

19
27



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**"EFECTO DE UNA MEZCLA DE LOS POLIMEROS
EUDRAGIT RLPO Y EUDRAGIT RSPM EN LA
CINETICA DE LIBERACION DE TABLETAS
MATRICIALES DE TEOFILINA".**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A N :
GAONA RAMOS CLAUDIA
PEREZ AYALA DULCE MARIA**

**U N A M
F E S
Z A R A G O Z A**



**LO HUBIERON DE
DE NUESTRA DELEGACION**

**ASESORES: Q.F.B. CESAR ESCAMILLA FLORES
Q.F.B. LOURDES CERVANTES MARTINEZ**

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**“EFECTO DE UNA MEZCLA DE LOS POLIMEROS
EUDRAGIT RLPO Y EUDRAGIT RSPM EN LA CINETICA
DE LIBERACION DE TABLETAS MATRICIALES DE
TEOFILINA”.**

POR: GAONA RAMOS CLAUDIA

PEREZ AYALA DULCE MARIA

ASESORES : Q.F.B. CESAR ESCAMILLA FLORES

Q.F.B. LOURDES CERVANTES MARTINEZ

MAYO, 1996

GRACIAS

A mis Padres:

*Porque siempre me han dado amor y seguridad, necesarios
para que todo ser humano triunfe.*

A Martha, Carmelo y Alma :

*Porque son y serán en todo momento mis amigos
incondicionales.*

A Claudia:

Por su amistad y paciencia, todo este tiempo.

A mis profesores y amigos.

DULCE.



DEDICATORIAS

*Dedicada con cariño a mis Padres:
Quienes me han dado apoyo, comprensión y
amor incondicional en todos los aspectos
de la vida.*

*A Formin, Silvia, Francisco y Victor
Por su comprensión en momentos difíciles.*

*A Dulce:
Por su amistad y trabajo durante la carrera.*

*A todos aquellos que contribuyeron en forma
directa e indirecta para la elaboración de
este trabajo: Profesores y amigos.*

A todos ellos gracias

CLAUDIA

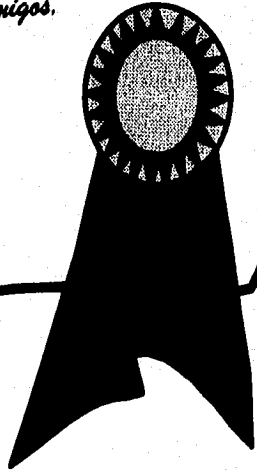
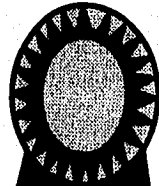


TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCION	1
II. FUNDAMENTACION TEORICA	2
A. Sistemas de liberación controlada	2
1. Ventajas	3
2. Características de los principios activos para ser fabricados en sistemas de liberación controlada.	5
3. Clasificación de los sistemas de liberación.	6
B. Tabletas de matriz polimérica	7
1. Clasificación de Tabletas de Matriz Polimérica.	7
2. Mecanismos de liberación en tabletas de matriz polimérica	9
C. Teofilina	13
1. Propiedades físicas	13
2. Estabilidad y compatibilidad	14
3. Espectros	14
4. Usos terapéuticos	17
5. Farmacocinética.	17
C. Polímeros empleados en la fabricación de matrices poliméricas	18
E. Fosfato dicálcico anhidro.	20
F. Disolución	20
1. Factores que influyen en la velocidad de disolución.	21
2. Teorías de disolución.	21
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	24

Tabla de contenido

IV. OBJETIVOS	25
General:	25
Específicos:	25
V. HIPOTESIS	26
VI. MATERIALES Y METODOS	27
A. Materiales.	27
B. Equipo	27
C. Métodos.	28
Preformulación.	28
Formulación	32
Linearidad para cuantificación de teofilina.	34
Estudio de disolución in vitro	35
VII. RESULTADOS Y DISCUSION	36
VIII. CONCLUSIONES	52
IX. SUGERENCIAS	53
X. BIBLIOGRAFIA	54
ANEXOS	58

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

La teofilina es un principio activo que pertenece al grupo de las xantinas cuya acción terapéutica es la relajación de la musculatura lisa, principalmente la bronquial por lo tanto se emplea para el tratamiento del asma.

Los sistemas de liberación sostenida presentan ventajas con respecto a los sistemas de liberación convencional: a) Reducción de la frecuencia de administración, b) Reducción de las fluctuaciones de los niveles sanguíneos del fármaco, c) Obtención de una respuesta farmacológica más uniforme, disminuyendo de esta manera los efectos secundarios.

En este estudio se fabricaron tabletas matriciales de teofilina por compresión directa, donde los agentes que retardan la liberación del principio activo fueron eudragit RSPM, eudragit RLPO y fosfato dicálcico anhidro, se evaluó el efecto de estos excipientes en el comportamiento de liberación de teofilina, determinando el porcentaje liberado a las ocho horas mediante disolución, método de paletas, y la cuantificación del fármaco se realizó por espectrofotometría ultravioleta.

Los resultados obtenidos establecen que la cinética de liberación de las tabletas fabricadas siguen el modelo de Higuchi; que el eudragit RLPO y el fosfato dicálcico anhidro favorecen la liberación sostenida de la teofilina.

II. FUNDAMENTACION TEORICA

II. FUNDAMENTACION TEORICA

A. Sistemas de liberación controlada

El concepto de liberación sostenida o prolongada de agentes biológicamente activos ha existido durante décadas, incluso se aplica no sólo a la industria farmacéutica sino también a la agrícola¹

Se han manejado diversos términos con relación a este tema: liberación sostenida, liberación controlada, liberación repetida, liberación prolongada, acción sostenida, acción prolongada, acción extendida, depot, liberación de acción limitada, son conceptos que generan confusión e incluso en muchos casos se manejan como sinónimo, sin embargo algunos se diferencian claramente.^{2,3,4,5}

Un exámen cuidadoso de estos nombres sugiere que no necesariamente los productos poseen las mismas características. Algunos términos se refieren a la duración de la liberación del fármaco o de su acción, otros a la velocidad de la liberación, algunos más reflejan la frecuencia de administración y otros ninguna de estas propiedades.⁶

Los términos anteriormente mencionados se pueden agrupar en tres categorías:

Liberación sostenida. Se ha utilizado en la literatura farmacéutica y médica, y describe formas farmacéuticas que retardan la liberación del agente terapéutico o principio activo de tal forma que la aparición en la circulación sistémica es retrasada o prolongada y el perfil plasmático se sostiene en duración, esto es bajo un período extendido de tiempo.

Liberación controlada: incluye no solo la idea de descargar al fármaco en una forma más lenta, sino también denota la posibilidad de predicción y mayor reproducibilidad de la cinética de 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.

Liberación retardada: Se refiere al retraso del momento, y por tanto, del sitio de liberación total del fármaco.

En la Fig 1 se observa que tanto en la liberación controlada como en la sostenida el principio activo se libera más lentamente, por lo tanto se prolonga el efecto de éste comparada con una liberación convencional.

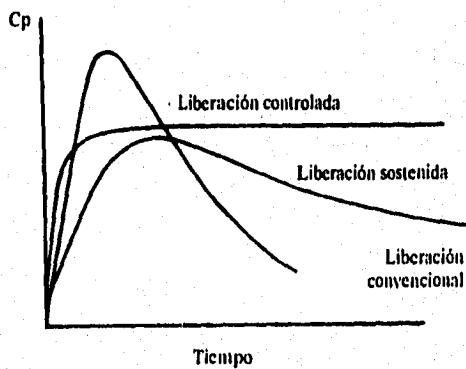


Fig. 1. Representación gráfica de liberación convencional, liberación sostenida y liberación controlada.

1. Ventajas

Los sistemas de liberación controlada tienen ventajas evidentes sobre formulaciones convencionales de liberación total del principio activo, a continuación se mencionan algunas de éstas.

a) Niveles más constantes del agente.

En una liberación convencional típicamente, después de haber suministrado el principio activo la primera concentración es rápidamente absorbida y tiende a

un máximo. Después el nivel disminuye lentamente porque el principio activo es metabolizado, excretado o degradado, se dice que sigue, por lo común, cinéticas de concentración en la sangre contra tiempo, del tipo "dientes de sierra", con picos y valles pronunciados, en las que cada dosis excede el nivel terapéutico deseado y posteriormente cae hasta niveles subterapéuticos.^{1,6}

En un sistema de liberación sostenida se disminuye la amplitud de la oscilación del nivel del principio activo y el efecto de pico-valle se reduce significativamente.⁶

La fig. 2 ilustra lo anterior al mostrar perfiles típicos de concentración del principio activo en la sangre o los tejidos después de administrar varias dosis de un producto de liberación convencional y una de liberación sostenida.

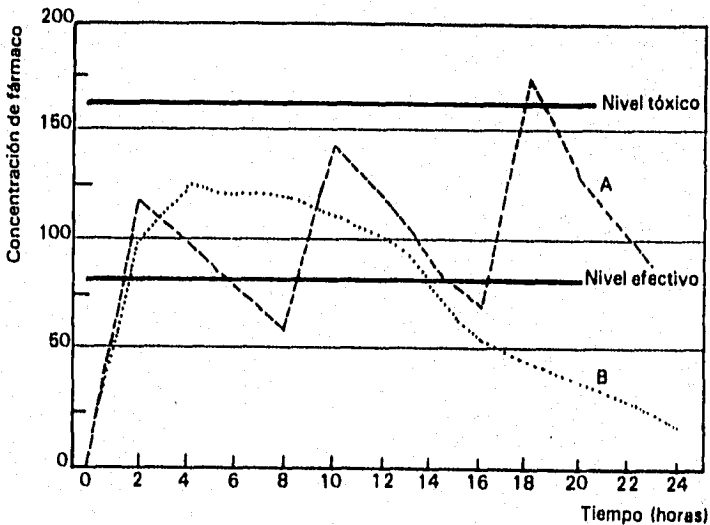


Fig. 2. Curva típica de concentración del principio activo para una forma farmacéutica convencional (A) y una forma farmacéutica de liberación sostenida (B).

b) Liberación en un sitio de acción más específico.

La tecnología de la liberación controlada ha permitido realizar formas farmacéuticas con un sitio de acción más específico. Un ejemplo muy claro es el del dispositivo intrauterino que tiene un efecto anticonceptivo, este dispositivo libera sólo cantidades muy pequeñas de progesterona y estriol para ejercer su efecto; evitando efectos adversos, en comparación con un sistema convencional, por ejemplo una tableta o una inyección, pues éstos requieren altas dosis provocando efectos no deseados.

c) Disminución de la frecuencia de administración.

Esto es una ventaja que valora mucho el paciente pues le es menos molesto tomar una sola vez el medicamento.^{1,7}

De los incisos anteriores se puede resumir brevemente el siguiente listado de las ventajas:

1. Administración controlada de las dosis terapéuticas a una velocidad de liberación deseada.
2. Se mantiene la concentración del principio activo dentro del rango terapéutico óptimo por la duración prolongada del tratamiento.
3. Maximización de la relación dosis-eficacia.
4. Reducción de efectos adversos.
5. Reducción de la frecuencia de administración.
6. Aumento de la conformidad del paciente.⁸

2. Características de los principios activos para ser fabricados en sistemas de liberación controlada.

No todos los principios activos son susceptibles de ser empleados para formulaciones de liberación controlada. Las características de los principios activos para ser fabricados en sistemas de liberación controlada son las siguientes:

- ◆ No debe tener absorción y excreción muy lenta o muy rápida. Fármacos con baja velocidad de absorción y excreción tienen una acción inherente de acción larga, por lo tanto no tiene sentido emplearlos en sistemas de liberación sostenida. De manera similar un fármaco con un tiempo de vida corto, menor que 2 hrs, no se puede emplear, porque requeriría dosis y velocidades de liberación muy grandes.
- ◆ Deben poseer un buen margen de seguridad. Los fármacos que son muy potentes, tienen un margen de seguridad muy estrecho aunque tengan pequeñas dosis, el índice terapéutico es muy estrecho o muy pequeño y existen limitaciones tecnológicas para precisar el control de la velocidad de liberación.⁴
- ◆ Deben ser absorbidos uniformemente por el paso del tracto gastrointestinal. Fármacos que tienen variación de absorción no se pueden emplear debido a que la absorción tendrá fluctuaciones.
- ◆ Deberán ser administrados en dosis relativamente pequeñas. Los fármacos que necesiten grandes dosis únicas, frecuentemente no se pueden emplear en sistemas de liberación controlada porque se necesitaría una unidad muy grande para mantener el efecto terapéutico en el nivel sanguíneo y sería también grande para que el paciente lo ingiera con facilidad.

3. Clasificación de los sistemas de liberación.

La clasificación se puede dar en función de la vía de administración, en función del mecanismo empleado para la liberación, o bien, dependiendo de la tecnología empleada para su fabricación.

De acuerdo a la vía de administración se representa la siguiente clasificación:

1. Sistemas orales.
2. Sistemas transdérmicos.
3. Sistemas oculares.
4. Sistemas intravaginal e intrauterino.
5. Implantes e inyecciones.^{6,12}

Las otras clasificaciones están muy relacionadas entre sí, existiendo variabilidad dependiendo de la bibliografía que se consulte. Algunos autores los clasifican de una forma más extensa y compleja^{3,4,8} y otros de una forma más simple^{2,12,13}. A continuación se menciona una clasificación general y sencilla.

1. Sistemas de reservorios controlados por una membrana. Por ejemplo microcápsulas.
2. Sistemas monolíticos controlados por difusión, por ejemplo, las matrices inertes.
3. Sistemas biodegradables o bioerosionables, por ejemplo, matrices erosionables.
4. Sistemas osmóticos, por ejemplo el de bomba osmótica.
5. Bombas mecánicas, por ejemplo bombas de presión de vapor.¹

Los mecanismos relacionados con las matrices se explican posteriormente con más detalle.

B. Tabletas de matriz polimérica

Dentro de los sistemas de liberación controlada se encuentran las tabletas de matriz polimérica, que son sistemas en los cuales el principio activo se encuentra disperso en un polímero que actúa como una matriz física que controla la liberación del principio activo. El polímero es estrictamente un vehículo para la liberación del principio activo en el organismo, obviamente la mayor ventaja de estos sistemas de liberación es que el principio activo se encuentra inalterado en la matriz, por lo tanto, su absorción, distribución, metabolismo y excreción después de ser liberado es la misma que como fármaco nativo.⁹

1. Clasificación de Tabletas de Matriz Polimérica.

Higuchi clasifica a las matrices poliméricas en dos: a) Matrices poliméricas homogéneas, que son aquellas donde el principio activo se encuentra distribuido de manera uniforme en un polímero y b) Matrices granulares, donde el principio activo es granulado y en esta forma se encuentra distribuido uniformemente en la matriz.¹⁰

En general las matrices poliméricas se clasifican de acuerdo al tipo de polímero que se utiliza para la fabricación de la matriz o el mecanismo empleado para la liberación del principio activo.^{5,6,11.}

a) Hidrofóbicas erosionables

Están hechas a base de cera, triglicéridos y grasas de peso molecular elevado. En ausencia de aditivos la liberación es prolongada y no lineal pero puede llegar a obtener liberaciones aparentes de orden cero, con la adición de sustancias como éteres de celulosa, polivinil-pirrolidona (PVP), carbonato de calcio (CaCO_3), lauril éteres de polioxietileno.⁶

También son como tabletas de matrices séricas por ejemplo, éteres de ácidos grasos.⁵

Lachman⁵ las maneja como insolubles erosionables por ejemplo: cera de carnauba, alcohol estearílico, ácido esteárico, polietilenglicol, cera de castor, monoestearato de polietilenglicol, triglicéridos, etc.

b) Hidrofilicas erosionables

Las matrices hidrofilicas bajo inmersión en agua forman una capa de gel alrededor de la tableta. La liberación del fármaco puede ser por difusión o por erosión de la tableta.¹¹

Para la aplicación oral están representados principalmente por carboximetilcelulosa de sodio, metil celulosa, hidroxietilcelulosa, óxido de polietileno, polivinil-pirrolidona, polivinilacetato, carboxipolimetileno, ácido alginico, gelatina y gomas naturales.⁵

c) Insolubles-inertes (erosionables o no)

Se sabe que varios factores físicos afectan la liberación del fármaco en dichos sistemas, incluyendo el grado de permeación de la matriz por agua y el nivel de difusión del fármaco a través de los poros de la matriz.⁶

También se conocen como tabletas de matrices plásticas y el mecanismo de liberación es por difusión.¹¹

La matriz retiene su forma aunque no necesariamente su tamaño, dependiendo si es erosionable o no, y son ejemplo de éstas: Polietileno, hule de silicón 50, cloruro de polivinilo, polímeros acrílicos y metacrílicos,^{5,6,11}

2. Mecanismos de liberación en tabletas de matriz polimérica

Como se mencionó anteriormente los mecanismos de liberación para las matrices pueden ser por difusión y por erosión. A continuación se dan especificaciones de ambos mecanismos.

a). Mecanismo de liberación por difusión.

También se conocen como sistemas difusionales, se caracterizan porque la velocidad de liberación depende de la difusión del principio activo

En general se reconocen dos tipos o subclases de sistemas difusionales: dispositivo de reservorio (matrices granulares) y dispositivo de matriz (matrices homogéneas), éste último también conocido como dispositivo monolítico.

En un dispositivo de matriz, un principio activo sólido se dispersa homogéneamente, en un medio polimérico o matriz polimérica que controla la velocidad de liberación^{12,13}, como se muestra en la Figura 3.

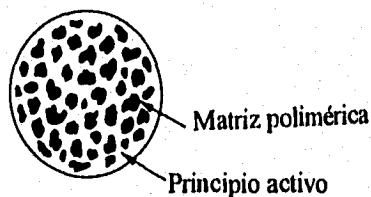


Fig. 3. Dispositivo monolítico o sistema matricial

La ecuación que describe la liberación del principio activo de este sistema ha sido desarrollada por Higuchi^{10,14}.

$$Q = [D\varepsilon/T (2A - \varepsilon C_s) C_s t]^{1/2} \quad (\text{Ec. 1})$$

Donde:

- Q = Peso en gramos del principio activo liberado por unidad de superficie.
- D = Coeficiente de difusión del principio activo en el medio
- ϵ = porosidad de la matriz
- T = tortuosidad de la matriz
- C_s = Solubilidad del fármaco en el medio de disolución
- A = concentración del principio activo en la tableta expresado en g/ml.

Para desarrollar la ecuación anterior se asume lo siguiente:

1. Se mantiene un pseudo estado estable durante la liberación
2. $A \gg C_s$, por ejemplo, se presenta un exceso de soluto.
3. Se mantienen condiciones sink.
4. Las partículas del principio activo son mucho más pequeñas que las de la matriz.
5. El coeficiente de difusión es constante
6. No ocurre interacción entre el principio activo y la matriz.

La Ec 1. se simplifica en :

$$Q = kt^{1/2} \quad (\text{Ec. 2})$$

Donde k es una constante y si al graficar la cantidad principio activo liberado, contra la raíz cuadrada del tiempo ($t^{1/2}$) aparece una línea recta indica que la liberación del principio activo ha seguido el mecanismo de difusión. Por lo tanto la liberación del principio activo de una matriz se puede controlar al variar cualquiera de los siguientes parámetros^{12, 13.}:

1. Concentración inicial del principio activo en la matriz.
2. Solubilidad del principio activo.
3. Porosidad.
4. Tortuosidad.
5. Composición del disolvente.
6. Sistema polimérico empleado en la matriz.

En la Tabla 1. se resumen las características de un sistema matricial por difusión.

Descripción	Dispersión homogénea de principio activo sólido en una mezcla polimérica
Ventajas	<ul style="list-style-type: none">• Más fáciles de producir que los dispositivos de reservorio• Puede liberar compuestos de alto peso molecular
Desventajas	<ul style="list-style-type: none">• No se puede obtener una liberación de orden cero.

Tabla I. Características de un sistema matricial por difusión.¹²

b) Mecanismo de liberación por erosión

Estrictamente hablando, un sistema terapéutico, no sigue un mecanismo de liberación único, este es el caso del mecanismo de liberación por erosión. Aquí hay una relación con el mecanismo por difusión.¹²

La erosión, depende en gran medida del polímero empleado para la elaboración de la matriz, de acuerdo a esto, tenemos diferentes mecanismos de erosión, pero antes hay que definir qué es erosión del polímero: Se puede definir como la conversión de un material inicialmente insoluble en agua a un material soluble en la misma, esto no necesariamente implica que haya una degradación química. Los mecanismos de bioerosión se representan en la figura 4 y se pueden dividir dentro de tres tipos.

Erosión tipo I

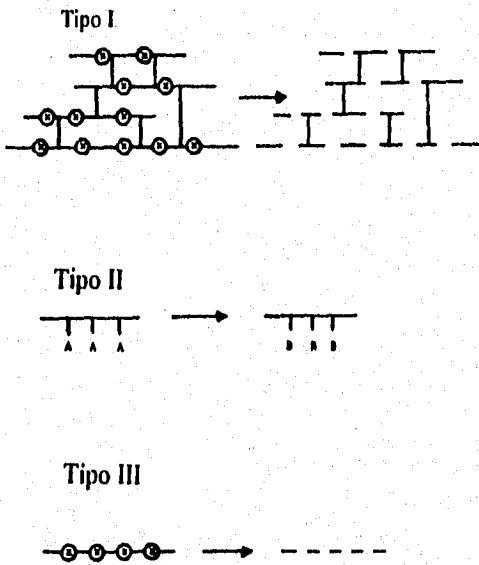
En este sistema las macromoléculas solubles en agua son enlazadas para formar una red tridimensional, de tal manera que cuando un polímero que se erosiona por este mecanismo, se coloca en un medio acuoso la red se extiende y sufre un hinchamiento.

Erosión tipo II.

Las macromoléculas insolubles en agua se convierten en macromoléculas solubles en agua, mediante hidrólisis, ionización o protonación de un grupo.

Erosión tipo III.

En este sistema las macromoléculas insolubles en agua se convierten en moléculas de tamaño menor.



Hidrólisis representada A→B por ionización o protonación

Fig. 4. Representación esquemática de los mecanismos de bioerosión.

C. Teofilina

Denominado por el Chemical Abstracts como 1, 3-dimetilxantina, también es conocida como Teocina.¹⁵

Su peso molecular es de 180.17 y su fórmula condensada $C_7H_8N_4O_2$. La fórmula desarrollada se muestra en la figura 5.

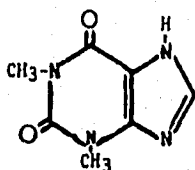


Fig. 5 Fórmula desarrollada de la teofilina

El grupo farmacológico de las xantinas comprende la cafeína, teofilina y teobromina, que existen al estado natural en una serie de plantas originarias de distintas regiones del mundo; el café, té, cacao, mate, kola y guarana. El té, hojas de *Thea sinensis*, contiene cafeína y teofilina. La xantina deriva de la purina, la cual a su vez resulta de la unión de los heterociclos pirimidina e imidazol.^{16, 17}

Por muchos años el monohidrato de teofilina fue usado en formulaciones, pero la disolución de la forma anhidra es más rápida y reproducible. De esta manera la forma anhidra se prefiere en la formulación de productos de teofilina.¹⁸

1. Propiedades físicas

La teofilina es un polvo cristalino blanco inodoro con sabor amargo, punto de fusión de 271-274 °C, poco hidrosoluble (1 por 100) ú 8.3 mg/ml en agua, 12.5 mg/ml en etanol, 11.6 mg/ml en cloroformo y ligeramente soluble en éter.^{15, 19, 20, 21}

2. Estabilidad y compatibilidad

Las soluciones de teofilina son generalmente poco estables dentro de un intervalo de pH, muestran descomposición y aparente abertura del anillo después de varias semanas en soluciones alcalinas fuertes ($\text{pH} > 12$). También son susceptibles a la oxidación en la posición ocho formando ácido 1,3-dimetilúrico en la presencia de azul de metileno. Por su baja solubilidad y alto pH, la teofilina precipita en soluciones acuosas si el pH es menor de 9. Las sales ácidas son potencialmente incompatibles con teofilina en solución, forma complejos solubles con una variedad de compuestos.¹⁵

3. Espectros

a) Espectro infrarrojo (I.R.).

El espectro de I.R. de teofilina anhidra se muestra en la figura 6 y la interpretación reportada por la literatura se resume en la tabla II.¹⁵

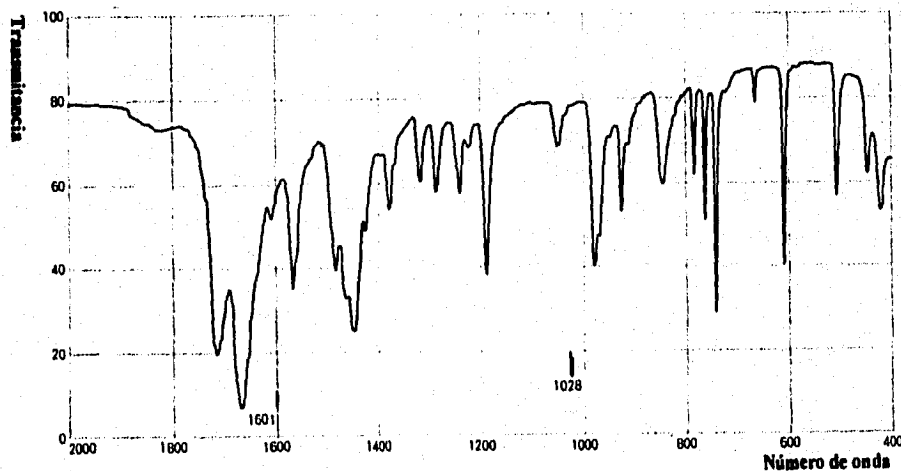


Fig. 6 Espectro infrarrojo de la teofilina.

Banda de absorción	Interpretación
2.90	N-H
5.86, 5.98	C=O
6.20	C=C
6.40	C=N
6.92	C-H
7.7, 8.0	C-N

Tabla II. Espectro de IR de teofilina anhidra.^{15, 21}

b. Espectro de absorción ultravioleta

En la tabla III. se reporta la longitud de onda de máxima absorción y el coeficiente de absortividad molar de la teofilina en cuatro disolventes. En la Fig. 7 se muestra el espectro de absorción U.V. de la teofilina en NaOH 0.1N.¹⁵

λ max (nm)	$\epsilon \cdot 10^4$ max	Disolventes
271	1.02	0.1N HCl
271	1.04	pH 6.3 buffer
274	1.28	0.1 N NaOH
271	1.04	CHCl ₃

Tabla III. Absorción de teofilina en el ultravioleta

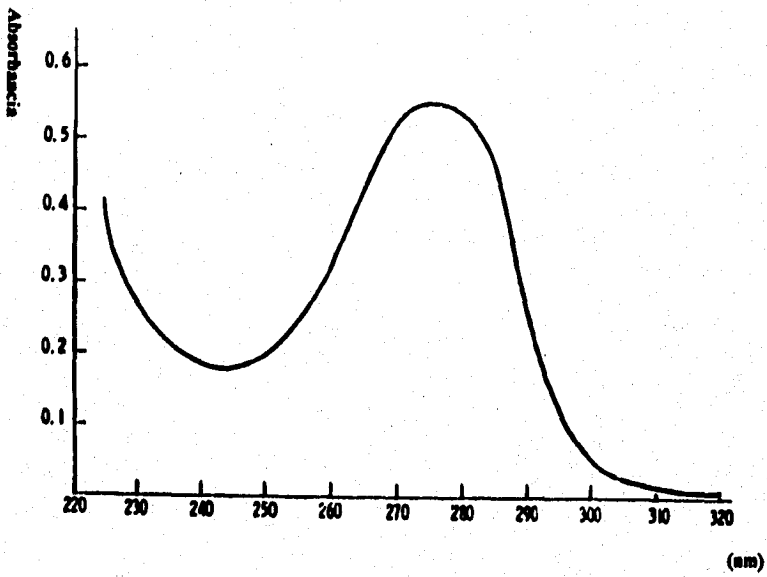


Fig. 7. Espectro de absorción ultravioleta de la teofilina

4. Usos terapéuticos.

La teofilina estimula el sistema nervioso central (SNC), actúa en el riñón para producir diuresis, estimula el miocardio y relaja la musculatura lisa, principalmente la bronquial. Los compuestos de teofilina, principalmente la aminofilina, desempeñan un papel importante en el tratamiento del asmático. Son útiles como profilácticos y como complementarios en el tratamiento de los ataques prolongados y del estado asmático.

Estudios con asmáticos revelan que la concentración plasmática de teofilina de 5-20 $\mu\text{g/ml}$ guardan relación con efectos terapéuticos de la misma.^{16, 22, 23, 24.}

5. Farmacocinética.

Absorción.

Si se administra teofilina por vía oral en forma de tabletas comunes (de desintegración rápida) o en solución, se produce un pico máximo de concentración plasmática a la hora descendiendo lentamente, mientras que el activo con preparados de liberación lenta, da lugar a una curva que asciende más lentamente. En cuanto a la proporción absorbida de teofilina por vía oral, los estudios de biodisponibilidad demuestran que la absorción digestiva es muy elevada.

Por vía rectal, la absorción es irregular, con todos los preparados de teofilina como la aminofilina, se obtiene el pico de concentración plasmática de 30 a 60 minutos, para descender lentamente, pero esa vía se utiliza poco por ser dolorosa, debido a que la teofilina es un fármaco muy irritante.^{16, 17}

Distribución.

La teofilina se une a proteínas plasmáticas en un 60%. Es importante la determinación de los niveles plasmáticos de la teofilina, siendo el nivel terapéutico de 10 a 20 $\mu\text{g/ml}$ y con niveles mayores se causa toxicidad leve como náuseas, diarrea y cefaleas, hasta toxicidad grave como arritmias cardíacas y convulsiones que pueden ser mortales.

El volumen de distribución de la teofilina es de alrededor del 0.5 l/kg, llega así al líquido cefalorraquídeo y a la saliva en concentraciones menores que en el plasma, pues pasa la fracción libre, no combinada con las proteínas plasmáticas^{16, 17}.

Biotransformación y excreción.

La teofilina se metaboliza en el hígado y los metabolitos formados se excretan principalmente en la orina. La cinética de eliminación para la teofilina corresponde a un modelo de dos compartimentos, uno central y otro periférico. La vida media de eliminación por vía oral es de alrededor de siete horas en los adultos, cuatro horas en los niños y adultos fumadores, 24 horas en los recién nacidos y adultos cirróticos y 30 horas en los niños prematuros.^{16, 17}

C. Polímeros empleados en la fabricación de matrices poliméricas

Los polímeros son moléculas gigantes, se forman por la unión de cientos o miles de moléculas pequeñas denominadas monómeros que forman enormes cadenas de las formas más diversas. Algunas parecen filamentos, otras tienen ramificaciones, algunas más se asemejan a las escaleras de mano y otras son como redes tridimensionales.²⁵

Uno de los métodos más simples para obtener liberación sostenida de principios activos es a través de la mezcla o granulando con un polímero, de tal forma que el principio activo queda atrapado en el polímero. El polímero tiene que disolverse o desintegrarse antes de que el fármaco pueda ser liberado o el principio activo tiene que disolverse y difundir a través de la matriz polimérica.

1. Eudragit RLPO y eudragit RSPM

Los eudragits son una variedad de resinas acrílicas y son ampliamente usadas en la Industria Farmacéutica como material de recubrimiento para preparar películas de recubrimiento, gránulos y tabletas de liberación sostenida.

Algunos eudragits por ejemplo el eudragit RLPO y el eudragit RSPM se usan para elaborar formas farmacéuticas de liberación sostenida por compresión directa.

El eudragit RLPO y el eudragit RSPM son independientes del pH y tienen diferente permeabilidad, siendo el eudragit RSPM de baja permeabilidad y el eudragit RLPO de alta permeabilidad en solución acuosa.^{26, 27, 28}

El eudragit RLPO y el eudragit RSPM son copolímeros basados en ésteres de ácido metacrílico y acrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario, estos grupos están presentes como sales y proporcionan una alta permeabilidad. El eudragit RLPO contiene un 10% de cloruro de trimetilamonio-metacrilato, mientras que el eudragit RSPM tiene solo un 5% del mismo compuesto, su estructura se representa en la Figura 8.

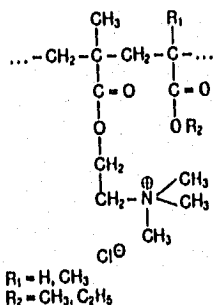


Fig. 8. Fórmula estructural para el eudragit RLPO y el eudragit RSPM

E. Fosfato dicálcico anhidro.

Los fosfatos de calcio, principalmente el fosfato dicálcico anhidro tiene importancia en la Industria Farmacéutica, entre otras cosas, por sus características deseables de flujo, compresibilidad y su razonablemente bajo costo.³⁰

Nomenclatura.

El fosfato de calcio dibásico anhidro, CaHPO_4 , es generalmente referido como fosfato dicálcico anhidro, o simplemente fosfato dicálcico. Los grados comerciales son A-TabTM (stauffer, Rhône-Poulenc) y DicaphosTM (Budenheim)³⁰.

F. Disolución

La prueba de disolución es una prueba que se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, que se encuentra en solución después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.³¹

En los últimos años, la cinética de disolución de sustancias sólidas ha suscitado gran atención, principalmente por su aplicación al estudio de productos farmacéuticos, relacionando este proceso con la biodisponibilidad del fármaco.

La prueba de disolución es importante, no sólo porque es empleado como una herramienta de control de calidad, sino también como parámetro importante durante el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas, así como también para conocer la variabilidad entre productos de diferentes fabricantes.^{32,33}

1. Factores que influyen en la velocidad de disolución.

La velocidad de disolución de los fármacos se ve influida por varios factores, a continuación se resumen los más importantes para tabletas.^{22, 33}

a. Factores que dependen del medio de disolución.

- 1) Velocidad de agitación
- 2) Temperatura
- 3) Composición del medio
 - a) pH
 - b) Viscosidad
 - c) Tensión superficial
 - d) Volumen del medio
 - e) Degasificación del medio.

b. Factores que dependen del soluto.

- 1) Tamaño de partícula
- 2) Estado amorfo.
- 3) Solvatación
- 4) Porosidad
- 5) Polimorfismo
- 6) Pureza

c. Factores relacionados con el método de manufactura.

- 1) Manufactura empleada para tabletear
- 2) Tamaño de gránulo
- 3) Cantidad y tipo de desintegrante y método de incorporación
- 4) Fuerza de compresión
- 5) Cantidad y tipo de lubricante.

2. Teorías de disolución.

La primera referencia de disolución es probablemente un artículo de Noyes y Whitney en 1897, sobre "La velocidad de solución de sustancias sólidas en su propia solución". Los autores sugerían que la velocidad de disolución de las sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa

muy delgada de solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida. Noyes y Whitney desarrollaron la relación matemática, Ec. 3 que correlaciona la disolución con el gradiente de solubilidad del sólido.²²

$$\frac{dc}{dt} = K (C_s - C_t) \quad \text{Ec. 3}$$

Donde:

dc/dt = Velocidad de disolución del fármaco

k = Constante de proporcionalidad

C_s = Concentración de saturación

C_t = Concentración al tiempo t

Pocos años después Brunner y Tollozco modificaron la Ec. 1, mostraron que la constante de proporcionalidad k , depende de varios factores como son: área superficial del sólido, intensidad de agitación o velocidad de flujo que pasa a través del soluto, temperatura, estructura de la superficie y sistema experimental.

Nernst y Brunner generalizaron la ley de Noyes y Whitney incluyendo toda clase de reacciones heterogéneas y postularon la velocidad del proceso de difusión que la acompaña, esto incluye el concepto de que el equilibrio soluto-solución es instantáneo comparado con la velocidad de difusión. En general Nernst y Brunner hacen un análisis profundo del modelo de difusión en película o capa fina, cuando se trata de un sólido policristalino en un solvente puro y tratan de obtener el valor de la capa límite.

La mayoría de las teorías antes enunciadas suponen, en forma implícita, que no existe movimiento del fluido adyacente a la superficie sólida. Sin embargo, en la práctica la disolución se lleva a cabo conforme a un régimen turbulento, por lo que estas teorías se apartan de la realidad.

Hixson y Crowell derivaron la ley de la raíz cúbica, en la cual la velocidad de disolución de un sólido en un líquido está expresado como una función del área superficial y de la concentración.

La derivación de la Ley de la Raíz cúbica se basa en las siguientes consideraciones:

1. El proceso de disolución se lleva a cabo en forma normal con respecto a la superficie del sólido y el efecto de la agitación contra cualquier parte de la superficie es esencialmente el mismo.
2. La forma cristalina es predominantemente esférica a lo largo del proceso de disolución.
3. No es necesario postular ninguna forma geométrica definida para la partícula que se está disolviendo y no es necesario hacer otra medición que no sea el peso.
4. Diferencias en la velocidad de disolución en las diferentes caras del cristal son insignificantes puesto que todas las caras participan para proporcionar una velocidad promedio.
5. La agitación en los alrededores de la partícula es tan intensa que el líquido no se estanca en esa región, por lo que no existe una velocidad de difusión lenta. La Ley no es aplicable cuando no hay agitación.
6. La partícula permanece intacta durante todo el proceso de disolución.

Danckwerts supone que el solvente se dirige hacia la superficie del sólido en forma de paquetes macroscópicos, los cuales alcanzan la interfase sólido-líquido debido a una difusión turbulenta al azar, esos elementos son remplazados continuamente por paquetes nuevos de solvente y el proceso de transporte de superficie puede relacionarse directamente con la velocidad de disolución.³⁴

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Hoy en día se requiere de amplia investigación en todas las áreas para contribuir con el desarrollo del país, esto no excluye a la industria farmacéutica pues esta debe desarrollar e investigar nuevas formas de dosificación que presenten ventajas sobre todo para el paciente, de tal forma que sean eficaces, seguros y de calidad.

La elaboración de sistemas de liberación controlada se remonta a la década de los 60, desde ese tiempo se observaron las ventajas que estos sistemas tienen con respecto a los sistemas de liberación convencional. No es sino hasta los años 80 cuando se empezaron a emplear resinas acrílicas, siendo ampliamente usadas como películas de recubrimiento para gránulos y solo pocos estudios se han enfocado a la preparación de tabletas matriciales monolíticas conteniendo resinas acrílicas.

El desarrollo de tabletas matriciales monolíticas por compresión directa ofrece ventajas porque se reducen considerablemente las etapas del método de fabricación, resultando una disminución del costo de producción con respecto a la manufactura de matrices granulares.

Es por esto que en el presente proyecto se plantea realizar la combinación de polímeros inertes y fosfato dicálcico anhidro para desarrollar una forma farmacéutica de liberación sostenida con teofilina que aporte un beneficio sobre todo a pacientes con asma crónica ya que disminuye la frecuencia de toma e irritación gástrica que produce.

IV. OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS

General:

Evaluar el comportamiento de liberación de teofilina en tabletas matriciales formuladas por combinaciones de eudragit RLPO y eudragit RSPM, así como evaluar el efecto del fosfato dicálcico anhidro en estas formulaciones.

Específicos:

1. Desarrollar la preformulación y formulación para las tabletas matriciales de teofilina empleando eudragit RLPO, eudragit RSPM y fosfato dicálcico anhidro.
2. Establecer si la cinética de liberación de las tabletas fabricadas se ajustan a una cinética de liberación de orden cero o algún modelo matemático definido.
3. Determinar la influencia del fosfato dicálcico anhidro como excipiente en formulaciones elaboradas con mezclas de los polímeros eudragit RLPO y eudragit RSPM.

V. HIPOTESIS

V. HIPOTESIS

En los sistemas matriciales de liberación sostenida existen varios factores que afectan la liberación del principio activo; la naturaleza y concentración del polímero son unos de los factores más críticos que afectan la liberación del fármaco a partir de sistemas matriciales. De esta forma al utilizar el polímero eudragit RLPO se espera una mayor liberación con respecto al eudragit RSPM en base a su alta permeabilidad y al mezclarlos en proporciones iguales se logrará una permeabilidad media. Se espera que al agregar el fosfato dicálcico anhidro el mecanismo de erosión favorezca la liberación del principio activo.

VI. MATERIALES Y METODOS

VI. MATERIALES Y METODOS

A. Materiales.

- Teofilina anhidra Química Knoll de México, S.A. de C.V.
- Eudragit RLPO y RLPM (Röhm Pharma, Germany)
amablemente donados por Helm de México S.A. de C. V.
- Fosfato Dicálcico Anhidro Cedrosa
- Estearato de Magnesio Química del centro
- Talco Química Valchen
- Cromatoplacas ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄
- Filtros SARTORIUS, poro 0.2 μ

B. Equipo

- Lámpara de Infrarrojo A.N.D. Infrared Moisture
Determination Balance AD-4714
- Espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 2 UV/VIS
- Fluviómetro ERWEKA GDT
- Lámpara de U.V. Camay U.V. Betrachter No 810202
- Balanza semianalítica OHAUS GT 2100, serie No 1221
- Tableteadora rotativa CYRT-II, serie 691014

- Durómetro manual STOKES
- Vernier Scala lote 222A
- Friabilizador marca ERWEKA
- Balanza analítica OHAUS AS120
- Disolutor ELECSA Mod. DIE 25-250 serie 019
- Microscopio Rosbach KYOWA No 771106

C. Métodos.

En la Fig. 9 se muestra un resumen de la metodología desarrollada.

Preformulación.

La caracterización del principio activo comprendió los siguientes análisis:

Humedad realizada en la lámpara de infrarrojo.

Ensayos de Identidad de acuerdo a la British Pharmacopoeia²¹, A) Espectro de infrarrojo mediante la técnica de KBr³⁵ y B) Pérdida por secado.

Punto de fusión mediante tubo de Thiel.

Solubilidad en agua, cloroformo, etanol y éter.

Prueba de acidez, se disolvieron con calor 0.5 g de teofilina en agua libre de dióxido de carbono, se enfrió y se diluyó a 75 ml con la misma agua (solución A). A 50 ml de la solución A se le adicionó 0.1 ml de solución rojo de metilo.

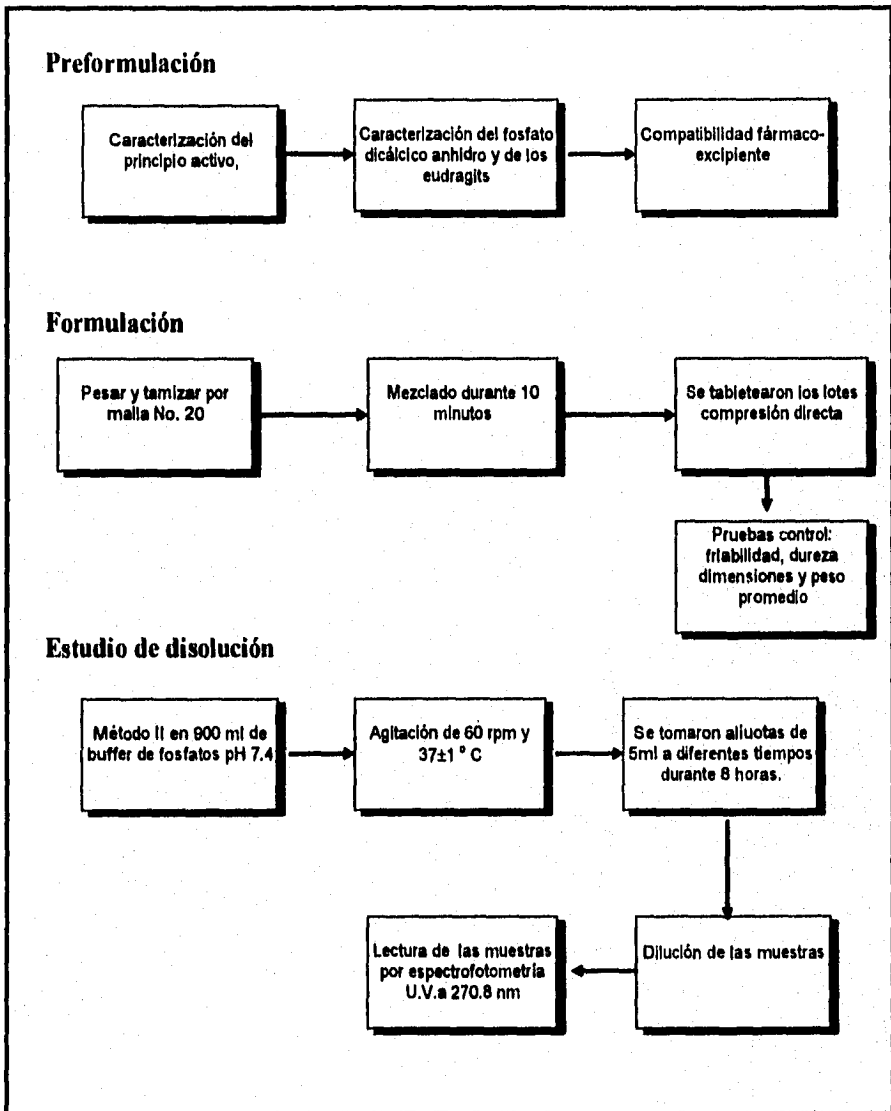


Fig. 9. Diagramas de bloques de la parte experimental.

Contenido, se disolvieron 0.15g de teofilina anhidra en 100 ml de agua, se adicionaron 20 ml de nitrato de plata 0.1 M y se agitó. Se tituló con NaOH 0.09325 M hasta que se obtuvo un color azul usando como indicador 1 ml de una solución preparada disolviendo 50 mg de azul de bromotimol en una mezcla de 4 ml de NaOH 0.02 M y 20 ml de etanol (96%) y se diluyó con 100 ml de agua.

Sustancias relacionadas, se llevó a cabo el método de C.C.F. usando sílica gel GF 254 como fase estacionaria y como fase móvil una mezcla de butanol, acetona, cloroformo y amoníaco 13.5 M (4:3:3:1); se prepararon dos soluciones de teofilina a diferente concentración (solución 1 y 2 respectivamente) en una mezcla cloroformo metanol (6:4) y se aplicaron separadamente 10 µl sobre la placa, se dejó secar y fue examinada en lámpara U.V. a 254 nm.^{19, 21}

Angulo de reposo y velocidad de flujo utilizando flujómetro.

La caracterización de los excipientes fue como sigue:

Para el eudragit RLPO y eudragit RSPM se realizó:

Solubilidad en metanol, cloroformo y en una mezcla de etanol-acetona (1:1).

Densidad aparente y compactada utilizando una probeta de 50 ml.

Humedad, realizada en lámpara de infrarrojo.

Angulo de reposo y velocidad de flujo utilizando flujómetro

Para el fosfato dicálcico anhidro se realizó la:

Solubilidad en agua, ácido clorhídrico, nítrico y ácido acético.

Densidad aparente y compactada utilizando una probeta de 50 ml.

Humedad, realizada en lámpara de Infrarrojo.

Angulo de reposo y velocidad de flujo utilizando flujómetro.³⁶

Compatibilidad fármaco-excipiente.

Se prepararon por duplicado las muestras que se mencionan a continuación: en una proporción de 1:1, y se sometieron a las condiciones de: 100 % de Humedad Relativa a 50 °C y temperatura de 50 °C (cada muestra en cada condición).

- Teofilina+Eudragit RLPO
- Teofilina+Eudragit RSPM
- Teofilina+Fosfato Dicálcico Anhidro
- Teofilina+Estearato de Magnesio
- Teofilina+Talco
- Teofilina+Eudragit RLPO+Eudragit RSPM
- Eudragit RLPO+Eudragit RSPM

Los recipientes utilizados para contener las muestras fueron frascos viales de vidrio transparente de 10 ml de capacidad con tapa de hule.

Después de 20 días de estar en cada condición se analizaron las muestras mediante las técnicas visual y cromatografía de capa fina (CCF).

Para la CCF la preparación de las muestras consistió en tomar una asada de la misma a la temperatura de 50°C y otra a la condición de 100 % de Humedad Relativa a 50°C y cada una se disolvió en 2 ml de cloroformo-metanol (6:4) usando sílica gel GF 254 como fase estacionaria y como fase móvil una mezcla de cloroformo-metanol-hidróxido de amonio (3:3:1).

Formulación.

En la tabla IV se muestran las formulaciones de los seis lotes empleados para las tabletas por compresión directa. Con base en la literatura^{26, 27, 28} se estableció que para considerarse una forma farmacéutica de liberación sostenida la concentración de teofilina debía ser más del 50% de la formulación final y la concentración de los polímeros de 10 a 50 % del peso total de la tableta.³⁷

Con respecto al fosfato dicálcico anhidro se planteó una concentración baja, una media y una alta. Para evaluar el efecto de éste excipiente se utilizó un diseño experimental con dos factores, el primero fue el eudragit RLPO con los niveles alto y bajo y el segundo factor fue el fosfato dicálcico anhidro con los niveles ausencia y presencia, la variable de respuesta fue la constante de velocidad de liberación de la teofilina (min^{-1})

Los excipientes y el principio activo se pesaron en balanza semianalítica y se tamizaron por malla No. 20. Todos los componentes de cada formulación fueron mezclados en bolsas de vinil durante 10 minutos. Posteriormente se tabletearon los lotes en la tableteadora rotativa utilizando punzones y matrices de 11 mm de diámetro, se ajustó el peso a 400 mg. y la dureza se mantuvo en un intervalo de 9.3-12.1 kg, para los seis lotes.

Las pruebas de control como producto a granel que se le realizaron a las tabletas fueron: Dureza; friabilidad durante 5 minutos a 20 r.p.m.; peso promedio; espesor y diámetro usando vernier.^{5, 22}

COMPONENTE (%)	L O T E S					
	1	2	3	4	5	6
Teofilina	60	60	60	60	60	60
Eudragit RLPO	38	19	0	16	13.5	8
Eudragit RSPM	0	19	38	16	13.5	8
Fosfato dicálcico anhidro	0	0	0	6	11	22
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1
Talco	1	1	1	1	1	1

Tabla IV. Formulaciones de los seis lotes empleados para la fabricación de tabletas por compresión directa

Linealidad para la cuantificación de teofilina.

Se determinó construyendo seis curvas de calibración, de la siguiente manera: Para cada curva se pesaron exactamente 10.3 mg de teofilina anhidra, se disolvieron y aforaron con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 a 100 ml, esta solución (A) tuvo una concentración de 0.0103 mg/ml.

De la solución A se tomaron 2, 4, 5, 10 y 15 ml y se aforaron a 100 ml con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4, resultando las concentraciones que se indican en la Tabla V.

Muestra	Solución A (ml)	Concentración (μ /ml)
1	2	2.06
2	4	4.12
3	5	5.15
4	10	10.3
5	15	15.45

Tabla V. Tabla que muestra las concentraciones usadas para construir seis curvas de calibración.

Para determinar la absorbancia de cada muestra, primeramente se realizó un barrido en el ultravioleta de 220 a 320 nm determinando la longitud de máxima absorción de la teofilina. Posteriormente se leyó cada una de las muestras a la longitud de máxima absorción, y finalmente se calcularon los parámetros de la linealidad.³⁷

Estudio de disolución in vitro.

El estudio de disolución in vitro se realizó de acuerdo a la USP XXII por el método de paletas (método II); realizándose por duplicado para cada uno de los seis lotes fabricados y se procedió de la siguiente manera:

Para cada disolución se prepararon ocho litros de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4, mezclando 2000 ml de fosfato monobásico de sodio (NaH_2PO_4) 0.2 M con 1564 ml de hidróxido de sodio (NaOH) 0.2 M y 4500 ml de agua destilada, esta solución se degasificó por medio de vacío.³¹

Se pesaron con exactitud seis tabletas y se colocó una en cada vaso conteniendo 900 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4. La velocidad de agitación fue de 60 r.p.m. y la temperatura se mantuvo en $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$.

El volumen de las alícuotas muestreadas fue de 5 ml y el tiempo de muestreo fue cada 15 minutos durante la primera hora, después cada 30 minutos, por tres horas y finalmente cada 60 minutos por cuatro horas, dando un tiempo total de muestreo de ocho horas.

A cada muestra se le hizo una dilución conveniente y se leyeron espectrofotométricamente a una longitud de máxima absorción de 270.8 nm ($\lambda_{\text{max}} = 270.8\text{nm}$) y $\epsilon = 0.056742$. La cantidad de teofilina liberada se calculó por medio de la comparación con un estándar. Este se preparó pesando 120 mg de teofilina anhidra estándar, se disolvió y aforó a 100 ml con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4. De la solución anterior se tomó 1 ml y se aforó a 100 ml con solución amortiguadora de fosfatos.

Con los resultado del porciento disuelto (%D) y tiempo se construyeron los perfiles de disolución promedio de cada lote y se realizó la regresión lineal para una cinética de orden cero y orden uno y el modelo de Higuchi mediante la hoja de cálculo Excel, versión 5.0.

VII. RESULTADOS Y DISCUSION

VII. RESULTADOS Y DISCUSION

En la Tabla VI se observa que la teofilina empleada para este estudio cumple con las pruebas de control de calidad como materia prima por lo tanto se utilizó para la elaboración de las tabletas de liberación sostenida.

DETERMINACIÓN	RESULTADO	ESPECIFICACIÓN ^{19, 21, 22}
1. Descripción	Polvo blanco inodoro (corresponde)	Cristales incoloros o polvo blanco o casi blanco, prácticamente inodoro.
2. Ensayos de identidad A. Espectro I.R. B. Pérdida por secado	A. Corresponde B. Corresponde	A. El espectro de I.R. (anexo I) es concordante con el espectro de teofilina B. No más de 0.5% de su peso
3. Punto de fusión	Corresponde	270-274°C
4. Humedad	0.5%	Anhídra
5. Solubilidad	Corresponde	Ligeramente soluble en agua, cloroforno, soluble en 80 partes de etanol y muy ligeramente soluble en éter.
6. Prueba de acidez	Corresponde	La solución no debe de gastar más de 10 ml de NaOH 0.01 M
7. Pérdida al secado	Corresponde	Pierde no más de 0.5% de su peso
8. Contenido	Corresponde 99.73% $\sigma_{n-1} = 1.0319$	Contiene no menos del 99% y no más de 101.0 %
9. Sustancias relacionadas	Corresponde	Cualquier mancha secundaria en el cromatograma obtenida con la solución 1 no es más intensa que la obtenida con la solución 2
10. Angulo de reposo	30.54 °, $\sigma_{n-1} = 4.1507$	30-40° ³ 25-30° ³⁶
11. Velocidad de flujo	12.57 g/min, $\sigma_{n-1} = 0.6717$	

Tabla VI. Resultado de la caracterización de la teofilina

Resultados y Discusión

Para el eudragit RLPO, eudragit RSPM y fosfato dicálcico anhidro, los resultados muestran en la tabla VII que tienen buen ángulo de reposo (25-30°)³⁶ y la velocidad de flujo es aceptable, siendo mucho mejor o más alta para el eudragit RSPM; referente a la densidad, se muestra que tanto la densidad aparente como la densidad compactada para el eudragit RSPM y fosfato dicálcico anhidro, son mayores comparadas con las del eudragit RLPO, lo cual indica que favorecen la compresibilidad.

	ANGULO DE REPOSO	VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg.)	DENSIDAD APARENTE (g/ml)	DENSIDAD COMPACTA DA (g/ml)	HUMEDAD (%)
Eudragit RLPO	28.805	8.388	0.5398	0.6747	2.6
Eudragit RSPM	28.393	9.3	0.5657	0.7071	0.7
Fosfato dicálcico anhidro	30.597	7.2	0.5553	0.8142	0.33

Tabla VII. Resultados de la caracterización del fosfato dicálcico anhidro y de los Eudragits.

Respecto al estudio de compatibilidad realizado por análisis visual y cromatografía de capa fina (CCF) la tabla VIII resume los resultados. El Rf teórico de la teofilina contra el cual se comparó fué de 0.70, no hubo interacción del principio activo con el excipiente, de ahí que fueron empleados en las formulaciones propuestas.

Los resultados de las pruebas de control de calidad se presentan en la Tabla IX; como se nota el peso promedio de las tabletas de cada lote corresponde a 400 mg, con un porcentaje de desviación de $\pm 5\%$ cumpliendo con especificación farmacopeica.^{19, 21} En cuanto a los resultados de friabilidad el lote 2 presentó el valor más alto cumpliendo así con el límite establecido que corresponde al 1%, éstos valores se relacionan a las durezas obtenidas que como se observa son altas (9.3-12.1 kg). No se aprecia ninguna variación en el

Resultados y Discusión

diámetro de las tabletas debido a que se emplearon las mismas matrices durante el tableteo; en cambio en el espesor se observa que los lotes con fosfato dicálcico anhidro y eudragit RSPM fue menor, con base en que éstos favorecen la compresión.

MUESTRA	CONDICIÓN DE 100% DE H.R. (R.F)	CONDICIÓN DE 50°C (R.F)	OBSERVACION VISUAL
1. Estearato de magnesio + teofilina	0.71	0.69	-
2. Eudragit RLPO + teofilina	0.71	0.70	-
3. Eudragit RSPM + teofilina	0.76	0.77	-
4. Fosfato dicálcico anhidro + teofilina	0.71	0.70	-
5. Talco + teofilina	0.70	0.73	-
6. Eudragit RLPO + eudragit RSPM + teofilina	0.73	0.76	-
7. Eudragit RLPO + eudragit RSPM	0.90	0.91	-

-Significa que no hubo ningún cambio físico

Tabla VIII. Resultados obtenidos mediante observación visual y por cromatografía de capa fina en el ensayo de compatibilidad

Resultados y Discusión

LOTE	PESO PROMEDIO (mg)	FRIABILIDAD (%)	DUREZA (kg)	ESPESOR (mm)	DIAMETRO (mm)
1	391.9	0.2489	9.3	33.6	11
2	405.4	0.2798	9.4	35.0	11
3	394.6	0.1896	12	34.65	11
4	395.2	0.2052	12.1	32.65	11
5	400.9	0.2427	11.6	32.4	11
6	398.9	0.2667	10	32.0	11

Tabla IX. Resultados de las pruebas de control se calidad de cada lote fabricado.

Referente a la linealidad para la cuantificación de teofilina, en la Tabla X se muestran las absorbancias obtenidas para las seis curvas de calibración a 270.8 nm, longitud de máxima absorción de la teofilina (Ver anexo II).

De acuerdo a las especificaciones ³⁸, como $r > 0.99$, $r^2 > 0.98$ y el coeficiente de variación (C.V) $< 1.5 \%$ se decide que el método espectrofotométrico cumple con la linealidad (Tabla XI), esto es que las absorbancias obtenidas son proporcionales a la concentración de teofilina en el intervalo de concentraciones establecidas.

De la linealidad se obtiene que también se cumple con la precisión del sistema, C.V. $< 1.5 \%$.

Concentración (µg/ml)	Absorbancia de las curvas de calibración						
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6	C.V.
2.06	0.119	0.120	0.119	0.122	0.119	0.120	0.97
4.12	0.236	0.239	0.236	0.237	0.230	0.235	1.28
5.15	0.299	0.300	0.299	0.300	0.310	0.298	1.48
10.3	0.598	0.596	0.590	0.597	0.590	0.594	0.58
15.45	0.876	0.887	0.873	0.880	0.879	0.875	0.56

Tabla X. Resultados de las absorbancias de las curvas de calibración

Parámetro	Resultado
r	0.999843
r ²	0.999686
C.V. (%)	1.43

Tabla XI. Resultado de los parámetros evaluados para la linealidad del sistema.

En las Fig. 10, 12, 14, 16, 18 y 20 se muestra el comportamiento de liberación de teofilina de cada lote y en las Figuras 11, 13, 15, 17, 19 y 21 se presentan las gráficas de regresión del modelo de Higuchi la cual resultó ser el modelo matemático que mejor se ajustó, porque presentó el valor más alto del coeficiente de correlación, comparado a una cinética de orden cero y orden uno, tal como se puede observar en la tabla XII.

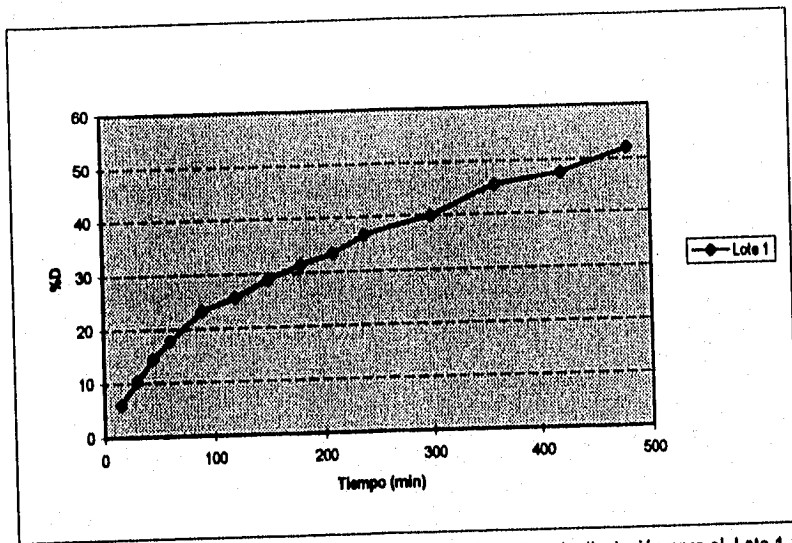


Fig.10 Gráfica que representa el promedio de dos perfiles de disolución para el Lote 1

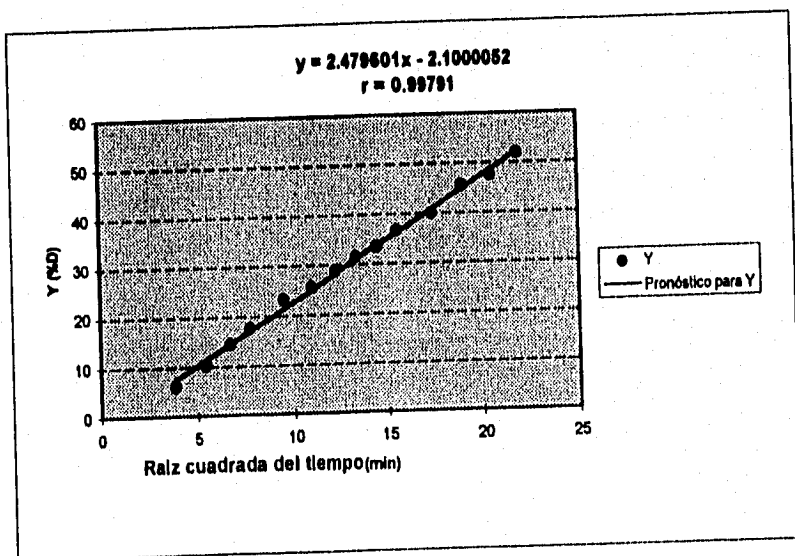


Fig. 11 Curva de regresión ajustada según el modelo de Higuchi para el Lote 1

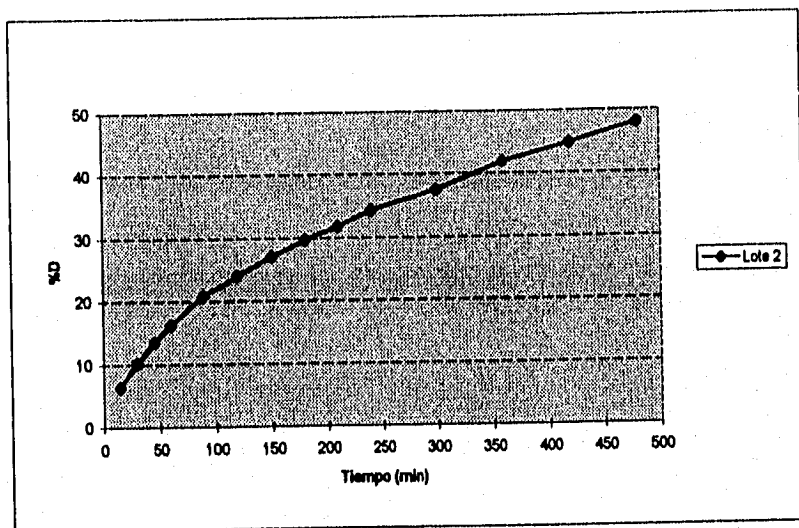


Fig. 12 Gráfica que representa el promedio de dos perfiles de disolución del lote 2

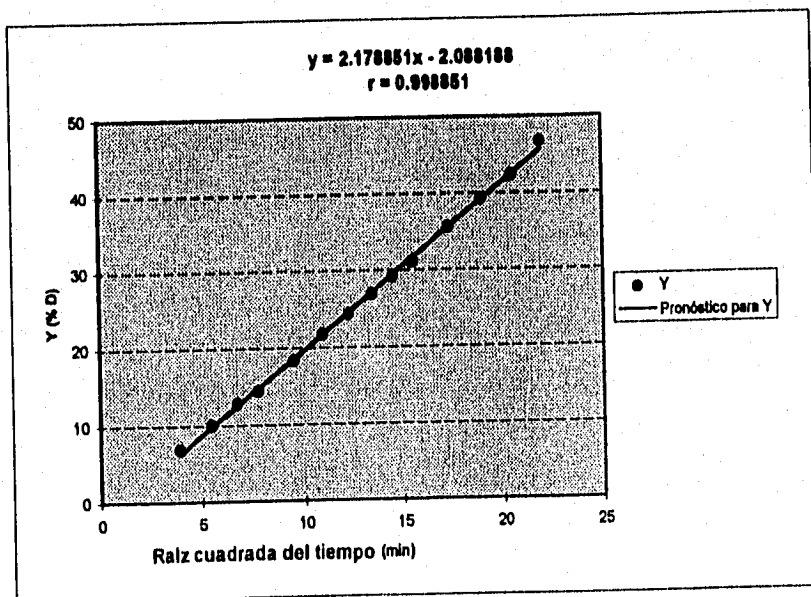


Fig. 13 Curva de regresión ajustada según el modelo de Higuchi para el Lote 2

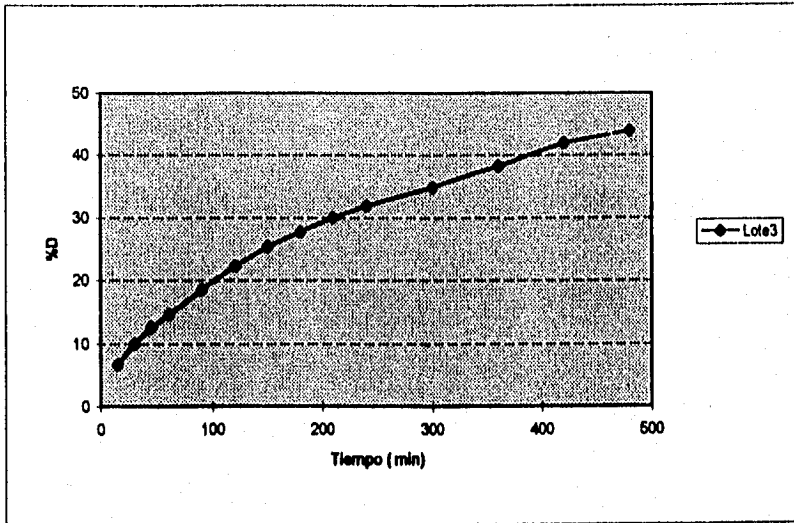


Fig. 14 Gráfica que representa el promedio de dos perfiles de disolución para el Lote 3

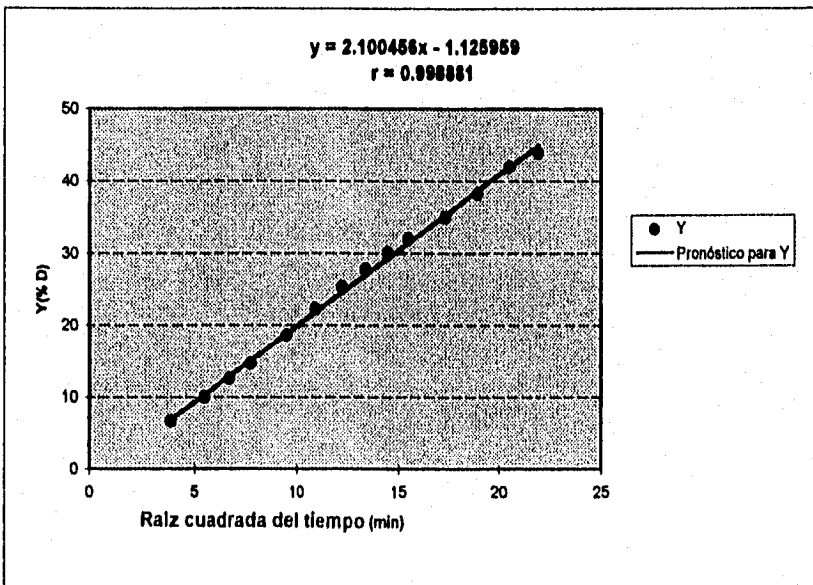


Fig. 15 Curva de regresión ajustada según el modelo de Higuchi para el Lote 3

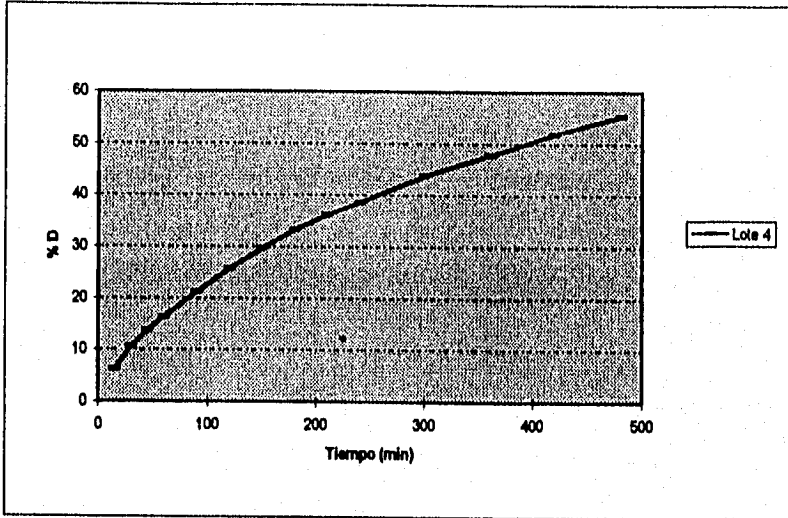


Fig.16. Gráfica que representa el promedio de dos perfiles de disolución para el Lote 4

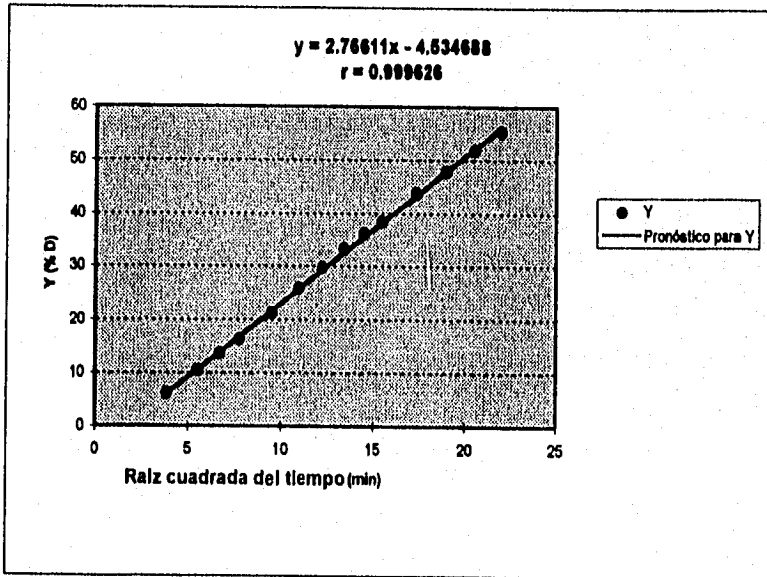


Fig. 17 Curva de regresión ajustada según el modelo de Higuchi para el Lote 4

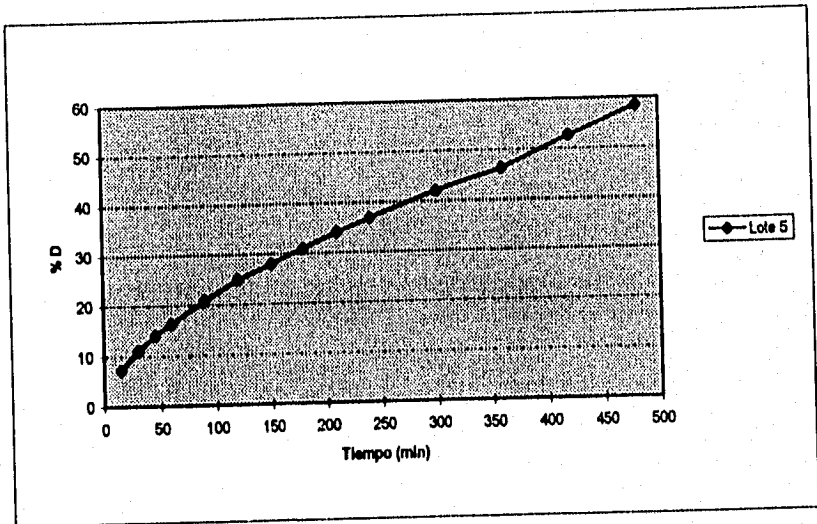


Fig. 18 Gráfica que representa el promedio de dos perfiles de disolución para el Lote 5

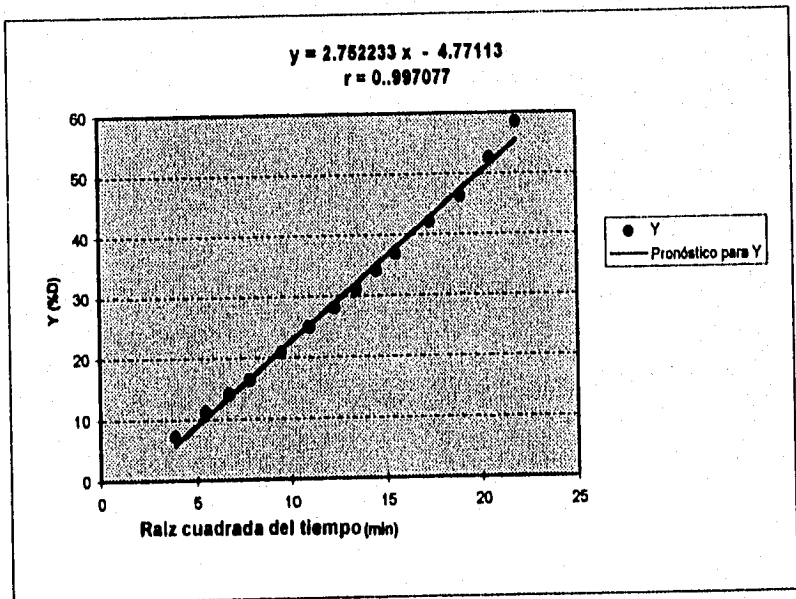


Fig. 19 Curva de regresión ajustada según el modelo de Higuchi para el Lote 5

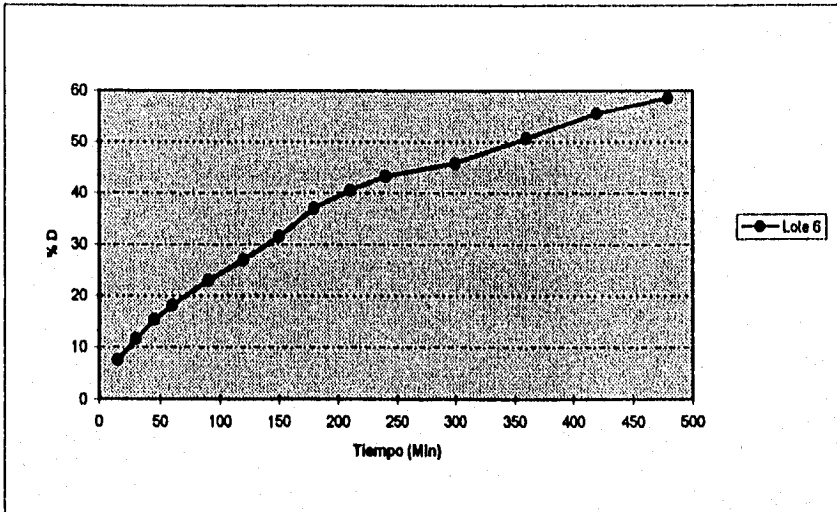


Fig. 20 Gráfica que representa el promedio de dos perfiles de disolución para el Lote 6

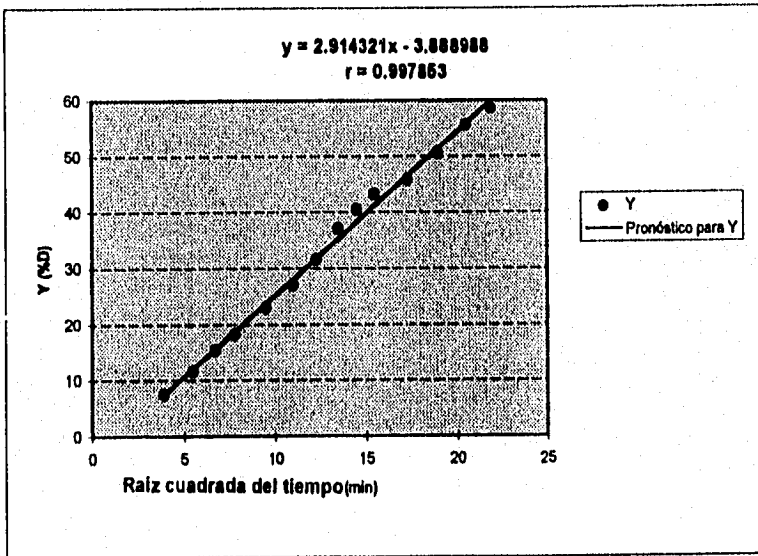


Fig.21 Curva de regresión ajustada según el modelo de Higuchi para el Lote 6

Orden cero (%D vs tiempo)				
	k	b	r	r^2
Lote 1	0.091797	11.8271	0.9712	0.9432
Lote 2	0.081728	9.9443	0.9855	0.9713
Lote 3	0.077823	10.6596	0.9729	0.9466
Lote 4	0.102885	10.9088	0.9775	0.9554
Lote 5	0.104075	10.2658	0.9912	0.9825
Lote 6	0.108075	12.4443	0.9726	0.9460
Orden uno (%D vs tiempo)				
	k	b	r	r^2
Lote 1	3.59×10^{-3}	2.5458	0.8552	0.7277
Lote 2	3.48×10^{-3}	2.4405	0.9109	0.8279
Lote 3	3.40×10^{-3}	2.4576	0.8911	0.7942
Lote 4	3.86×10^{-3}	2.5168	0.8841	0.7816
Lote 5	3.75×10^{-3}	2.5343	0.9160	0.8391
Lote 6	3.72×10^{-3}	2.6327	0.8869	0.7866
Modelo de Higuchi (%D vs tiempo)				
	k	b	r	r^2
Lote 1	2.4796	-2.1000	0.9979	0.99958
Lote 2	2.1788	-2.0881	0.9994	0.9988
Lote 3	2.1004	-1.1260	0.9989	0.9977
Lote 4	2.7661	-4.5347	0.9996	0.9992
Lote 5	2.7522	-4.7711	0.9970	0.9941
Lote 6	2.9143	-3.8890	0.9976	0.9953

Tabla XII. Resumen de los parámetros de regresión para las cinéticas de orden cero, orden uno y el modelo de Higuchi.

En la Fig. 22 se presentan los perfiles de disolución de los seis lotes fabricados en el que se observa gráficamente que la tendencia de menor a mayor liberación a las ocho horas fue el Lote 3, Lote 2, Lote 1, Lote 4, Lote 5 y Lote 6, lo cual era lo esperado ya que el eudragit RSPM presenta una baja permeabilidad (Lote 3, 38%) y el eudragit RLPO una permeabilidad elevada (Lote 1, 38%) por lo que comparando el área bajo la curva (Tabla XIII) de ambos lotes el Lote 1 liberó mayor cantidad de teofilina a las ocho horas.

Con respecto al Lote 2, donde se mezclaron eudragit RLPO y eudragit RSPM en una proporción 1:1, se logró una permeabilidad media obteniéndose una área bajo la curva mayor al Lote 3 y a su vez menor a la del Lote 1. Con base en esto se propusieron mezclas de los eudragits en una proporción 1:1 para el resto de los lotes, los cuales contenían fosfato dicálcico anhidro en concentraciones de 6, 11 y 22%.

Lote	Area bajo la curva
1	16303.18
2	15101.25
3	14115.07
4	16744.05
5	17234.47
6	18483.27

Tabla XIII. Areas bajo la curva de los seis lotes

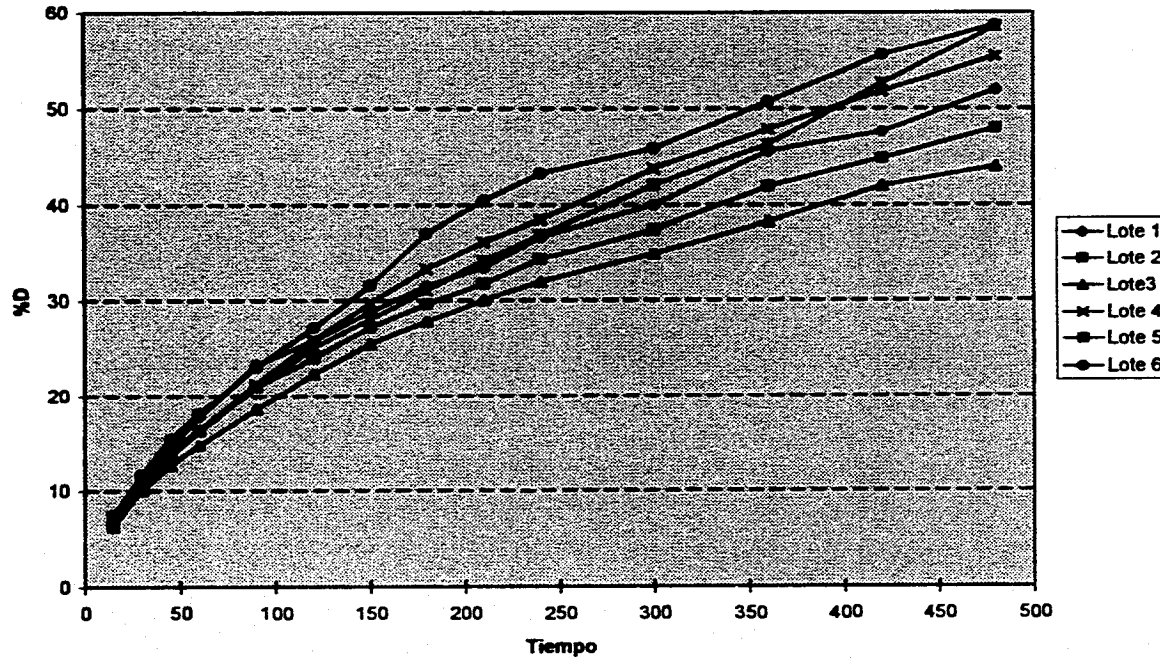


Fig 22. Gráfica que representa los perfiles de disolución de cada lote

Resultados y Discusión

La tabla XIV muestra el diseño experimental utilizado para evaluar el efecto del fosfato dicálcico anhidro siendo la variable de respuesta la constante de velocidad de liberación de la teofilina ($k \text{ min}^{-1}$).

FOSFATO DICÁLCICO ANHIDRO (B)	EUDRAGIT RLPO (A)	
	NIVEL ALTO	NIVEL BAJO
AUSENCIA	2.5178	2.3947
	2.4414	1.9630
	LOTE 1	LOTE 2
PRESENCIA	2.7649	2.8867
	2.7673	2.9419
	LOTE 4	LOTE 6

Tabla XIV Diseño factorial 2^2 para evaluar el efecto del fosfato dicálcico anhidro.

Después de haber realizado los cálculos correspondientes se construyó la tabla de ANADEV (Tabla XV) donde las hipótesis planteadas fueron las siguientes:

- Hipótesis 1: No existe diferencia entre los niveles alto y bajo del eudragit RLPO
- Hipótesis 2: No existe diferencia entre la ausencia y presencia del fosfato dicálcico anhidro
- Hipótesis 3. No hay efecto de interacción

Las decisiones y conclusiones fueron:

1. Se acepta la hipótesis 1, por lo que no existe diferencia significativa entre los niveles alto y bajo del eudragit RLPO con un 5% de significancia.

2. Se rechaza la hipótesis 2, por lo tanto existe una diferencia significativa entre la presencia y ausencia del fosfato dicálcico anhidro, con un 5% de significancia.
3. Se acepta la hipótesis 3, en consecuencia, no hay interacción entre los niveles de eudragit RLPO y la ausencia o presencia del fosfato dicálcico anhidro, con un 5% de significancia.

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	MEDIA DE CUADRADOS	F_{α}	$F_{\alpha/2}$
A	0.01160	1	0.0116	0.4754	7.71
B	0.5221	1	0.5221	21.3975	7.71
AB	0.1008	1	0.1008	4.1311	7.71
Error	0.0977	4	0.02442		
Total	0.7322	7			

Tabla XV. Tabla de análisis de variancia del diseño factorial $2 \times 2^{39, 40, 41}$.

Esto es que el fosfato dicálcico anhidro favorece la liberación aunque se trate de un compuesto hidrófobo debido a que el mecanismo de liberación es por erosión, sumándose al mecanismo de liberación por difusión establecido en un modelo de Higuchi. Este efecto se observó experimentalmente en las tabletas cuando se realizó la disolución; las que corresponden a los Lotes 1 y 2 presentaron una capa de gel a su alrededor, en cambio las que tenían fosfato, Lotes 4 y 6, presentaron una superficie erosionada.⁴²

VIII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

1. El eudragit RLPO, eudragit RSPM, fosfato dicálcico anhidro, estearato de magnesio y talco no presentan incompatibilidad con la teofilina.
2. El fosfato dicálcico anhidro y el eudragit RSPM favorecen la compresibilidad de las tabletas.
3. El eudragit RLPO favorece la liberación de teofilina debido a su elevada permeabilidad al agua.
4. Con la mezcla de eudragit RLPO y eudragit RSPM en una proporción 1:1 se obtuvo una permeabilidad media.
5. El modelo matemático que describe mejor la liberación de la teofilina es el de Higuchi.
6. Las tabletas de los Lotes que contenían fosfato dicálcico anhidro no siguen un mecanismo de liberación único, dando como resultado una mayor liberación de teofilina.

IX. SUGERENCIAS

IX. SUGERENCIAS

- 1. Fabricar lotes de tabletas que contengan sólo un eudragit y fosfato dicálcico anhidro para evaluar mejor el efecto de éste.**
- 2. Hacer la validación del método analítico empleado.**
- 3. Hacer un escalamiento de las formulaciones.**

X. BIBLIOGRAFIA

X. BIBLIOGRAFIA

1. Baker, R.; **Controlled Release of Biologically Active Agents**; John Wiley & Sons, USA, 1987, pp 50-72.
2. Montejo de Garcini G., **Tecnología Farmacéutica**, 4a, Acribia, España. 1981, pp 323-329.
3. Chien W. Y., **Novel Drug Delivery Systems**, 2a, Vol. 50, Marcel Dekker Inc., USA, 1992, pp 1-19.
4. Ansel H. C., **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**, 5a, Lea & Febiger, USA, 1990, pp 183-190.
5. Lachman L. *et al.*, **The theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 3a, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, pp 430-456.
6. Román F., **Innovación y Desarrollo Farmacéutico**, Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990, pp 120-166.
7. Jonkman J. H., **Studies on the Delivery mechanism of theophylline from sustained release tablet**, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1986, 12:4
8. Swarbrick J. and Boylan, J., **Encyclopedia of pharmaceutical Technology**, Vol. 3, Marcel Dekker, New York, 1990, pp 281-288.
9. Dunn R. and Ottenbrite R. **Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems**, American Chemical Society, Washington, 1991, pp 11- 23
10. Capan Y.; **Influence of Technological Factors on Formulation of Sustained Release Tablets**, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1989, 15:6&7.
11. Lieberman A., *et al.*, **Pharmaceutical Dosage Forms Tablets**, vol 3, Marcel Dekker, Inc., USA, 1990, pp 183-240.

Bibliografía

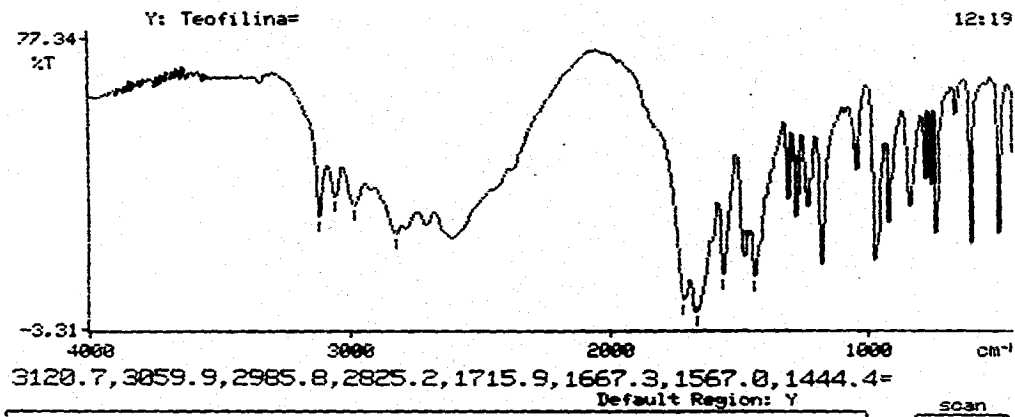
12. Banker, Gilbert, S. and Rhodes C., **Modern Pharmaceutics**, 2a, Vol 40, Marcel Dekker, Inc., USA, 1990, pp 635-650.
13. Robinson J. R., **Controlled Drug Delivery**, 2a, Vol. 29, Marcel Dekker, Inc., USA, 1987, pp 4-15.
14. Higuchi, T., **Mechanism of Sustained-action Medication**, *J. Pharm, Sci.*, 1963, 52:12.
15. Florey K; **Analytical Profiles of Drug Substances**, Vol 4, Academic Press Inc, 198, pp 466-493.
16. Goodman y Gilman, **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica**, 8a, Ed. Médica Panamericana, 1990, pp 309-318.
17. Litter, M., **Farmacología Experimental y Clínica**; 7a, Librería El ateneo, Argentina, 1986, pp 392-402.
18. Shangraw R., **Desing and Formulation of Sustained Release Theophylline dosage Forms**, *Drug Dev. Ind. Pharm*, 1988, 14:2&3
19. The United States Pharmacopeia XXII, United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1990, pp 1348, 1384.
20. Martindale; **The Extrapharmacopoeia**, 28 ed, Pharmaceutical, London, England, 1989. pp 342-350.
21. **British Pharmacopoeia**, Vol 1, 2; London Her. Mayesty's Stationery Office, United Kingdom, 1988, pp 101, 564,565.
22. Remington, **Farmacia**, 17a, Tomo 1, Ed. Médica Panamericana, Argentina, 1987, pp 1196-1197, 892-911.
23. Shanghavi, N.M., *et al* **Sustained Release Tablets of Theophylline**, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1990, 16: 11.
24. Georgarakis M. *et al*, **Development of a New Controlled Release Theophylline Tablet: In vitro and In vivo studies**, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1990, 16:2.

25. Ureta E.; **Polímeros: Estructura, Propiedades y Aplicaciones**, Limusa, México D.F., 1989, pp 9-10.
26. McGinity, J. *et al*, **Controlled-release Theophylline Tablet Formulations containing Acrylic Resins. I. Dissolution Properties of Tablets**, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1983, 9:1&2.
27. Cameron, C., *et al*, **Controlled-release Theophylline Tablet Formulations Containig Acrylic resins. II. Combination Resin Formulations**, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1987, 13:8
28. Cameron, C., *et al*, **Controlled-release Theophylline Tablet Formulations Containig Acrylic resins. III., Influence of filler excipient**, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1987, 13:2
29. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**; American Pharmaceutical Association, USA, 1986, pp 214-216, 30-33.
30. Carstensen J. T. and Ertell C., **Physical and Chemical Properties of Calcium Phosphates for Solid State Pharmaceutical Formulations**; *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1990, 16:7
31. F.E.U.M., 5ª, **Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos**, Secretaría de Salud, México, 1988, pp 128-29, 267-70.
32. Hanson W., **Handbook of Dissolution Testing**, 2ª, Astes Publishing Corporations, USA, 1991, pp 1-23.
33. Banakar V., **Pharmaceutical Dissolution Testing**, Marcel Dekker Inc, USA, 1992, pp 133-181
34. Román F. y Garzón A., **Disolución**, *Rev. Soc. Quim. Méx.* 1981, 25:3.
35. Potts, W. J., **Chemical Infrared Spectroscopy: Techniques**, Vol 1, John Wiley & Sons, New York, USA, 1963.
36. Wells J. **Pharmaceutical Preformulation The Physicochemical Properties of Drugs Substances**, Ellis Howood, Great Britain, 1988, pp 209-214.

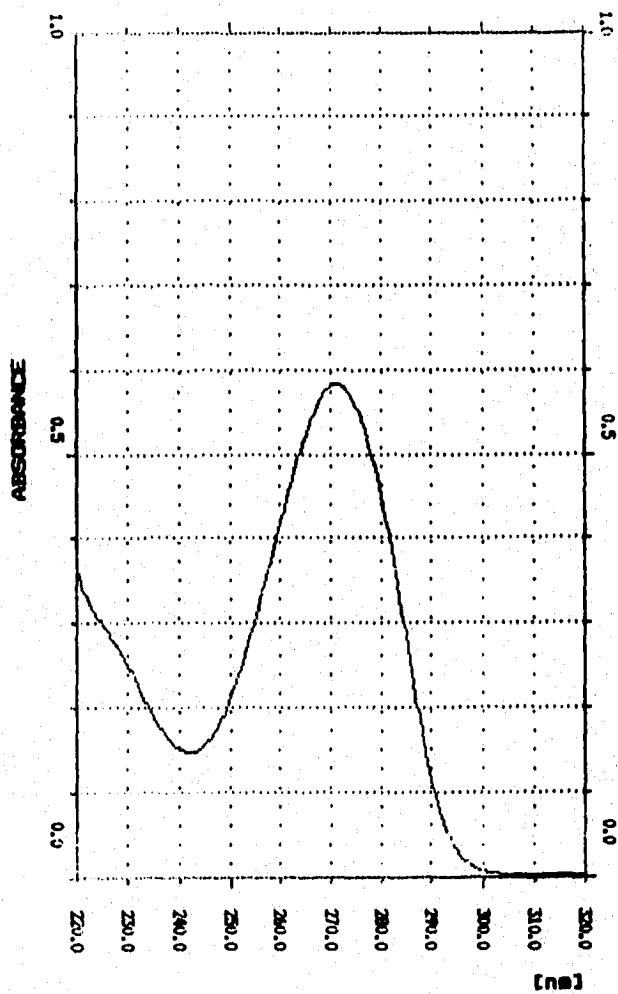
37. Mc Ginity; **Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms**, Vol 36, Marcel Dekker, USA, 1989, pp 216-225.
38. Castañeda P., *et al*, **Manual de Validación de Métodos Analíticos**, Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Insumos para la Salud, SSA, México, pp 6, 11-17.
39. Márquez M.J., **Probabilidad y Estadística para Ciencias Químico Biológicas**, U.N.A.M., México, 1988, pp 361- 413.
40. Montgomery, D. C., **Diseño y Análisis de Experimentos**; Grupo editorial Iberoamérica, México, 1991; pp 45-81, 175-204.
41. Armstrong, N. A. & James, K. C.; **Understanding Experimental Design and Interpretation in Pharmaceutics**, De Ellis Horwood Limited, Great Britain, 1990, pp 7, 27-34.
42. Shan-Yang and Tzu-Lang, **Different Types of Direct Compressible Excipients Affecting the Release Behavior of Theophylline Controlled-release Tablets Containing Eudragit Resins**. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1993, 19:13

ANEXOS

ANEXOS



Anexo I. Espectro de infrarrojo experimental de la teofilina anhidra.



Anexo II. Longitud de máxima absorción, 270.8 nm, de la teofilina