la exclusividad de mercadeo de sus productos, pero cómo lo ven las compañías pequeñas?. En este punto, es inevitable reflexionar sobre la oportunidad que representa para la pequeña y mediana industrias enfocar sus limitados recursos de investigación en esta rama de la ciencia farmacéutica, sin duda mucho menos costosa que la tradicional investigación químico/biológica (enfocada a descubrir nuevas moléculas), así como la posibilidad de obtener licencias de tecnologías novedosas aplicables a los mercados en que compiten o de buscar asociaciones con centros universitarios de investigación que tengan expertos en dicha tecnología.

TERMINOLOGÍA:

Entre los términos que se han escuchado con más frecuencia encontramos:

Liberación extendida	Acción repetida
Acción sostenida	"Retard"
Liberación controlada	"Depot"
Liberación lenta	Acción retardada
Liberación programada	Liberación sostenida
Desintegración continua	Acción prolongada

LIBERACIÓN CONTROLADA:

La palabra liberación controlada incluye no sólo la idea de descargar al fármaco en una forma más lenta, sino también connotar la posibilidad de predicción y mayor reproducibilidad de la cinética de su liberación en un período específico, de tal manera que se obtengan niveles más uniformes en la sangre, con la clara ventaja de poder reducir substancialmente la dosis requerida para obtener un efecto terapéutico y minimizar o eliminar completamente los efectos secundarios. Aquí también pueden incluirse aquellos métodos que pretenden controlar el sitio de liberación y, cuando fuera posible, la combinación de ambos objetivos de control.

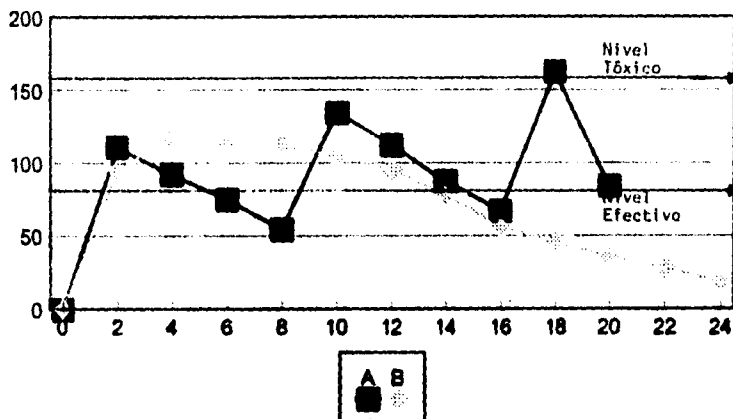
TEORÍA DE LIBERACIÓN CONTROLADA:

Un medicamento de acción controlada es una forma farmacéutica que contiene mayor cantidad de fármaco que una similar convencional, pero que lo libera mucho más lentamente (en periodos de horas, días y aún meses, en lugar de unos cuantos segundos). En esencia, lo que se pretende es una situación en la que la duración del efecto terapéutico se determine fundamentalmente por el tiempo que tarda el fármaco en liberarse de la forma farmacéutica y no como sucede con los métodos de liberación rápida por las propiedades farmacocinéticas intrínsecas de la molécula.

Podemos definir al "índice terapéutico" (IT) como la relación entre la concentración mínima que produce una respuesta clínica satisfactoria. Dicho índice, de acuerdo con Theeuwes y Bayne es función de la vida media del fármaco y de la frecuencia de dosificación, de acuerdo con la siguiente relación matemática:

$$(T) < \frac{t_{1/2}(\ln IT)}{0.693}$$

donde (T) es el intervalo de tiempo entre cada dosis y $t_{1/2}$ es la vida media biológica del fármaco. Así tenemos, por ejemplo, que un ingrediente activo con un índice terapéutico de 2 y una vida media de 3 debe ser administrada en un periodo no mayor de cada 3 horas para evitar concentraciones excesivas o subterapéuticas.



A: FORMA FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN RÁPIDA EN TRES DOSIS REPETIDAS.
 B: FORMA PARA LIBERACIÓN CONTROLADA DURANTE 12 HORAS.

Curvas típicas de concentración de fármaco en sangre o tejidos.

El tratamiento de un padecimiento con varias dosis de un medicamento administrado en una forma farmacéutica convencional de liberación rápida sigue, por lo común, cinética de concentración en la sangre contra tiempo, del tipo "dientes de cierra", con picos y valles pronunciados en las que cada dosis excede el nivel terapéutico deseado y posteriormente cae hasta niveles subterapéuticos. Conforme continúa la dosificación, la concentración en la circulación sanguínea puede llegar a alcanzar valores peligrosos y caer nuevamente a niveles inefectivos en ciclos repetitivos.

Cuando con una forma farmacéutica de liberación rápida se pretende mantener la concentración de fármaco en la sangre dentro del índice terapéutico durante todo el tiempo que

7

Para prolongar la terapia, es necesario controlar la dosis que se administra y el intervalo de aplicación. De esta manera, el régimen de dosificación de sustancias que se absorben rápidamente es función de sus propiedades farmacocinéticas y, farmacodinámicas y, por tanto, debe fundamentarse en los valores indicados en la ecuación anterior.

Si se reduce la velocidad de absorción a través de liberar cantidades pequeñas de fármaco en intervalos frecuentes, se puede incrementar la dosificación con seguridad, pues la amplitud de la oscilación del nivel del fármaco disminuye y el efecto de pico-valle se reduce significativamente.

Siguiendo esta aproximación se ha demostrado que es posible mejorar substancialmente los índices de riesgo/beneficio de varios fármacos, al incrementar sus márgenes de seguridad mientras se mantiene intacta su efectividad terapéutica debido al hecho de que un sistema de liberación controlada "redondea" los perfiles de concentración de sangre en el tiempo, sin picos pronunciados, de tal forma que se requieren dosis mucho mayores del fármaco para alcanzar valores tóxicos.

La gráfica ilustra lo anterior al mostrar perfiles típicos de concentración de fármaco en la sangre o en los tejidos después de administrar varias dosis de un producto de liberación rápida, o una sola en uno de liberación controlada, dicha figura es representativa de la vía de administración oral, pero puede extrapolarse a otras rutas, con la sola diferencia en los cambios de los patrones de velocidad de absorción (y posiblemente de distribución, cuando se hacen referencia a niveles en tejidos).

El producto tradicional simplemente deposita el fármaco en el estómago para conseguir una disolución rápida y una absorción sin control. La habilidad inerte al organismo para absorber el ingrediente activo en un momento específico y la farmacocinética típica del fármaco determinan la forma de la curva de nivel en la sangre o en los tejidos contra tiempo particular a cada cantidad o frecuencia en que se administre el medicamento (curva A).

En el caso de un sistema "ideal" de liberación de fármaco (curva B), la velocidad de liberación se ha optimizado para unirse con las curvas de inactivación o de eliminación del fármaco, con el objetivo de poder mantener niveles constantes en el tejido afectado, mientras el fármaco es absorbido en determinada región del tracto gastro-intestinal.

Los propósitos básicos de un sistema de liberación prolongada son, en resumen: disminuir la frecuencia de administración al extender la vida media biológica, y en consecuencia, obtener un mayor valor terapéutico al minimizar los efectos secundarios que ponen en riesgo la salud del paciente.

Lo anterior pone en evidencia las ventajas que ofrecen los productos de liberación realmente controlada, no sólo para fármacos que tienen tiempos cortos de permanencia en el organismo e índices terapéuticos reducidos, sino para todo aquél en que se pretenda individualizar la dosis total diaria y reducir la fluctuación indeseable de sus niveles en sangre. Esta última propiedad puede evitar consecuencias fatales, producto de una sobredosificación provocada o accidental de

un fármaco potente, un depresivo o alguno con índice terapéutico pequeño, pero también puede reducir la severidad del efecto de la interacción entre diversas sustancias (incluyendo el alcohol co-administrado) y hasta tener el potencial de reducir el abuso de otras

CARACTERÍSTICAS DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA "IDEAL".

1. Ser capaz de controlar la cinética de liberación, de tal forma que pueda adaptarse a la farmacocinética de diversos fármacos (flexible).
2. Ser aplicable a una gran variedad de ingredientes activos, independientemente de sus propiedades fisicoquímicas (flexible)
3. Ser capaz de controlar en forma reproducible una velocidad constante de liberación del fármaco (preciso).
4. No ser demasiado sensible a variables fisiológicas tales como:
 - Motilidad y vaciado gástrico,
 - pH, volumen de fluidos y contenido intestinal,
 - Concentración y presencia de enzimas,
 - Estado de ayuno y tipo de alimentación presente,
 - Posición física y nivel de actividad del paciente,
 - Variabilidad individual,
 - Estado de padecimiento.

5. Estar fundamentado en principios fisicoquímicos (no artesanales)
6. Ser capaz de conseguir el mayor nivel de dispersión del fármaco en el sitio de absorción.
7. Mantener o incrementar la estabilidad del fármaco.
8. El mecanismo de control no debe agregar demasiado volumen al producto. (5)

1.2. DISEÑO DE MEDICAMENTOS

Características de los medicamentos:

Desde cualquier punto de vista, ya sea ético, científico o regulatorio, un medicamento debe reunir las siguientes características de calidad en el momento de ser administrado a un paciente.

- a) Efectividad terapéutica
- b) Seguridad
- c) Aceptación (elegancia, y conveniencia de administración).

Estas tres propiedades, aunadas a la necesidad de conservarlas durante la vida útil del medicamento (estabilidad) están relacionadas íntimamente.

a) Para poder apreciar la efectividad terapéutica y la seguridad de un medicamento, las autoridades internacionales exigen contar cuando menos con la siguiente información:

-Potencia: Debe contener la cantidad de ingrediente activo expresada en la etiqueta dentro de los límites aplicables a sus especificaciones.

-Uniformidad de contenido: Debe contener la cantidad mínima de fármaco especificada en cada unidad de dosificación.

-Pureza: Debe estar libre de materia extraña, incluyendo impurezas químicas, partículas, microorganismos y pirógenos (en productos parenterales).

-Seguridad: No deben ser tóxicos los adyuvantes empleados.

-Biodisponibilidad: Cuando se administra el medicamento, la liberación del ingrediente activo es suficiente para conseguir disponibilidad biológica completa y a la velocidad requerida.

-Estabilidad: Debe mantener la potencia del ingrediente activo (y de algunos de los adyuvantes), la pureza y la disponibilidad biológica hasta el momento de emplearse.

b) Aceptación (elegancia y conveniencia): La elegancia de una presentación la claridad de un elixir, el brillo de una gragea, el sabor de un jarabe o la suavidad de una crema son algunas de las características que se trata de conseguir.

Dichos atributos no solo buscaban lograr las preferencias del médico y del paciente -muy variadas, de acuerdo con la edad, el gusto, el tipo o gravedad del padecimiento, sino también conseguir la diferenciación con otros productos de la competencia y la identificación con referencia a otros productos fabricados por la misma compañía.

La elegancia de un producto farmacéutico, en términos de sus propiedades organolépticas, es lo que hace ser digno de confianza, por lo que en la presentación debe comunicarse la seriedad y la ética del trabajo efectuado.

Otras características, también relacionadas con lo que el paciente percibe son el precio del producto, el cual puede restringir su adquisición para ciertos niveles de la sociedad, así como la comodidad y la sencillez para su administración.

Un producto farmacéutico conveniente debe ser razonablemente simple de emplearse y no debe causar molestias de ninguna naturaleza, no sólo para conseguir su aceptación y tener así un objetivo de venta y una herramienta de competitividad ante el médico, sino también para darle al paciente los medios que aseguren que cumplirá con la prescripción en su totalidad.

c) **Estabilidad:** Es la capacidad de un producto farmacéutico de una formulación particular -en un contenedor determinado- de conservar sus especificaciones físicas, químicas y microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. En cambio la fecha de caducidad o vida de anaquel, se define como el tiempo en que la preparación va a permanecer estable, siempre y cuando se almacene y conserve bajo las condiciones recomendadas. (5)

Para el desarrollo de un medicamento a partir de un principio activo ya utilizado previamente con el mismo objetivo y generalmente fuera de patente, resulta muy conveniente aprovechar la información que se encuentra publicada, para un caso así podemos establecer las siguientes etapas

- Revisión bibliográfica
- Estudios complementarios de preformulación
- Formulación y diseño del proceso a escala laboratorio
- Optimización y estudios a escala piloto
- Transferencia de tecnología y escalamiento
- Estudio de Mercado(Análisis y Valoración de presentaciones existentes, pruebas físico-químicas, químicas, etc.,).

Revisión bibliográfica: Debe incluir fuentes oficiales, libros, artículos científicos y técnicos relacionados con la forma farmacéutica, principio activo y excipientes, se debe poner mucha atención en el estado legal en todos los aspectos, revisar con mucho cuidado la legislación de los países en los que se pretende comercializar el medicamento; no debemos olvidar que las normas legales para los medicamentos son de las más estrictas.

La preformulación es puramente complementaria de aquellos aspectos que no fue posible encontrar durante la revisión bibliográfica, debe ponerse especial atención en los posibles polimorfos ya que éstos pueden afectar la estabilidad y la disolución de medicamento y con ello su bioequivalencia y calidad, incompatibilidades con los excipientes, tamaño de partícula y las propiedades fisicomecánicas de los polvos entre otros aspectos. Los estudios de confrontación resultan muy útiles para detectar posibles incompatibilidades, se pueden realizar con los excipientes por separado con el principio activo pero resulta conveniente realizarlos con "mini formulaciones" y solo en caso de encontrar incompatibilidades y resultar de interés proceder a las confrontaciones individuales.

El desarrollo de la formulación debe poner atención en aspectos críticos de la fórmula y del proceso tales como: La concentración de aglutinante o agentes activos de superficie, temperatura y tiempos de mezclado y secado, buscando detectar todos los parámetros que puedan ser críticos. Estos datos serán de utilidad para la elaboración del plan de validación. En esta etapa las evaluaciones físicas de los componentes de la fórmula y del producto formulado son indispensables y se requiere de la observación detallada de estas propiedades. El comportamiento de la desintegración y de la disolución es muy importante en el caso de las formas sólidas.

La optimización nos permite establecer los componentes de la fórmula, su concentración y el proceso ideales de acuerdo con el producto deseado. En este momento se trabaja a nivel piloto y deben tomarse en cuenta las operaciones unitarias para estudiar la factibilidad de escalamiento, se define el material de empaque y se validan los métodos analíticos de la fórmula y de limpieza, si es que no se tienen, se corren estudios de estabilidad y se establecen las especificaciones del producto y proceso. Los métodos estadísticos no son indispensables pero sí muy útiles para ahorrar tiempo y dinero además de ayudarnos a mejorar la reproducibilidad y robustez de la fórmula y del proceso.

La transferencia del conocimiento para la fabricación y control del producto es una transferencia de tecnología y es un aspecto esencial para asegurar el éxito, debe escogerse el momento apropiado para iniciarla, ya que existe el siguiente conflicto: tratar de asegurarse con

abundantes pruebas de desarrollo implica un alto costo y tratar de obviar pruebas aumenta el riesgo de fracaso.

La transferencia requiere de una buena organización y planeación de todos los aspectos relacionados con la fabricación, control y empaque. Se debe revisar la necesidad de capacitación sobre las nuevas técnicas, procesos y procedimientos por parte del receptor de la tecnología, la disponibilidad de materias primas, material de empaque, punzones, etc. Todas las partes: Desarrollo, producción, control, validación, etc., deben estar de acuerdo con los procedimientos de manufactura y control, se debe establecer el plan de validación antes de iniciar la fabricación en la planta de manufactura. Una vez realizada la manufactura, deberán evaluarse los resultados, correr estudios de estabilidad definitivos y estudios de bioequivalencia cuando sean necesarios. La validación y los estudios de estabilidad de los primeros tres lotes, permite establecer en forma definitiva las especificaciones del producto y da por concluida la fase de transferencia.

El escalamiento es el incremento del tamaño del lote, en particular el de fabricación, en el que deben cuidarse en no modificar aquellos aspectos que puedan alterar las características del producto entre las que se encuentran: el origen de los componentes de la fórmula, los parámetros del proceso, cambio de equipo, etc. nuevamente el estudio detallado de la disolución y de la estabilidad del producto son necesarios para establecer que el producto sigue cumpliendo con las características con las que fue diseñado, y en algunos casos será necesario realizar nuevos estudios de bioequivalencia.(21)

2. MONOGRAFÍAS:

2.1. MONOGRAFÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO:

2.1.1. PENTOXIFILINA:

Características:

- * Polvo cristalino blanco.
- * Punto de fusión: 102 a 105°C
- * Solubilidad: soluble en agua, muy soluble en cloroformo y metanol, ligeramente soluble en éter.
- * Constante de disociación: $pK_a = 0.3$
- * Nombres químicos:
 - a) 3,7-Dihidro-3,7 dimetil-1-(5-oxohexil)-1H-purina-2,6 diona;
 - b) 1-(5-oxohexil)-3,7 dimetilxantina;
 - c) 3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-1H,3H-purin-2,6-diona.
- * Nombres Comerciales:
 - Vazofirin
 - BL 191
 - Azupentat

-Durapental

-Rentilin

-Torental

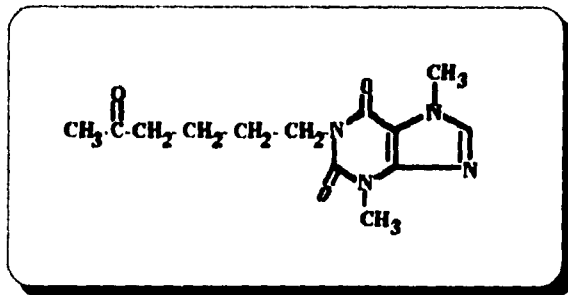
-Trental

-Xifen

* Peso molecular: 278.31 g/mol

* Fórmula empírica: C₁₃ H₁₈ N₄ O₃

* Estructura química:(3)



Propiedades farmacológicas:

Activa la circulación, sobre todo a nivel de la microcirculación, mejorando la capacidad de flujo sanguíneo y mediante un efecto antitrombótico.

- Reduce la viscosidad sanguínea elevada.
- Normaliza la deformidad eritrocitaria reducida.
- Inhibe la agregación plaquetaria.
- Reduce los niveles de fibrina patológicamente aumentados.

Los efectos hemodinámicos son menores: La resistencia periférica disminuye levemente. Sobre el corazón, la pentoxifilina tiene un efecto inotrópico positivo ligero.

Indicaciones terapéuticas:

Insuficiencia vascular cerebral y manifestaciones concomitantes como dificultad de concentración, pérdida de la memoria, vértigos, trastornos del sueño, cefalalgia, zumbido de oídos, abatinimiento, secuelas de accidentes vasculares cerebrales.

Enfermedades oclusivas de las arterias periféricas y alteraciones circulatorias de origen arteriosclerótico, inflamatorio o funcional; trastornos tróficos: úlceras de las piernas y gangrena.

Trastornos circulatorios oculares y de oído, asociados a procesos vasculares degenerativas y determinantes de una reducción de las funciones visuales y auditivas.(6,16)

2.2. MONOGRAFÍA DE LOS EXCIPIENTES:

2.2.1. Polivinilpirrolidona:

USP. Povidona

B.P. Povidona

*** Categorías funcionales:**

USP. aglutinante en tabletas, buen agente para el incremento de la viscosidad. B.P. excipiente farmacéutico, aglutinante.

*** Sinónimos:**

Polividona, polivinilpirrolidona, P.V.P., Kollidon, Plasdon.

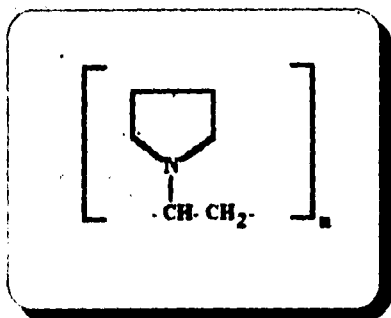
*** Nombres químicos y número de registro:**

2-pirrolidona, 1-etenil-, homopolimero; 1-vinil-2-pirrolidona-polimero (CAS-9003-39-8).

*** Fórmula empírica:**

(C₆ H₉ NO)_n

*** Estructura:**



*** Descripción:**

Polvo blanco o blanco cremoso, sin olor o muy poco olor e higroscópico.

*** Solubilidad:**

Fácilmente soluble en agua, arriba del 60%. Libremente soluble en muchos disolventes orgánicos incluyendo etanol, metanol, alcoholes polihídricos, ácidos, ésteres, cetonas, cloruro de metileno, cloroformo, dicloro etileno, butilamina, piridina y di y trietanolamina. Esencialmente insoluble en éter, hidrocarburos, tetracloruro de carbono, acetato de etilo y aceite mineral. (2)

2.2.2. ESTEARATO DE MAGNESIO:(2)

BP/EP,NF: Estearato de magnesio.

*** Categorías funcionales:**

USP:lubricante de tabletas y cápsulas

BP/EP: lubricante, antiadherente.

*** Sinónimos:**

Estearato metálico, sal de magnesio

*** Nombres químicos y número de registro:**

ácido octadecanoico; sal de magnesio; estearato de magnesio

(CAS-557-04-0).

*** Fórmula empírica:**

C₃₆ H₇₀ Mg O₄

*** Peso molecular:**

591.3 g/mol

*** Fórmula estructural:**

**CH₃ (CH₂)₁₆ COO **

Mg

CH₃ (CH₂)₁₆ COO /

*** Descripción:**

Polvo impalpable de bajo volumen de densidad, el olor y sabor son ligeros pero característicos, fácilmente se adhiere a la piel.

*** Solubilidad:**

Insoluble en agua, alcohol y éter, ligeramente soluble en alcohol caliente y benceno.

*** Punto de fusión: 88.5 °C**

2.2.3. SISTEMA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA. (S.L.S.): (8)

El S.L.S. está compuesto por:

a) Un polímero formador de película -Etilcelulosa-

-Polímero de liberación sostenida.

-Forma una barrera relativamente impermeable.

b) Plastificante -Sebacato de dibutilo y ácido oleico-

-Niveles apropiados de plastificación consistente.

-Plastificante molecular, es incorporado dentro de las partículas poliméricas.

-Mayor efecto en el uso como plastificante.

c) Otros ingredientes:

-Agua amoniacada.- vehículo para el sistema; el amonio es usado para estabilizar la dispersión polimérica.

-Silica calcinada.- antiadherente que facilita la aplicación del sistema de liberación sostenida.

*Características :

El Sistema de liberación sostenida es una dispersión líquida lechosa con olor característico a amoníaco. Como es una dispersión puede ocurrir un asentamiento al dejarlo reposar después de

tiempo, con una agitación suave del material se resuspende y se puede utilizar. Se debe evitar mezclar muy vigorosamente ya que forma espuma. El S.L.S. deberá almacenarse a temperatura ambiente y protegerse de la congelación.

ETILCELULOSA: (2)

*** Categoría funcional:**

NF: Aglutinante de tabletas, agente de recubrimiento.

*** Fórmula empírica:**

C₁₂ H₂₃ O₆ (C₁₂ H₂₂ O₅)_n-2 C₁₂ H₂₃ O₅

*** Descripción:**

Sin sabor, fluye libremente, es un polvo ligero blanco

*** Propiedades:**

Higroscopia: las diferentes formas de etilcelulosa no son afectadas por el agua.

*** Solubilidad:**

Insoluble en agua, glicerina y propilenglicol, soluble a diferentes grados en ciertos disolventes orgánicos dependiendo del contenido de sustituyentes etoxil.

2.2.4.SISTEMA DE RECUBRIMIENTO COLOR AZUL (2,8)

Este sistema está integrado de los siguientes componentes:

-Hidroxipropilmetilcelulosa

-Dióxido de Titanio

-Polisorbato 80

-Polietilenglicol

-Colorante

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA

*** Categorías funcionales:**

USP: Suspensor y/o agente incrementador de la viscosidad; aglutinante de tabletas, agente de recubrimiento, adhesivo anhidro, formador de película y estabilizador de emulsiones.

*** Sinónimos:**

Metilhidroxipropilcelulosa, propilenglicol éter de metilcelulosa. éter metilcelulosa propilenglicol.

*** Nombres químicos y número de registro:**

2-Hidroxipropilmetileter, celulosa;

celulosa de hidroxipropilmetileter

(CAS-9004-65-3).

*** Fórmula empírica:**

C₈ H₁₅ O₆ -(C₁₀ H₁₈ O₆)_n - C₈ H₁₅ O₅

*** Peso molecular:**

Aproximadamente: 86,000

*** Descripción:**

Sin olor, sin sabor, blanco-crema, fibras o polvo granular.

*** Solubilidad:**

Soluble en agua caliente, formando una solución viscosa coloidal, insoluble en alcohol, éter y cloroformo, pero soluble en mezclas de alcohol metílico y cloruro de metileno.

2.2.5. AEROSIL 200

*** Categoría funcional:**

NF: agente incrementante de la viscosidad, deslizante , agente para mejorar el flujo y desintegrante de tabletas.

*** Sinónimos:**

Silica coloidal, ácido salícico anhidro ligero, anhídrido salícico, bióxido de silicio calcinado, Aerosil, cab-o-sil, siloyd, bióxido de silicio coloidal.

*** Nombre químico y número de registro:**

Silica

(CAS-7631-86-9),

*** Fórmula empírica:**

SiO₂

*** Peso molecular:**

60.08

*** Descripción:**

Partículas microscópicas, ligeras, azul-blanco, sin olor, sin sabor, polvo amorfo.

*** Solubilidad:**

Insoluble en agua purificada, forma una dispersión coloidal, soluble en soluciones calientes de hidróxido alcalino, insoluble en ácidos excepto fluorhídrico, insoluble en disolventes orgánicos.

(2)

3. DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.1. PREFORMULACION:

Para realizar las pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente, se sometió primero el principio activo a degradación ácida y básica para poder observar los productos de degradación de éste y así detectar posteriormente estos productos si es que existe incompatibilidad con sus excipientes.

Material:

Frascos viales de vidrio de 10 ml color ámbar

Balanza analítica

Pipetas graduadas 1 ml

Cromatofolios de silicagel 60 F254

1 cámara cromatográfica

1 lámpara de luz U.V.

Estufa Blue M, Stabil-Therm

NaOH (1N)

H₂ SO₄ conc.

H₂ SO₄ (1N)

Pentoxifilina

Polivinilpirrolidona

S.L.S.Cloroformo

Etanol

3.1.2. Pruebas de degradación:

El principio activo fue sometido a las siguientes condiciones: Se colocó en 4 viales:

Vial # 1: 250 mg de pentoxifilina + agua

Vial # 2: 250 mg de pentoxifilina + NaOH (1N)

Vial # 3: 250 mg de pentoxifilina + H₂ SO₄ conc.

Vial # 4: 250 mg de Pentoxifilina + H₂ SO₄ (1N)

Temperatura: 60°C.

Durante 12 días.

Sistema de monitoreo:

- Fase estacionaria: **Placas de silicagel 60 F254, de 0.2 mm de espesor**
- Fase móvil: **Cloroformo-Etanol (9:1)**
- Sustancia de Referencia: **Pentoxifilina**

Los periodos de toma de muestra fueron de 5 días, 8 días y 12 días.

3.1.3. Pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente:

Se realizaron las pruebas de compatibilidad del principio activo-excipiente de acuerdo a la siguiente tabla:

1. Pentoxifilina-S.L.S.-P.V.P.(seco).
2. Pentoxifilina-P.V.P.-H₂O.
3. Pentoxifilina-S.L.S.(acuoso).
4. Pentoxifilina-P.V.P.-S.L.S.-H₂O.

Se colocaron en frascos ámbar y se sometieron a temperatura de 60°C.

Se tomaron muestras a los 3, 7 y 11 días.

Se utilizó la técnica de cromatografía en capa fina para evaluar la degradación química de las muestras, se usó como fase estacionaria silicagel y como fase móvil cloroformo-etanol (9:1).

3.2. FORMULACION:

Primera etapa: Se realizó la siguiente formulación y se probaron diferentes porcentajes de recubrimientos para probar una mejor disolución:

7

Formulación:

	(%)
Pentoxifilina	74.1
P.V.P.	1.5
S.L.S.*	22.2
Talco	1.9
Estearato de Mg	0.4

*** Sistema de liberación sostenida**

(%) de recubrimiento con S.L.S.

1. Sin recubrir

2. 1.2%

3. 3.6%

4. 6.0%

Segunda etapa: se realizó una matriz para probar el efecto del P.V.P. en la liberación, agregándolo en las diferentes etapas.

	1ra. granulación		2da. granulación		3ra. granulación	
	P.V.P	S.L.S.	P.V.P.	S.L.S.	P.V.P.	S.L.S.
Formulación 1.	1%	7.4%	0.5%	7.4%	0.5%	7.4%
Formulación 2.	0%	7.4%	0%	7.4%	2%	7.4%
Formulación 3.	2%	7.4%	0%	7.4%	0%	7.4%

Tercera etapa: Se aumentó la cantidad del S.L.S. y se agregó el P.V.P.

adecuadamente en sus cuatro granulaciones:

Formulación:	(%)
Pentoxifilina	69.0
P.V.P.	2.3
S.L.S.	27.9
Estearato de Mg	0.3
Aerosil 200	0.5

Se probó esta formulación con un recubrimiento del 1% con S.L.S. y sin recubrimiento.

3.2.1. Procedimiento de fabricación:

Material y equipo:

-Balanza granataria Ohaus Triple Beam Balance

-Mallas No. 8, 16 y 20

- Probeta de 50 ml.
- Espátula
- Estufa Marca Blue M. Stabil-Therm Modelo M080-191
- Tableteadora Stokes B-2 Serie 02-0141
- Bombo para recubrimiento
- Pistola de vacío
- Blister de P.V.C.
- Máquina formadora de Blister Uhlmann Modelo D7958
- Pentoxifilina
- Polivinilpirrolidona
- S.L.S.
- Estearato de Mg
- Aerosil 200
- Sistema de recubrimiento en color azul (S.R.A.)

Seguridad:

El personal involucrado deberá portar el uniforme adecuado, limpio, en buen estado, cofia, guantes de hule látex en buen estado, no portar ningún tipo de joyería ni cosméticos. y muy importante es la máscara que deberán portar, ya que el S.L.S. contiene amoniaco y es muy peligrosa su inhalación, al igual que es riesgosa la inhalación de la pentoxifilina.

Procedimiento:

a) Surtido y pesado de materias primas:

- Verificar limpieza de balanzas.
- Verificar que las materias primas estén aprobadas por control de calidad.
- Verificar pesada de cada materia prima.
- Identificar cada materia prima pesada.
- Trasladarlas al área de manufactura.

b) Manufactura:

1. Verificar la limpieza y el orden del cubículo y equipo.
2. Identificar cubículo.
3. Tamizar la pentoxifilina por malla # 20.
4. Agregar S.L.S. a la pentoxifilina.
5. Tamizar el granulado húmedo por malla # 8.
6. Secar a 40-45°C, tamizar por malla # 16.
7. Agregar P.V.P. al S.L.S. y mezclar. Regranular la pentoxifilina con este mezclado.
8. Tamizar el granulado húmedo por malla # 8.
9. Secar a 40-45°C, tamizar por malla # 16.

10. Agregar P.V.P. al S.L.S. y mezclar.
11. Tamizar el granulado húmedo por malla # 8.
13. Agregar P.V.P. al S.L.S. y mezclar, Regranular con éste la pentoxifilina.
14. Tamizar el granulado húmedo por malla # 8.
15. Secar el granulado húmedo y pasar por malla # 16.
16. Agregar estearato de Mg y Aerosil 200 previamente tamizado por malla # 20, mezclar por 5 minutos.
17. Caracterizar el granulado. (Ver apéndice 1)
18. Tabletear con las siguientes características:
 - Tabletas redondas cóncavas,
 - Diámetro: 13 cm
 - Peso: 580 mg \pm 58 mg
 - Dureza: 6-9 Kg
19. Recubrir con el S.R.A.

c) Acondicionamiento:

Acondicionar las grageas con el material de empaque seleccionado el cual fue blisters de P.V.C./Aluminio con 10 tabletas cada uno y empacados en cajas de cartón.

3.3. MÉTODO ANALÍTICO:

3.3.1. Material y equipo:

- Matraces volumétricos de 50ml.
- Pipetas volumétricas de 2ml.
- Equipo de ultrasonido
- Pipetas graduados de 10ml.
- Embudos de filtración rápida.
- Papel Whatman No. 41.
- Balanza analítica.
- Disolutor de paletas Erweka DT6 y Disolutor Elecsa Modelo DIE25-250.
- Espectrofotómetro.
- Mortero de porcelana con pistilo.

3.3.2. Valoración:

Preparación del estándar: Pesar exactamente alrededor de 25 mg de pentoxifilina estándar y transferirlo a un matraz volumétrico de 50 ml. Disolver en una pequeña cantidad de agua destilada y llevarlo al aforo con agua destilada, agitar bien, tomar una alícuota 2 ml de esta solución y llevar a 50 ml en un matraz volumétrico con agua destilada, mezclar bien.

Preparación de la muestra: Pesar y moler 20 tabletas, pesar una cantidad de polvo equivalente a 25 mg de pentoxifilina y transferir a un matraz volumétrico de 50 ml, disolver con un poco de agua destilada y someter a ultrasonido por 3 minutos, llevar al aforo con agua destilada, agitar bien. Filtrar y descartar los primeros 10 ml del filtrado, tomar una alícuota 2 ml del filtrado en un matraz volumétrico de 50 ml y llevar al aforo con agua destilada, mezclar bien.

Leer a una longitud de onda de 272 nm utilizando un blanco de lectura con agua destilada.
Calcular el contenido de pentoxifilina.

3.3.3. Disolución:

Condiciones:

Medio: 900 ml de agua destilada

Aparato: Disolutor Erweka DT6 y Disolutor Elecsa DIE25-250 de Paletas, tipo USP XXII

Temperatura: 37°C.

Velocidad: 100 R.P.M.

Tiempo: 8 horas.

Colocar una tableta en cada uno de los 6 vasos previamente pesadas, operar el disolutor con las condiciones antes mencionadas.

Tomar alícuotas de 10 ml del medio de disolución en los intervalos especificados y filtrar. Tomar una alícuota de 2 ml del filtrado y llevar a un matraz aforado de 50 ml, llevar al aforo con agua destilada, agitar bien.

Preparación del estándar: Seguir la metodología descrita en el punto 3.3.2.

Calcular la concentración de Pentoxifilina/tableta con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Abs.mtra.} \times \text{conc. st.} \times \text{F.D.} \times \text{Peso prom. de tabl.}}{\text{Abs.st.}} = \text{mg/tableta.}$$

Peso de c/tableta.

$$\frac{\text{mg/tab.}}{400 \text{ mg}} \times 100 = \% \text{ de liberación.}$$

Donde:

Abs.mtra. = Absorbancia de la muestra

Abs.st = Absorbancia de la solución de referencia

Conc.st. = 0.02 mg/ml

F.D. = Factor de dilución

Limites de disolución:

Tiempo:	% de liberación:
1 hora	No menos del 25%
3 horas	25% a 45%
6 horas	50% a 70%
8 horas	No menos del 70%

3.4. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO:

3.4.1. Introducción:

Linealidad del sistema:

Es la variación de la respuesta del sistema de medición con respecto a la concentración del analito, ésta se realiza para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo pre-establecido.

Se determina construyendo una curva de calibración (respuesta del instrumento-sistema vs cantidad adicionada de sustancia de referencia) de una misma solución de referencia, empleando al menos 5 diluciones para 5 concentraciones que pueden ser: 50, 75, 100, 125 y 150% de la concentración nominal y que se realizan por triplicado. Los criterios de aceptación se determinan

evaluando por el método de mínimos cuadrados los resultados obtenidos (regresión lineal). Estos criterios son:

El valor del intercepto en Y debe ser cercano a 0.

El valor del coeficiente de correlación, r , deberá ser de 0.99 o mayor.

El valor del coeficiente de determinación, r^2 , deberá ser de 0.98 o mayor.

Precisión del sistema:

La precisión está definida como el grado de concordancia entre los resultados de prueba individuales. Este parámetro considera sólo la contribución al error atribuible al sistema de operación o medición. Generalmente se expresa como la Desviación Estándar Relativa, DER, o Coeficiente de Variación, CV, el cual debe ser menor de 1.5 %, éste es una medida de la repetibilidad del sistema. Se puede determinar tomando en consideración el análisis al 100% realizado en la linealidad del sistema solo que realizado por sextuplicado.

Especificidad del método:

Es la capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente el analito en presencia de componentes que, puede esperarse, estén presentes en la muestra.

Se demuestra estableciendo experimentalmente que el excipiente y sustancias relacionadas al principio activo no interfieran con la medición. Frecuentemente puede expresarse como el grado de la diferencia de los resultados del análisis obtenidos de muestras conteniendo impurezas adicionadas, productos de degradación, compuestos químicos relacionados o ingredientes placebo, comparados con las muestras sin sustancias adicionadas. La especificidad es una medida del grado de interferencia (o ausencia de ella) en el análisis de mezclas de muestras.

Se determinan comparando los resultados de los análisis de muestras conteniendo impurezas, productos de degradación o ingredientes placebo con aquéllos obtenidos del análisis de muestras que no los contienen. Cuando las impurezas o productos de degradación no se pueden identificar o no están disponibles, la especificidad puede demostrarse por el análisis, con el método en cuestión, de muestras que contienen impurezas o productos de degradación comparando los resultados con aquéllos obtenidos de análisis adicionales de pureza (por ejemplo análisis cromatográfico, solubilidad de fase, calorimetría diferencial de barrido). El grado de concordancia de los resultados es una medida de la especificidad.

Se puede trabajar con las muestras de Linealidad del Método, con el nivel al 0% para ver efecto del placebo.

Intervalo:

Es la región entre los niveles superior e inferior del analito (incluyendo esos niveles) en donde se ha demostrado que el método es apropiado en cuanto a exactitud, precisión y linealidad. El intervalo es validado verificando que el método analítico proporcione precisión, exactitud y linealidad aceptables cuando se aplica a muestras conteniendo analito tanto en los extremos como dentro del intervalo.

Linealidad del método:

Es la variación de la cantidad de fármaco recuperada en el análisis como una función de la cantidad de fármaco adicionado a la muestra. El objetivo es conocer el intervalo de concentraciones en el cual la respuesta es lineal. Esto se determina para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo pre-establecido. Se caracteriza por el estudio de recobros de placebos cargados a diferentes niveles de concentración por arriba y por abajo del 100 %, incluyendo éste. La linealidad usualmente se expresa en términos de la varianza en torno a una recta de regresión lineal calculada de acuerdo a una relación matemática establecida. En esta determinación se considera lo siguiente:

Exactitud:

Se analiza de manera semejante a la exactitud al 100 % pero ahora considerando todo el intervalo estudiado.

Linealidad:

Se establece comprobando que la gráfica obtenida de cantidad recuperada tenga un comportamiento de $y=mx + b$, donde la pendiente, "m", y el intercepto, "b", no sean estadísticamente diferentes de 1 y 0, respectivamente.

Se determina por el método de recobro de sustancia de referencia o principio activo adicionado a placebo. Se adicionan al placebo, preparado íntegramente, cantidades conocidas del analito, cuando menos a 6 niveles de concentración. Generalmente se emplean los niveles: 0, 60, 80, 90, 100 y 120 % Se recomienda analizarlo por sextuplicado y en días diferentes, al azar, incluyendo en cada día la preparación de reactivos y soluciones de referencia. Cada muestra se analiza siguiendo el método propuesto.

Otro método es el recobro de sustancia de referencia o principio activo adicionado al producto. Se adicionan al producto cantidades conocidas del analito, a los mismos niveles de concentración anteriores y de la misma forma. Este método se emplea cuando no se conoce la formulación del producto o cuando no se tienen los materiales para la elaboración del placebo.

Exactitud y repetibilidad del método (al 100 %):

Es la medida de concordancia entre los resultados de un método analítico, obtenidos experimentalmente y el valor real para una muestra. Este parámetro se examina por comparación de la cantidad recuperada con respecto a la adicionada al placebo. Esto demuestra que el método analítico es confiable cuando se efectúa en varias ocasiones por un mismo analista en las mismas condiciones de operación.

Se determina empleando los resultados del nivel al 100 % de la linealidad del método.

Se determinan el promedio de recobro y el C.V., los cuales varían dependiendo del método empleado para el análisis.

Cuando se evalúa la exactitud en todo el intervalo lineal, se determinan los porcentajes recuperados a cada nivel de concentración y se calcula el CVt el cual deberá ser menor del 2.5 %, y el promedio de recobro deberá estar entre el 98 % y 102 % del valor teórico. El intervalo de confianza para la media al 95 % deberá encontrarse entre el 96 y 104 %, incluyendo el 100 %

Precisión del método:

Es el grado de concordancia entre medidas individuales en un proceso. Se mide de la siguiente forma:

1. *Repetibilidad*: Precisión del método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos aparatos. Con fines prácticos, el estudio está evaluado por el CV de la prueba de Exactitud al 100 %, así como por la linealidad del método. El criterio establecido es que el $CV < 2.0\%$.

2. *Reproducibilidad*: Precisión de un método analítico expresado como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes analistas en diferentes días.

El diseño más práctico y rápido es el siguiente:

-Analizar muestras de la formulación (producto terminado) con dos analistas en dos días diferentes.

-Realizar un análisis de varianza.

El método se considera reproducible y , por lo tanto, válido si:

i) No existe modificación estadísticamente significativa entre el porcentaje recuperado cuando el análisis se realiza por personas diferentes.

ii) No existe modificación estadísticamente significativa entre el porcentaje recuperado cuando el análisis se realiza en días diferentes.

Límite de detección:

Es un parámetro de prueba límite. Es la menor concentración de analito en una muestra que puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones experimentales

establecidas. Sólo se verifica que la concentración de analito esté por arriba o por abajo de cierto nivel. Esto significa que esta prueba es aplicable si el analito está en concentración pequeñísima (nivel menor) o si es componente traza.

Para evaluar este parámetro es necesario, en primer lugar, conocer y evaluar la variabilidad de la prueba en blanco. Es necesario repetir un cierto número de análisis (por ejemplo 10 veces) sobre una muestra del blanco. Se obtiene así un valor medio y una desviación estándar de la medición o de la señal en las condiciones previstas de análisis del compuesto.

Límite de cuantificación:

Es un parámetro cuantitativo para determinar niveles bajos de compuestos en muestras, tales como impurezas, en sustancias farmacéuticas y productos de degradación en formas farmacéuticas. Es la más baja concentración del analito en la muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones de prueba establecidas. El límite de cuantificación se expresa como la concentración del analito (por ejemplo: %, ppb, etc.) en la muestra.

Tolerancia:

Es el grado de reproducibilidad de los resultados obtenidos por el análisis de las mismas muestras bajo una variedad de condiciones de prueba, tales como diferentes laboratorios,

diferentes tiempos de análisis, diferentes temperaturas de análisis, diferentes días, etc. Se expresa normalmente como la influencia de variables operacionales y ambientales sobre los resultados analíticos.

Se puede determinar la estabilidad de la solución de medición; esta determinación nos permite conocer las condiciones y tiempo en que la muestra mantiene sus características originales; es decir, el tiempo que una solución puede permanecer antes del análisis sin comprometer su exactitud.(9,10)

3.4.2. Material:

- Matraces volumétricos de 50 ml.**
- Pipetas volumétricas de 2 ml.**
- Equipo de ultrasonido.**
- Pipetas graduadas de 10 ml**
- Embudos de filtración rápida.**
- Papel Whatman No. 41**
- Balanza analítica.**
- Disolutor de paletas.**
- Espectrofotómetro.**
- Mortero de porcelana con pistilo.**
- Matraz volumétrico de 200 ml.**
- Matraces de 25 ml.**

-Pipetas volumétricas de 2, 3, 4, 5, 6 ml.

3.4.3. Método analítico:

Realizar la metodología del punto 3.3.2.

3.4.4. Linealidad del sistema:

Solución patrón: (125 mcg/ml.)

Pesar 25 mg de pentoxifilina y transferir a un matraz volumétrico de 200 ml y aforar con agua destilada. Tomar el volumen de alicuota de acuerdo con la siguiente tabla y llevar a 25 ml con agua destilada.

Nivel %	Vol. alicuota (ml)	conc. mcg/ml.	No. de réplicas
50	2	10	3
75	3	15	3
100	4	20	6
125	5	25	3
150	6	30	3

Leer a 272 nm.

3.4.5. Precisión del sistema:

Tomar los resultados obtenidos con el nivel a 100 % y calcular los valores de valor medio, C.V.,

3.4.6. Linealidad del método:

Pesar 11.2 mg de placebo, agregar los miligramos de pentoxifilina para cada vez de acuerdo con la tabla, transferir a un matraz volumétrico de 50 ml colocar en el ultrasonido 2-3 minutos, aforar con agua destilada, filtrar por papel Whatman No. 41 y tomar 2 ml., transferirlos a un matraz de 50 ml y aforar con agua destilada.

Nivel %	mg. adicionados	conc. mcg/ml
0	0	0
60	15	12
80	20	16
90	22.5	18
100	25	20
120	30	24

Realizar por sextuplicado cada uno y al azar calcular los miligramos recuperados.

Preparar una solución de referencia cada día que se hacen las determinaciones.

3.4.7. Exactitud y Repetibilidad del método (al 100 %):

Emplear los resultados del nivel al 100 % obtenidos en la linealidad del método y determinar el C.V.

3.4.8. Reproducibilidad:

Realizar el análisis de producto terminado, con el método indicado en la valoración, con 2 analistas en 2 días diferentes por triplicado. Preparar una solución de referencia cada día.

3.4.9. Tolerancia:

Guardar una muestra de reproducibilidad y dividirla en 2 partes, dejando una en refrigeración y otra a temperatura ambiente, leer a las 24 horas. Preparar una solución de referencia reciente.

3.5. ESTABILIDAD FISICOQUIMICA:

PROTOCOLO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Estabilidad:

Es la propiedad de un medicamento y/o fármaco contenido en un determinado material de empaque para mantener, entre límites especificados y durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas, biológicas y terapéuticas que tenía en el momento de ser fabricado.

Estudios de estabilidad:

Pruebas que se efectúan para determinar la forma en que se modifican las características físicas, químicas, microbiológicas, biológicas y terapéuticas de un fármaco o de un medicamento, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz, con objeto de establecer las condiciones de conservación y los periodos de reevaluación y de caducidad correspondientes.

Estabilidad acelerada:

Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un fármaco o medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenaje.

Se deben llevar a cabo en tres lotes pilotos y/o de producción en un periodo de tres meses para medicamentos con fármacos conocidos y seis meses para medicamentos con fármacos nuevos a 40°C +/- 2°C con 75 % de humedad relativa +/- 5 %, y a 30°C +/- 2°C analizados al inicio, 30 días, 60 días y 90 días para los primeros, y al inicio, 30 días, 60 días, 90 días y 180 días para medicamentos con fármacos nuevos. Se debe indicar el tipo y composición del envase primario.

Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real):

Son aquéllos en los que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del fármaco o del medicamento durante el tiempo de reevaluación o de caducidad, la cual se justifica en la solicitud de registro y debe aparecer en el marbete.

Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción en las condiciones de temperatura (30°C +/- 2°C) y/o particulares por un periodo mínimo de 24 meses para confirmar la fecha de caducidad tentativa.

En la Conferencia Internacional de Armonización (ICH): "Harmonisation of Stability Testing Requirements", abril 1992, se estableció que:

El diseño del programa de estabilidad para el medicamento, deberá basarse en el conocimiento de la conducta y propiedades del fármaco y en la experiencia obtenida de los estudios de estabilidad del fármaco.

En cuanto a condiciones de almacenamiento especifica que:

Otras condiciones de almacenamiento son permitidas si es justificado. Los medicamentos sensibles al calor pueden ser almacenados bajo condiciones alternativas con temperatura inferior la cual eventualmente podrá designarse como la temperatura de los estudios de estabilidad a largo plazo.

Pueden necesitarse consideraciones especiales en productos que cambien físicamente o químicamente en condiciones de almacenamiento con temperatura inferior como por ejemplo las suspensiones o emulsiones las cuales pueden sedimentarse o las cremas, aceites o preparaciones semi-sólidas las cuales pueden mostrar un incremento en la viscosidad.

El almacenamiento bajo condiciones de humedad relativa alta aplica particularmente a formas farmacéuticas sólidas en envases semipermeables.

"Cambio significativo" en las condiciones de estabilidad acelerada es definido como:

- Una pérdida del 5% en la concentración desde el valor obtenido en la valoración inicial.
- Cualquier producto de degradación especificado excede su límite de especificación.
- El producto excede los límites de pH.

-Pérdida de las especificaciones para apariencia y propiedades físicas.(7, 18, 14)

3.5.1. Parte experimental:

Material:

- Balanza granataria Ohaus de Triple Brazo
- Mallas No. 8, 16,y 20.
- Probeta 50 ml.

Material:

- Espátula
- Estufa Marca Blue M, Stabil-Therm Modelo M080-191 a 30°C
- Cámara climática HOT PACK a 40°C con 75 % de H.R.
- Termómetro
- Tableteadora Stokes B-2 Serie 02141
- Bombo
- Pistola de aire para compresora marca Adir
- Blister de PVC
- Matraces volumétricos de 50 ml
- Pipetas volumétricas de 2 ml.
- Pipetas graduadas de 10 ml.

- Embudos de filtración rápida
- Papel Whatman No. 41
- Disolutor de paletas Erweka DT6 y Elecsa Modelo DIE25-250
- Espectrofotómetro
- Mortero de porcelana con pistilo
- Termómetro
- Cámara cromatográfica
- Lámpara de luz U.V.
- Cromatofolios de sílica gel 60 F254 de 0.2mm de espesor

Material:

- Pentoxifilina
- Polivinilpirrolidona
- S.L.S.
- Estearato de Magnesio
- Aerosil 200
- S.R.A.
- Cloroformo
- Etanol

3.5.2. Procedimiento:

1. Fabricar 3 lotes a nivel piloto con 2000 tabletas por lote, siguiendo el procedimiento descrito en el punto 3.2.1. (procedimiento de fabricación).

2. Acondicionar el producto en el material de empaque seleccionado: Blister con película de P.V.C. transparente con lámina de Aluminio, cada uno con 10 tabletas éstas irán en cajas de cartón.

3. Cada caja deberá contener los siguientes datos:

-Estudio de estabilidad acelerada.

-Producto:

-No. de Lote:

-No. de estabilidad:

-Fecha de montaje:

-Condición de estudio:

-Responsable:

-Vo. Bo.

4. Distribuir las tabletas como sigue:

-Colocar a temperatura ambiente 250 tabletas

-Colocar a 30°C 250 tabletas

-Colocar a 40°C con 75 % de H.R. 250 tabletas

-Análisis inicial 50 tabletas

5. Analizar el producto al inicio, a los 30, 60 y 90 días, realizando las siguientes determinaciones:

"Cromatografía en capa fina"

Seguir el procedimiento descrito en el capítulo 3 punto 3.1.3.

Realizar la preparación de las muestras de la siguiente forma:

Muestra No	
1	Sol. de referencia de pentoxilina
2	Lote 1
3	Lote 2
4	Lote 3

-Apariencia física: cumple con la descripción: Tabletas azules sin motear.

-Valoración del principio activo:

Límites (90.0-110.0%) utilizando el método espectrofotométrico, siguiendo el procedimiento del capítulo 3 punto 3.3.2.

-Disolución: Siguiendo el procedimiento del capítulo 3 punto 3.3.3.

4. RESULTADOS:

4.1. DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

TABLA A.

		Muestra	No. de manchas observadas	r.f.
Cromatoplaça 1	1	Ref. de pentoxifilina	1	0.8
	2	Pentoxifilina-Agua	1	0.8
Cromatoplaça 2	3	Ref. de pentoxifilina	1	0.8
	4	Pentoxifilina-NaOH(1N)	4	0.8
				0.7
				0.5
			0.4	
Cromatoplaça 3	5	Ref. de pentoxifilina	1	0.60
	6	Pentoxifilina-Ac.Sulfurico (Cocentrado)	2	0.65
				0.63
Cromatoplaça 4	7	Ref. de pentoxifilina	1	0.8
	8	Pentoxifilina-Ac.Sulfurico (1N)	3	0.8
				0.6
				0.5

El r.f. de 0.8 es el correspondiente a la pentoxifilina, los demás r.f. son de degradación y no fueron identificados por la falta de estándares de referencia.

4.2 COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTE.

TABLA B.

3er DIA					
		Muestra	No. de manchas observadas	r.f.	Intensidad
Cromatoplaca 1	1	Ref. de pentoxifilina	1	0.8	
	2	Pentoxifilina-P.V.P-Agua	1	0.8	Igual al estándar
Cromatoplaca 2	3	Ref. de pentoxifilina	1	0.8	
	4	Pentoxifilina-S.L.S(acuoso)	1	0.8	Igual al estándar
Cromatoplaca 3	5	Ref. de pentoxifilina	1	0.7	
	6	Pentoxifilina-S.L.S.-P.V.P(seco)	1	0.7	Igual al estándar
Cromatoplaca 4	7	Ref. de pentoxifilina	1	0.8	
	8	Pentoxifilina-P.V.P.-S.L.S.-Agua	1	0.8	Igual al estándar

TABLA C.

7o DIA					
		Muestra	No. de manchas observadas	r.f.	Intensidad
Cromatoplaca 1	1	Ref. de pentoxifilina	1	0.8	
	2	Pentoxifilina-P.V.P-Agua	1	0.8	Igual al estándar
Cromatoplaca 2	3	Ref. de pentoxifilina	1	0.8	
	4	Pentoxifilina-S.L.S(acuoso)	1	0.8	Igual al estándar
Cromatoplaca 3	5	Ref. de pentoxifilina	1	0.8	
	6	Pentoxifilina-S.L.S.-P.V.P(seco)	1	0.8	Igual al estándar
Cromatoplaca 4	7	Ref. de pentoxifilina	1	0.8	
	8	Pentoxifilina-P.V.P.-S.L.S.-Agu a	1	0.8	Igual al estándar

TABLA D.

11o DIA					
		Muestra	No. de manchas observadas	r.f.	Intensidad
Cromatopla 1	1	Ref. de pentoxifilina	1	0.8	
	2	Pentoxifilina-P.V.P-Agua	1	0.8	Igual al estándar
Cromatopla 2	3	Ref. de pentoxifilina	1	0.5	
	4	Pentoxifilina-S.L.S(acuoso)	2	0.5	Igual al estándar
				0.3	Menor al estándar
Cromatopla 3	5	Ref. de pentoxifilina	1	0.8	
	6	Pentoxifilina-S.L.S.-P.V.P(seco)	1	0.8	Igual al estándar
Cromatopla 4	7	Ref. de pentoxifilina	1	0.4	
	8	Pentoxifilina-P.V.P.-S.L.S.-Agua	3	0.4	Igual al estándar
				0.2	Menor al estándar
				0.1	Menor al estándar

4.3 DESARROLLO DE LA FORMULACION:

La variable de respuesta para todas las pruebas fue el % de Pentoxifilina disuelta a las 1a, 3a, 6a, y 8va. horas.

Los resultados de reología del granulado fueron los siguientes:

Densidad aparente:

P1 = 48.39 ml

V = 25 ml da. = 0.5052

P2 = 61.02 ml

Densidad compactada:

V cte = 24 ml dc. = 0.5262

Índice de Carr (% de compresibilidad)

$$\% C = \frac{dc - da}{dc} \times 100 \quad \% C = 4.0\%$$

% de compresibilidad que indica un flujo excelente

Velocidad de flujo:

Tiempo: 0.4 seg.

altura: 1.2 cm

radio: 1.9 cm $V_f = 31.57$

diametro.: 3.8 cm

Ángulo de reposo:

$$\tan \theta = \frac{h}{r} \quad \theta = 11.88^\circ$$

ángulo de reposo que indica un flujo excelente

1a. Prueba:

Se partió de una formulación propuesta:

Formulación	%
Pentoxifilina	74.07
P.V.P.	1.48
S.L.S.	22.22
Talco	1.85
Estearato de Magnesio	0.37

% de recubrimiento (S.L.S.) utilizado:

Sin recubrir:

1.23

3.6

6.0

Sin recubrimiento:

(tiempo)

1a. hora

3a. hora

(% de liberación)

57.51

84.97

Con recubrimiento al 1.23% :

(tiempo)

1a. hora

3a. hora

(% de liberación)

25.51

57.64

Con recubrimiento al 4% :

(tiempo)

1a. hora

3a. hora

(% de liberación)

19.91

Con recubrimiento al 6% :

(tiempo)	(% de liberación)
1a. hora	5.99
3a. hora	6.3

No se realizaron las pruebas a las demás horas, ya que no cumplían con las especificaciones.

2a. Prueba:

Matri: probando el efecto del P.V.P.

Se realizaron las disoluciones y se observó lo siguiente:

1a. Formulación:

	1er granulado	2o granulado	3er granulado
1a hora	72.06%	48.43%	40.79%
3a hora	120.36%	74.03%	62.06%

2a. Formulación:

	1er granulado	2o granulado	3er granulado
1a hora	89.33%	57.83%	45.26%
3a hora	121.2%	88.42%	72.6%

3a. Formulación:

	1er granulado	2o granulado	3er granulado
1a hora	105.23%	58.73%	53.31%
3a hora	123.03%	88.6%	77.86%

Se observó que para la formulación (1), se agregó el P.V.P. en los tres granulados en un porcentaje de 1 %, 0.5 % y 0.5 % respectivamente el cual nos dio los mejores resultados, ya que sus disoluciones fueron menores para sus tres granulados, por lo que se toma ese tipo de distribución del P.V.P.

3a. Prueba:

Se realizó un aumento en el S.L.S. y P.V.P.

Formulación	%
Pentoxifilina	69
P.V.P.	2.32
S.L.S.	27.86
Estearato de Magnesio	0.34
Aerosil 200	0.46

Se le hicieron las pruebas de disolución a esta formulación sin recubrimiento y con recubrimiento al 1 %

Sin recubrimiento (S.L.S.):

(tiempo)	(% de disolución)
1a hora	33
3a hora	48.5
6a hora	62.99

Con recubrimiento al 1% :

(tiempo)	(% de disolución)
1a hora	10.04
3a hora	10.7

No se hicieron las demás disoluciones, ya que no pasaron la prueba, pero se tomó en cuenta la formulación sin recubrir ya que es el más cercano a las especificaciones, y solo se adicionó un 2.5% de P.V.P. para su mejor liberación.

4.4 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

4.4.1 Linealidad del sistema:

Tabla No. 1 y Gráfica No. 1

$b=0.0526$

$m=0.03184$

$r=0.9999$

$br=0.07629$

$nr=0.9237$

$r2=0.9998$

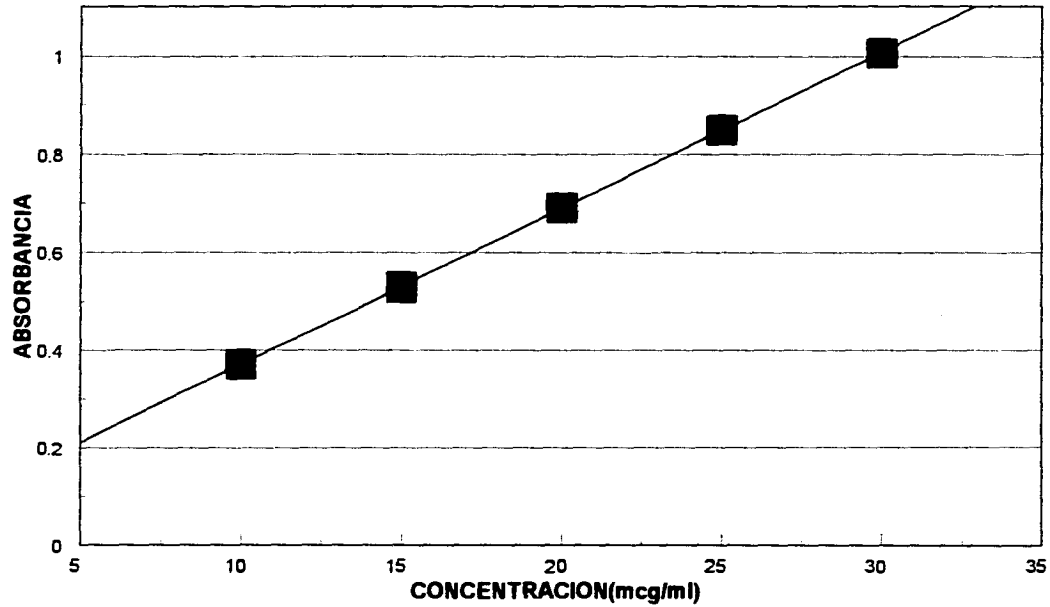
Por los datos y gráfica obtenida se concluye que existe una relación altamente significativa entre la concentración del analito (mcg/ml) y la respuesta obtenida, por lo que se infiere que el sistema es lineal en el intervalo de concentraciones especificado.

Tabla No 1.

4.4.1. Linealidad del sistema					
Nivel %	Conc. mcg/ml	Absorbancia	Media	Desviación estándar	C.V. %
50	10	0.370 0.369 0.371	0.370	0.001	0.27
75	15	0.530 0.530 0.530	0.530	0.000	0.00
100	20	0.691 0.690 0.694 0.690 0.693 0.690	0.691	0.00175	0.253
125	25	0.850 0.850 0.850	0.850	0.000	0.00
150	30	1.005 1.005 1.008	1.006	0.00173	0.172

PENTOXIFILINA GRAGEAS 400 mg

LINEALIDAD DEL SISTEMA



GRAFICA No 1

4.4.2 Precisión del sistema.

Tabla No 2.

Tabla No 2.

Tomando el nivel al 100% de la curva de linealidad del sistema, se tienen los siguiente resultados.

4.4.2. Precisión del sistema					
Conc. mcg/ml	Replica No	Absorbancia	Media	Desviación estándar	C.V. %
20	1	0.691	0.6913	0.00175	0.2533
	2	0.690			
	3	0.694			
	4	0.690			
	5	0.693			
	6	0.690			

El C.V. es menor al 2.05 establecido, por lo que se concluye que el sistema es preciso en la concentración trabajada.

4.4.3 Linealidad del Método

Tabla No. 3 y Gráfica No. 2

Los resultados de la curva de calibración para la linealidad del método son:

$$b = -0.3325$$

$$m = 1.014$$

$$r = 0.9992$$

$$r^2 = 0.9984$$

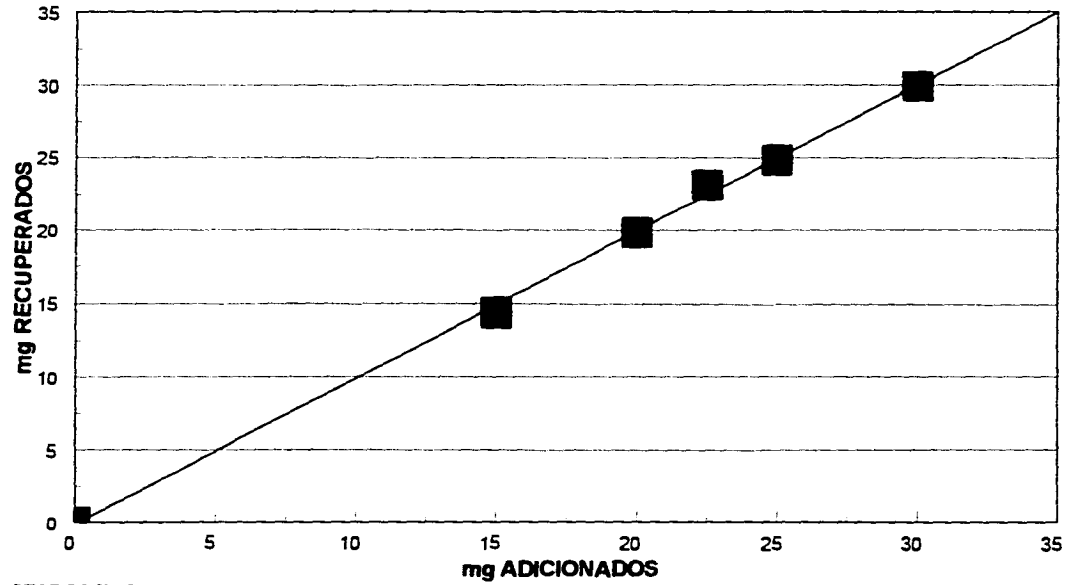
De lo anterior se infiere que existe una relación altamente significativa entre los miligramos adicionados y los miligramos de principio activo recuperados, por lo que se concluye que el método es lineal en el intervalo de concentraciones establecido.

Tabla No 3.

4.4.3. Linealidad del método.							
Nivel %	mg adicionados	Absrbancia	mg recuperados	media de mg recuperados	Desviación estándar	C.V. %	% Recuperado
0	0	0.001	0	0	0	0	0
		0.004	0				
		0.001	0				
		0.001	0				
		0.001	0				
		0.001	0				
60	15	0.352	14.19	14.39	0.154	1.07	94.53
		0.358	14.44				96.26
		0.375	15.67				104.46
		0.359	14.50				96.66
		0.360	14.4				96.00
		0.364	14.56				97.06
80	20	0.498	20.0	19.82	0.210	1.06	100.00
		0.469	18.9				94.5
		0.480	20.0				100.00
		0.489	20.06				100.00
		0.490	19.6				98.0
		0.492	19.68				98.4
90	22.5	0.574	23.14	23.14	0.440	1.939	102.84
		0.565	23.62				104.9
		0.564	23.5				104.4
		0.549	22.95				102.0
		0.539	22.5				100.0
		0.535	21.4				95.1
100	25	0.662	25.24	24.86	0.313	1.26	100.96
		0.621	25.04				100.16
		0.612	24.67				98.68
		0.633	26.46				105.84
		0.623	24.92				99.68
		0.611	24.44				97.76
120	30	0.743	29.96	29.91	0.53	1.77	99.86
		0.740	29.84				99.46
		0.737	30.8				102.66
		0.734	29.36				97.86
		0.735	29.4				98.00
		0.753	30.12				100.4

PENTOXIFILINA GRAGEAS 400 mg

LINEALIDAD DEL METODO



GRAFICA No 2

GRAFICA No 2

4.4.4 Exactitud y repetibilidad del Método

Tabla No. 4. Tomando el nivel al 100% de la curva de linealidad del método, se tienen los siguientes resultados.

4.4.4. Exactitud y repetibilidad del método					
mg adicionados	Absorbancia	mg recuperados	Media	Desviación estándar	C.V. %
25	0.626	25.24	24.84	0.313	1.26
	0.621	25.04			
	0.612	24.67			
	0.633	26.46			
	0.623	24.92			
	0.611	24.44			

El C.V. es menor al 2.0% establecido, por lo que se concluye que el método es repetible al 100%.

El C.V. total es de: 2.3523

Por lo que es repetible en todo el intervalo de concentración especificado.

4.4.5 Especificidad del método:

Tablas A, B, C, y D

Tabla No. 3 (Resultados del Nivel al 0 %)

No existe degradación significativa del fármaco investigado por Cromatografía en Capa Delgada.

No existe interferencia del placebo, por lo que se concluye que el método es específico para los fines que se requiere.

4.4.6 Reproducibilidad del método:

Para evaluar este parámetro, se fabricaron lotes piloto de las tabletas con el principio activo y se analizaron por dos analistas diferentes y en dos días diferentes, por triplicado, como se muestra en la tabla No. 5

Tabla No 5. Para evaluar este parámetro se fabricaron lotes piloto de las tabletas con el principio activo y se analizaron por dos analistas diferentes en dos días diferentes, como se muestra en la tabla:

4.4.6. Reproducibilidad del método			
		DÍA	
		1	2
ANALISTA	1	103.00 98.79 98.19	98.89 100.33 98.74
	1	98.63 97.95 101.8	98.48 103.2 100.98

Resultados expresados en % de principio activo obtenido en la valoración.

Tabla de análisis de varianza					
Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Fcal.	Ftab.
Analista	1	0.8	0.8	0.43	0.58
Día/Analista	2	3.74	1.87	0.43	0.67
Error	8	34.88	4.36	-----	-----

4.4.7 Tolerancia del Método

Tabla No. 6. (Estabilidad de la muestra analítica).

4.4.7. Tolerancia			
	Inicial	Condición a 24 horas	
	Muestra inicial	Refrigeración	Temperatura ambiente
	100.75	102.50	103.60
	102.4	104.07	104.38
	102.85	104.85	106.11
Media	102	103.80	104.69
Desviación estándar	1.1056	1.196	1.284
C.V.	1.083	1.153	1.226

Resultados expresados en % de principio activo obtenido en la valoración a las 24 horas, manteniendo las muestra en las condiciones que se indican.

5. ANÁLISIS DE RESULTADOS:

a) En el cuadro de degradación de la pentoxifilina, se observa que ésta es más susceptible a degradarse en medio alcalino que en el ácido, ya que , en medio ácido concentrado no sufre una degradación tan marcada como en medio alcalino. No se pudieron determinar los productos de degradación por falta de estándares de referencia.

Se observó que la formulación de la pentoxifilina con los excipientes utilizados es estable siempre y cuando esta formulación esté en seco, ya que cuando se encuentra en medio acuoso ya sea con agua o con el S.L.S. (acuoso) no tiene una estabilidad total como se puede ver en las tablas de compatibilidad del principio activo-excipientes. Por lo que para nuestros fines, que son tabletas, nos resulta muy estable y aceptable.

b) Para el desarrollo de la formulación, se realizaron las pruebas de reología al granulado obteniéndose resultados que demuestran que el granulado cumple con las características adecuadas para una buena compresión, ya que el % de compresibilidad nos indica el flujo y la compresibilidad la cual fue excelente. el resultado de la determinación de ángulo de reposo fue excelente. Estos resultados se reflejaron en el momento de la compresión ya que fue satisfactorio.

Posteriormente se observó que la formulación más cercana a los límites propuestos fue la que contenía un 27.86% de S.L.S. el cual por estar en medio acuoso se agregó en 4 etapas de granulación, así se pudo optimizar el método para poder trabajar a gran escala.

c) Para la validación del método se observa que las linealidades tanto del sistema como del método presentan una respuesta lineal como se observan en las gráficas de cada una; para la linealidad del método se introdujo el 0%, esta concentración nos ayuda a evaluar la especificidad del método en relación al efecto del placebo, el cual fue insignificante. Se realizó por sextuplicado con el fin de tener un criterio aplicable estadísticamente válido sobre la respuesta.

En la linealidad del método se propone realizar las pruebas al azar para determinar la variabilidad día-día del analista, efectuando al mismo tiempo ensayos de tolerancia del sistema y del método de análisis.

Con respecto a la tolerancia del método y estabilidad de la muestra analítica, es recomendable almacenar la muestra preparada en refrigeración durante un tiempo máximo de 24 horas con el fin de que las lecturas no nos den valores erróneos.

d) Aun no existe ninguna norma oficial ni farmacopeica que legisle este producto por lo que se trabajó guiándonos por la información proporcionada por el fabricante del principio activo, la bibliografía y las pruebas realizadas en el laboratorio.

6. CONCLUSIONES

a) Al realizar el estudio de degradación del principio activo, nos ayudó a determinar los productos de degradación, y así poder observar las posibles incompatibilidades que se pudieran presentar con alguno de los excipientes. Este estudio nos proporcionó información que confirma que no existe incompatibilidad entre el principio activo y sus excipientes en formulación sólida.

b) Se cumplieron los objetivos planteados ya que al ajustar la formulación se logró optimizar ésta, y así obtener la liberación propuesta, ya que se basó en la modificación tanto del P.V.P. como del S.L.S. el cual quedó con un porcentaje de 2.5% de P.V.P. y un 27.86% de S.L.S., sin necesitar recubrimiento que modifique su liberación, solo se utilizó un recubrimiento de color para identificación del producto.

c) Con respecto al método de análisis rutinario del control de calidad para cuantificar pentoxifilina en tabletas, éste es lineal, exacto, preciso, específico, por lo que se considera apropiado para lo que fue diseñado.

APÉNDICE I

Determinación de las características reológicas de polvos y granulados

Para conocer el comportamiento reológico del polvo es necesario determinar:

- Densidad aparente (d_a)
- Densidad compactada (d_c)
- Índice de Carr (% de compresibilidad) (%C)
- Velocidad de flujo (V_f)
- Ángulo de reposo (θ)

Densidad aparente:

Es la masa del polvo dividida por el volumen total ocupada por el mismo, incluyendo los poros abiertos y cerrados, depende de la distribución del tamaño de partícula, la tendencia a adherirse unas con otras y de su forma.

Procedimiento:

Pesar la probeta de 50 ml, vacía, en una balanza granataria, registrar el peso (P1). Vaciar materia prima o granulado hasta el nivel de 40 ml, registrar el volumen exacto (V). Pesar la

probeta con la materia prima o el granulado, registrar el peso (P2), calcular la densidad aparente (da).

$$da = \frac{P2 - P1}{V}$$

Densidad compactada:

Procedimiento: Tapar la probeta del punto anterior, sostener la probeta con el polvo a una distancia de 5 cm de la superficie de la mesa (sobre una base amortiguada) y dejarla caer 25, 50, 75, 100, 125 veces, determinando el volumen cada 25 veces hasta que éste se mantenga constante, registrar datos.

Calcular la densidad compactada (dc).

$$dc = \frac{P2 - P1}{V \text{ cte.}}$$

Determinación del índice de Carr (% de compresibilidad):

Procedimiento: Tomar los valores de (da) y (dc) y calcular el % de compresibilidad (%C).

$$\% C = \frac{dc - da}{dc} \times 100$$

Comparar el valor obtenido con el siguiente criterio:

%C	Flujo y compresibilidad
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
*23-25	Pobre
33-48	Muy pobre
>40	Pésimo

*Podría mejorar por adición de un deslizante.

Determinación de la velocidad de flujo:

Definición de Flujo : Es la resistencia que poseen los polvos a moverse, la causa tanto en la totalidad del lecho de las partículas entre sí, la fricción interna del conjunto y su estructura. Es un parámetro importante no solo por su efecto directo en la uniformidad de peso, sino también en el mezclado sólido-sólido y homogeneidad del pulverizado. Puede prever las dificultades en producción, ya que si un polvo fluye bien no dará problemas durante el mezclado con cualquier tipo de tolva.

Procedimiento: Colocar el embudo de plástico en un soporte universal con anillo metálico aproximadamente a 7 cm de altura de la base.

Colocar como base una caja petri invertida, centrada debajo del embudo.

Colocar un trozo de tela de fibra tapando la salida del embudo.

Transferir 20 gr. del polvo o granulado dentro del embudo.

Retirar la tela y simultáneamente, con cronómetro tomar el tiempo de flujo del polvo en segundos (t).

Parar el cronómetro cuando todo el polvo haya pasado a través del embudo.

Determinar la velocidad de flujo (Vf).

$$Vf = \frac{g}{t}$$

Realizar la prueba por lo menos 3 veces.

Determinación del ángulo de reposo:

Procedimiento: Medir la altura del montón de polvo del punto anterior, por diferencia de medidas:

A1 = altura de la base - embudo

A2 = altura del pico del montón - embudo

h = A1 - A2 = altura del montón

Medir el radio en cm de la circunferencia ocupado por el polvo. (Normalmente emplea toda la caja de petri).

Calcular el ángulo de reposo:

$$\tan \theta = \frac{h}{r}$$

Realizar la prueba al menos por 3 veces.

Comparar el valor obtenido con el siguiente criterio:

0	Flujo
<25°	Excelente
25°-30°	Bueno
*30°-40°	regular
>40°	Muy pobre

* Podría mejorar el flujo con la adición de 0.2% de aerosil. (20)

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. **American Pharmacy Vol. NS25, No.3, March 1985/188.**
2. **Boylan C. James "Handbook of Pharmaceutical excipients" American Pharmaceutical Association 2215 Constitution Avenue, NW Washington, DC 200037 USA.**
3. **Budavari Susan. Editor "The Merck Index" 11 th. Ed. Merck & Co. Inc. Rahway, N.J. USA. (1128): 1124, 1989.**
4. **Clark's "Isolation and identification of drugs" 2nd edition, London The Pharmaceutical Press, 1986.**
5. **D. Roman, Fernando "Innovación y desarrollo farmacéutico" Asociación Farmacéutica Mexicana AC. México 1990.**
6. **Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM. Edición 40 (1994).**
7. **Harmonisation of stability testing requirements" The Regulatory Affairs Journal, August 1992.**

8. Información Técnica del Proveedor; Colorcom S.L.S.; Pentoxifilina" SOL Pharmaceuticals limited, Hyderabad A.P"; India 1994.
9. Jiménez Vargas Enrique, "Un acercamiento a la validación de métodos analíticos". Parte 1 Pharma News. 1 (5): 16-17, 1990.
10. Jiménez Vargas Enrique. "Un acercamiento a la validación de Métodos analíticos" parte 2. Pharma News 1 (6): 15-20, 1990.
11. Lachman, Loen; "The Theory and Practice of industrial Pharmacy"; Third Edition, Lea & Febiger, Philadelphia 1986.
12. Marukawa, Seishiro; "Vasorelaxant Effects of oxpentifylline and theophylline on Rat isolated Aorta"; J. Pharm. Pharmacol, 46:342-345, 1994.
13. Otsuka, Makoto; "Effect of Cogrounding time on the release of Pentoxifylline from Waxy Matrix Tablets2; Journal of Pharmaceutical Science; Vol. 83, No 7, July 1994.
14. Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-073-5SA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. Secretaria de Salud. Diario Oficial, 4 de noviembre 1994.

15. Remington, Joseph Price. "Remington Farmacia" Tomo 1. 17a ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina 1987.
16. Reynolds James E. F. Editor "Martindale, The Extra Pharmacopoeia" 30 th. Ed. The Pharmaceutical Press. London, U.K.: 941, 1993.
17. Sheskey, J. Paul; "Reworkability of sustained-Release tablet formulations containing HPMC Polymers"; **Pharmaceutical Technology**, June 1992.
18. **Stability Testing of New Drug Substances and Products**". Interpharm Press, Inc., October, 1993.
19. Vinod, P. Shad; "Scale-Up of Controlled-Release Products Preliminary considerations"; **Pharmaceutical Technology**, May 1992.
20. Wells, James I. "Pharmaceutical preformulation" The physicochemical properties of drug substances, John Wiley & Sons ed. U.S.A.
21. Uribe Juan Ángeles; " Calidad de diseño y escalamiento de formas farmacéuticas sólidas"; II **encuentro nacional de calidad farmacéutica**, Junio 1994.