



55.  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

299454

**PROPUESTA DE UNA PRUEBA DE DISOLUCIÓN  
PARA CÁPSULAS DE TEOFILINA DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA USANDO UN APARATO DE  
FRASCOS ROTATORIOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

***DAVID RAMOS QUINTANA***

**ASESOR Y DIRECTOR DE TESIS**

**M. en F. LETICIA CRUZ ANTONIO**



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.

---

---

***A mis Padres***

*Gracias por brindarme la confianza y el apoyo necesario para poder llegar.*

*Por toda la paciencia y comprensión que he recibido.*

*Por haber compartido conmigo mis derrotas y fracasos disfrutando por igual mis triunfos y alegrías.*

*Lo cual ha sido un nuevo aliciente para emprender hoy un nuevo camino.*

***A mis hermanos***

*Por estar conmigo apoyándome incondicionalmente, preocupándose*

*por mi todo el tiempo y vivir cosas juntos.*

---

---

---

---

***A mis compañeros y amigos de la vida***

*Por todos los momentos vividos durante todo este tiempo, con enojos, fracasos, desesperaciones, satisfacciones, alegrías, triunfos, relajos, críticas etc... Esperando que siga siendo de la forma en que a sido hasta ahora y que sea por siempre.*

***A mi asesor***

*Por el apoyo recibido todo este tiempo y su disposición a que esto saliera adelante, mil gracias.*

***A Gaby***

*Por estar conmigo apoyándome todo este tiempo, desde que nos conocemos, y soñar con cosas y esas cosas se estén haciendo realidad poco a poco.*

***A los laboratorios Química Knoll de México***

*Por el apoyo en la realización de mi tesis en la donación de la forma farmacéutica.*

---

---

---

---

## Índice General

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	GENERALIDADES DE DISOLUCIÓN.....	2
	2.1. Teorías de Disolución.....	5
	2.1. Factores que afectan la velocidad de disolución .....	8
	2.1. Formulaciones de Liberación Controlada.....	10
	2.1. Formas farmacéuticas de liberación sostenida.....	13
	2.1. Ventajas de la Liberación .....	14
	2.1. Consideraciones <i>In Vitro</i> .....	15
	2.1. Equipos de Disolución.....	17
	2.1. Método 2 (Paletas).....	19
	2.1. Aparato de Frascos Rotatorios.....	21
	2.1. Calificación de Equipos.....	23
	2.1. Monografía de Teofilina.....	23
	2.1. Usos.....	24
	2.1. Farmacocinética.....	24
	2.1. Diseño de Parcelas Divididas.....	24
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	26
II.	OBJETIVO GENERAL.....	27
	4.1 Objetivos Específicos .....	27
II.	HIPÓTESIS.....	28
II.	MATERIAL	
	6.1 Material de vidrio .....	29
	6.1 Equipos .....	29
	6.1 Reactivos.....	29
II.	METODOLOGÍA	
	7.1 Diagrama de Flujo.....	30
	7.2 Control de Calidad de Cápsulas.....	31
	7.2.1 Descripción.....	31
	7.2.1 Peso Promedio.....	31
	7.2.1 Identificación.....	31
	7.2.1 Uniformidad de contenido.....	31

---

---

---



---

7.2.5	Valoración .....	32
7.3	Confiabilidad de Método Analítico.....	33
7.3.1	Preparación de medios de disolución.....	33
7.3.2	Linealidad.....	33
7.3.3	Precisión del método .....	34
7.3.4	Evaluación de la presencia de color de la cápsula en la cuantificación.....	35
7.4	Determinación de liberación de Principio Activo.....	35
7.4.1	Metodología General.....	35
7.4.2	Método Prueba No 1 (USP XXIV).....	36
7.4.3	Método Prueba No 2 (USP XXIV).....	36
7.5	Frascos Rotatorios (Condiciones de Prueba seleccionada).....	37

## VIII RESULTADOS

8.1	Control de Calidad de Cápsulas.....	38
8.2	Confiabilidad de Método Analítico.....	40
8.2.1	Linealidad del Sistema.....	40
8.2.2	Linealidad del Método.....	43
8.2.3	Precisión del Método.....	46
8.2.4	Evaluación de la presencia de color en la cuantificación.....	48
8.2.4.1	Interferencia del colorante con la respuesta del método analítico.....	48
8.2.4.2	Barridos de los blancos utilizados en las lecturas de las curvas para observar la longitud de onda a la que absorbe el colorante de la cápsula.....	48
8.3	Determinación de liberación de Principio Activo.....	51
8.3.1	Método Prueba 2 USP XXIV.....	52
8.3.2	Frascos Rotatorios (Condiciones de Prueba seleccionada).....	53

---



---

---

---

8.4 Comparación de Perfiles.....	54
8.5 Diseño Estadístico.....	55

## IX ANÁLISIS DE RESULTADOS

9.1 Control de Calidad de Cápsulas.....	57
9.2 Confiabilidad de Método Analítico.....	57
9.2.1 Evaluación de la presencia de color en la cuantificación.....	58
9.3 Determinación de liberación de Principio Activo.....	59
9.3.1 Frascos Rotatorios (Condiciones de Prueba seleccionada).....	59
9.4 Análisis Estadísticos.....	60

X Conclusiones.....	61
---------------------	----

XI Bibliografía.....	62
----------------------	----

---

---

---

---

## I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad existe cada vez más interés en el desarrollo de formulaciones que liberen el fármaco de manera lenta y sostenida en el organismo. Ello ha ocasionado que existan en el mercado un número mayor de formulaciones de liberación sostenida; sin embargo, a la fecha los estudios relacionados con estos son escasos.

Uno de los fármacos más utilizados en este tipo de formulaciones es la Teofilina, la cual se emplea en la terapia de enfermedades crónicas de las vías respiratorias. Debido a su estrecho rango terapéutico (10 - 20 mg/L), su corta vida media de eliminación (4 - 9 h) y al comportamiento cíclico de los ataques de asma, una manera común en el tratamiento de pacientes externos es la administración de formulaciones orales de liberación sostenida una o dos veces al día.

Una manera de evaluar la liberación del fármaco es utilizando la prueba de disolución. La farmacopea de los Estados Unidos de América en su edición 24 (USP XXIV en sus siglas en inglés) marca como prueba el aparato II. En la antigüedad, era utilizado el aparato de frascos rotatorios (liberación prolongada).

A la fecha existe poca información acerca de estudios del uso de este último como método de disolución. Basándose en esto y considerando que la Teofilina existe en la presentación de liberación prolongada, se llevó a cabo el presente trabajo, cuyo objetivo es proponer el aparato de frascos rotatorios como método alternativo de la prueba de disolución que marca la USP XXIV, obtener perfiles similares y que no exista diferencia significativa entre los dos aparatos.

---

---

---

---

## II GENERALIDADES DE DISOLUCIÓN

Las pruebas de disolución son una parte importante para la evaluación fisicoquímica de fármacos y medicamentos con respecto al medio al que va ser utilizado, teniendo como importancia:

1. En muchas ocasiones predice la biodisponibilidad de los fármacos en el organismo.
2. Es un parámetro del control de calidad para la reproducibilidad del lote.
3. Por parte de la disolución intrínseca, se puede conocer la reproducibilidad lote a lote para materia prima.
4. La velocidad de disolución influye en la absorción, por lo que influye en la biodisponibilidad del fármaco.

La disolución es definida como el proceso en el cual una sustancia sólida entra en contacto con un disolvente formando una solución. Fundamentalmente, es controlada por la afinidad entre la sustancia sólida y el solvente.<sup>(1)</sup>

Una vez que las formas farmacéuticas sólidas son dispersas en un medio biológico forman un equilibrio sólido - líquido, el fármaco puede ser absorbido hacia la circulación sistémica. Para poder determinar la velocidad de disolución de fármacos a partir de formas farmacéuticas bajo condiciones estandarizadas, deben considerarse varios procesos fisicoquímicos además de la forma farmacéutica, como la humectabilidad, capacidad de penetración del medio de disolución, desintegración y disgregación de la forma farmacéutica. Wagner propuso el siguiente esquema que describe los procesos involucrados en la disolución. (Fig.1)<sup>(1)</sup>

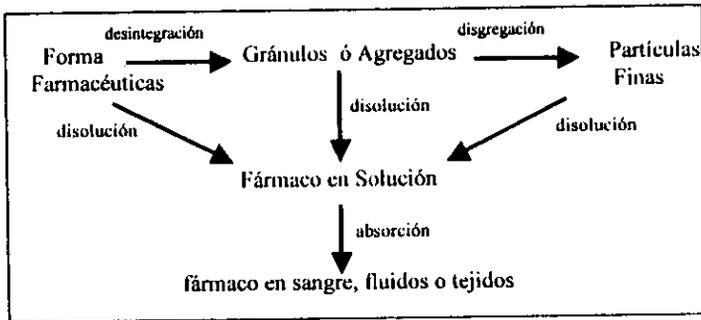


Fig. 1 Ilustración esquemática de disolución de formas farmacéuticas sólidas(1)

Más tarde este esquema fue modificado por Carstensen, quien propuso la siguiente secuencia(fig. 2):

1. Retardo mecánico
2. Humectación de la forma farmacéutica
3. Penetración del medio de disolución en la forma farmacéutica
4. Desintegración
5. Disgregación de gránulos
6. Disolución
7. Oclusión, de algunas partículas del fármaco<sup>(1)</sup>

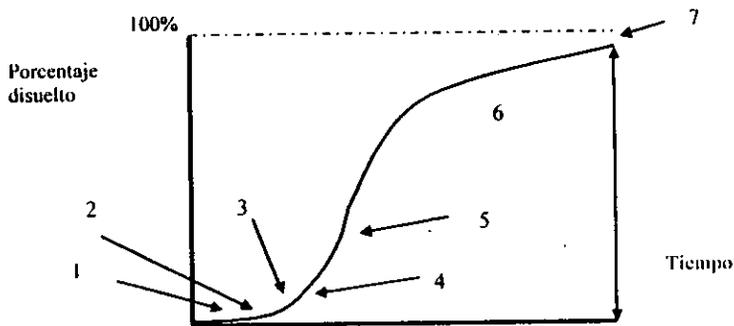


Fig. 2 Ilustración del esquema modificado por Carstensen para la disolución de formas farmacéuticas sólidas (1)

---

---

La figura 1 representa la velocidad de disolución de un fármaco, que puede llegar a hacer la etapa limitante antes de que éste aparezca en sangre. De cualquier forma, cuando la forma farmacéutica se encuentra en el tracto gastrointestinal en forma sólida hay dos posibilidades de limitar la velocidad de disolución. La forma farmacéutica debe disolverse primero, para que después el fármaco se encuentre en solución y pueda atravesar la membrana gastrointestinal. Los fármacos fácilmente solubles en agua tenderán a disolverse haciendo que la difusión pasiva y/o el transporte activo del fármaco sea el paso limitante para la absorción a través de la membrana gastrointestinal. Por el contrario, la velocidad de absorción de fármacos poco solubles estará limitada por la velocidad de disolución de fármaco sin disolver o la desintegración de la forma farmacéutica.

Existen casos intermedios donde la velocidad de absorción de fármacos no está definida claramente, por lo que la velocidad no está limitada por ninguno de los casos anteriores. <sup>(1)</sup>

Las formas farmacéuticas varían de acuerdo a la velocidad con que pueden presentar al fármaco en solución. Así los fármacos administrados oralmente en forma de solución (jarabes, elixires y soluciones) se absorben más rápido debido a que la fase de disolución es eliminada por la forma farmacéutica misma. Por lo que existe un rango de absorción de acuerdo a la forma farmacéutica (fig. 3)

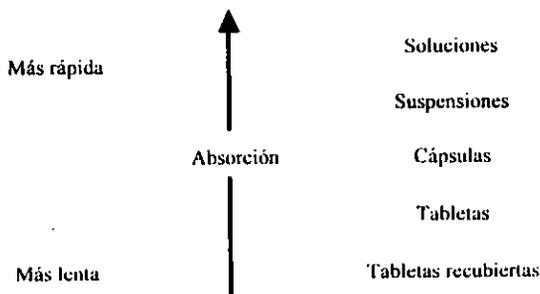


Figura 3. Rango de absorción de acuerdo a la forma farmacéutica. <sup>(1)</sup>

---

---

## 2.1 Teorías de Disolución

La más temprana referencia a la 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 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 que correlaciona la velocidad de disolución con el gradiente de solubilidad del sólido.<sup>(1)</sup>

Basándose en la ley de Fick, la cantidad de soluto ( $dw$ ), que difunde a una temperatura constante, a través de una superficie  $A$ , a un tiempo ( $dt$ ), cuando la concentración cambia en una proporción ( $dc$ ) en una distancia ( $dx$ ) que está en un ángulo recto con el plano  $A$ , esta representada por la ecuación:

$$dw / dt = -DA (dc/ dt)$$

En donde, el coeficiente de difusión  $D$ , es la cantidad de soluto que atraviesa  $1 \text{ cm}^2$  de superficie por unidad de tiempo, si el cambio de concentración por  $\text{cm}^2$  en dirección perpendicular a la superficie es la unidad.<sup>(2)</sup>

Noyes y Whitney desarrollaron una ecuación basada en la segunda Ley de Fick, para describir el fenómeno de la disolución:

$$dc / dt = K (C_s - C_t) \text{ - - - - - } l$$

---

---

donde :

$dc / dt$  = Velocidad de disolución del fármaco

K = constante de proporcionalidad ó Constante de disolución.

Cs = Concentración de saturación (solubilidad máxima)

Ct = Concentración al tiempo t

Cs - Ct = gradiente de concentración.

La ecuación anterior obedece una cinética de Primer Orden<sup>(2)</sup>

En sus experimentos, Noyes y Whitney mantuvieron una superficie constante mediante el empleo de varillas de la sustancia insoluble. No obstante, debido a que no siempre se puede aplicar esta condición, Brunner y Tolloczko modificaron la ecuación 1 para incorporar la superficie "S" como variable separada:

$$dc / dt = k_1 S (C_s - C_t) \text{ ----- 2}$$

Con el fin de explicar el mecanismo de la disolución Nerst, en 1904, propuso la teoría del modelo de la película. Bajo la influencia de ninguna fuerza reactiva o química, una partícula sólida inmersa en un líquido, sufre dos pasos consecutivos; primero la solución del sólido a nivel de la interfase que forma una capa estática o película "h", alrededor de la partícula, y segundo, la difusión desde esta capa a nivel del límite hacia el cuerpo del líquido. El primer paso, la solución, es casi instantáneo, el segundo, la difusión, es mucho más lento, y por lo tanto, es el paso limitante.

---

---

En el mismo año, Brunner se hallaba investigando otros factores además de la superficie que afectan la disolución con el fin de determinar los componentes fundamentales de la constante de proporcionalidad en la ecuación 1. Mediante la utilización de la Ley de Fick de la difusión y la reciente propuesta de Nerst Brunner expandió la ecuación 2 para incluir el coeficiente de difusión "D", el grosor de la capa estática de difusión "h", y el volumen del medio de disolución, v, dando por resultado la ecuación 3: <sup>(2)</sup>

$$dc / dt = k_2 DS / vh (C_s - C_t) \text{ ----- 3}$$

En un sistema biológico si se considera que la concentración del fármaco a ambos lados de la capa epitelial de la pared del intestino se aproxima al equilibrio en corto tiempo, generando lo que se conoce como condiciones "sink" natural", es decir, el fármaco es absorbido instantáneamente en el momento en el que se encuentra en el tracto gastrointestinal y que se disuelve. Por lo tanto, en condiciones *in vivo*, no hay una concentración que se crea, y el efecto retardante del gradiente de concentración sobre la velocidad de disolución, según lo predice la ecuación 1. <sup>(2)</sup>

Con el fin de simular las condiciones "sink" que existe *in vivo*, se hacen pruebas de disolución *in vitro* usando un gran volumen de medio disolvente o un mecanismo por el cual el medio de disolución es reemplazado constantemente con nuevo solvente a una velocidad especificada, de modo que la concentración del soluto nunca llegue a ser más del 10 - 15% de su solubilidad máxima. Si se mantiene tal parámetro, la prueba de disolución es conducida bajo condiciones Sink, es decir, bajo ninguna influencia del gradiente de concentración. Esto podría verse a partir del siguiente tratamiento matemático:

Asumiendo que  $C_s \gg C_t$ , la ecuación 3 se transforma en:

$$dc / dt = k_2 (DS / vh) (C_s) \text{ ----- 4}$$

---

---

Como Cs y D son constantes para cada sustancia química en particular podrían por tanto ser incorporadas en k2, y la ecuación 4 se convierte en:

$$dc / dt = k3 (S/ vh) \text{ ----- } 5$$

Si el volumen del medio de disolución y la superficie se mantienen constantes durante la duración de la prueba de disolución, entonces:

$$dc / dt = K \text{ ----- } 6$$

La ecuación 6 predice una velocidad de disolución constante en condiciones de sumersión y representa una cinética de orden cero, o sea, la concentración del fármaco aumenta linealmente con el tiempo. La ecuación 6 es también aproximada a la condición *in vivo* donde la velocidad de disolución de fármacos escasamente solubles juega un papel importante para determinar su biodisponibilidad.<sup>(2)</sup>

## 2.2 Factores que afectan la velocidad de disolución

La velocidad de disolución de un fármaco a partir de un medicamento está sujeta a la influencia de un gran numero de factores; dichos factores pueden estar clasificados como:

- Factores ambientales durante la disolución.
  - Intensidad de agitación, velocidad y tipo de medio de disolución.
  - Gradiente de concentración.
  - Composición del medio de disolución, pH, fuerza iónica, viscosidad, tensión superficial.
  - Temperatura de disolución del medio.

- 
- 
- Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.
    - Polimorfismo.
    - Estado amorfo y solvatación.
    - Ácido libre, base libre y/o sales.
    - Tamaño de partícula.
    - Variables de manufactura. (1)
  
  - Factores relacionados por la composición y método de manufactura (para cápsulas).
    - Cantidad y tipo de diluyente.
    - Método de granulación.
    - Tamaño de polvo y distribución de gránulo.
    - Cantidad y tipo de lubricante y forma de incorporar.
    - Cantidad y tipo de surfactante y forma de incorporar.
    - Composición y propiedades de la cápsula.
  
  - Factores ambientales involucradas con las formas farmacéuticas.
    - Humedad durante la manufactura.
    - Condiciones de almacenamiento.
    - Tiempo de almacenamiento. (1)
  
  - La elección del pH del medio, está en función de diversos factores como:
    - Características químicas del fármaco y en su caso, de los excipientes, de tal modo de favorecer y mantener constante el proceso de disolución del principio activo.
- 
-

- 
- 
- Un pH fuertemente ácido, deteriora el equipo de disolución y además no considera la realidad fisiológica de que esa preparación será sometida al cambio de pH entre estomago e intestino
  - La disolución en condiciones de pH variable con ácido clorhídrico 0.1 N y solución amortiguadora de fosfatos, se emplea para las preparaciones de tipo entérico, y para las de acción prolongada, a fin de simular las condiciones del tracto gastrointestinal.<sup>(1)</sup>

### 2.3 Formulaciones de Liberación Controlada

El termino liberación controlada o velocidad - liberación controlada y términos similares indica que la liberación de ese principio activo ocurre en una forma planeada, pronosticable y de manera lenta o constante.<sup>(1)</sup>

El desarrollo de los sistemas de liberación controlada ésta sujeto a numerosas variables de considerable importancia. Entre ellas se encuentran la vía de administración, el tipo de sistema de suministro y la enfermedad tratada, la variabilidad biológica, la duración del tratamiento y las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

En la tabla 1 se presenta una lista con ejemplos de los factores a considerar en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos.<sup>(2)(3)</sup>

---

---

**FACTOR****CONSIDERACIONES**

Propiedades físicoquímicas del fármaco

Solubilidad acuosa del fármaco  
Estabilidad del Fármaco  
Tamaño molecular y capacidad de difusión  
Coeficiente de partición  
pKa

Propiedades Biológicas del Fármaco

Características de absorción del fármaco  
Vida media biológica  
Características de distribución  
Duración de acción del fármaco  
Metabolismo  
Estado de enfermedad y tejido dañado  
Variación diurna  
Vía de administración

Factores Paciente - Enfermedad

Terapia crónica o aguda  
Edad y estado fisiológico del paciente  
Paciente hospitalizado o ambulatorio  
Enfermedad con cambios cardíacos  
Duración deseada de acción del fármaco  
Localización del órgano blanco  
Estado patológico  
Vía de administración

Tabla 1. Factores a considerar en el diseño de sistemas de liberación modificada de fármacos. <sup>(2)(3)</sup>

De acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos de América en su edición 24, una forma de dosificación de liberación prolongada es aquella en que las características de entrega hacia el organismo han sido determinadas a conveniencia del objetivo terapéutico. <sup>(4)</sup>

En la USP XXIV, se establece el término "liberación el fármaco" (drug release), para indicar la prueba de disolución aplicada en particular a este tipo de preparaciones. <sup>(4)</sup>

---

---

Los sistemas de liberación no inmediata se pueden clasificar en cuatro categorías.

1. Liberación retardada.
2. Liberación sostenida.
  - a) Liberación controlada.
  - b) Liberación prolongada.
3. Liberación específica de sitio.
4. Liberación de receptor.

Los sistemas de liberación retardada son los que utilizando dosificaciones repetitivas, intermitentes, de una o más unidades de liberación inmediata incorporada en una sola forma farmacéutica. <sup>(3)</sup>

Los sistemas de liberación sostenida comprenden cualquier sistema de suministro de principios activos que logre la liberación lenta del agente a lo largo de un periodo prolongado. Si los sistemas pueden ejercer cierto control, ya sea de carácter temporal o especial, o ambos, sobre la liberación del principio activo en el organismo, o en otras palabras, si el sistema es efectivo para mantener niveles constantes del principio activo en el tejido o células blanco. Se les considera un sistema de liberación controlada. Si no es efectivo en este sentido, pero no obstante prolonga el nivel terapéutico sanguíneo o tisular del principio activo por un periodo prolongado, se le considera un sistema de liberación prolongada.(fig.4)

La liberación específica de sitio y en el receptor hace la diferencia del principio activo hacia donde va dirigido en la localización biológica. <sup>(3)</sup>

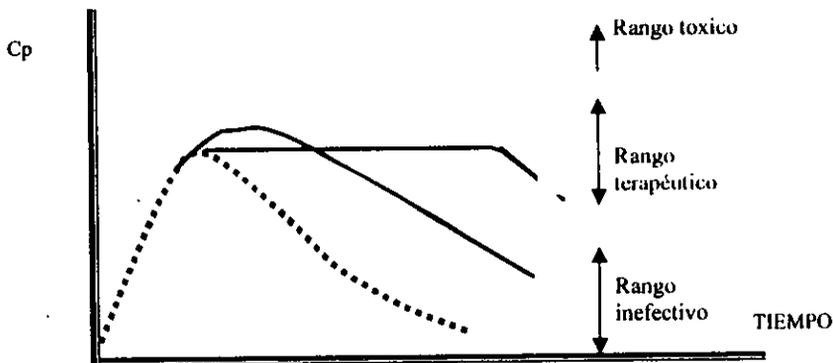


Fig. 4 Perfiles típicos del nivel sanguíneo de principio activo en función del tiempo, que muestra la relación entre liberación controlada (A), liberación prolongada (B) y liberación convencional (C).<sup>(3)</sup>

#### 2.4 Formas Farmacéuticas de Liberación Sostenida

Compuestos que son adecuados para formulaciones de liberación sostenida

Las características para que un fármaco sea adecuado para formulaciones de liberación sostenida son:

1. Vida media corta de eliminación.
2. Estrecho margen terapéutico.
3. Grandes dosis.
4. Baja absorción.
5. Absorción activa.
6. Baja solubilidad.

Fármacos con una vida media de eliminación menor a dos horas, son candidatos a ser administrados en dosis altas, en formulaciones de liberación sostenida. En contraparte, fármacos con vida media de eliminación de ocho horas o más se mantienen en el organismo durante un periodo mayor a las dosis convencionales, y la liberación sostenida es generalmente innecesaria.

---

---

Depósitos de dosis de un fármaco muy potente o de uno con estrecho rango terapéutico puedan dar aumento muy alto de los niveles de fármaco en la circulación, con la posibilidad de consecuencias fatales.

La liberación sostenida de fármacos con vidas medias largas, es difícil de racionalizar. La razón más plausible es que el prevenir que en corto tiempo después de la administración, se presenten niveles altos de fármaco. Esto es importante para fármacos con un estrecho margen terapéutico.

## **2.5 Ventajas de la Liberación**

Como las formulaciones de liberación controlada muchas veces son más costosas que las formulaciones convencionales, es necesario que presente algunas ventajas clínicas o prácticas como:

- a) Reducción en la frecuencia de la dosis.
- b) Reducción en la fluctuación de los niveles de fármaco circulante.
- c) Mayor aceptación por el paciente.
- d) Evitar la administración nocturna.
- e) Mayor uniformidad de efecto.
- f) Reducción de la irritación gastrointestinal y otros colaterales relacionados con la dosis. <sup>(5)</sup>

La forma farmacéutica de liberación controlada ideal, es aquella que ofrezca todas estas ventajas. Claramente, la justificación está directamente relacionada al número y alcance de las ventajas comparadas con el costo. La segunda y tercera ventajas conciernen a los niveles de fármaco en la circulación, que influyen en muchas de las otras posibles ventajas y pueden predecirse por parámetros farmacocinéticos. La quinta ventaja, es lograr una mayor respuesta farmacológicamente uniforme, que es de las mayores metas de la dosificación por liberación controlada. <sup>(5)</sup>

---

---

Para algunos fármacos, la incidencia de efectos colaterales está en función de las concentraciones plasmáticas. Teóricamente, la incidencia de estos efectos puede minimizarse por el control de la concentración a la que el fármaco se encuentra en el plasma a un cierto tiempo y por lo tanto las formulaciones de liberación controlada ofrecen una solución a este problema. <sup>(5)</sup>

## 2.6 Consideraciones In Vitro

A pesar de la gran variedad de formulaciones orales de liberación sostenida y a la variedad de propiedades físicas que influyen en la liberación del fármaco a partir de estas formulaciones, el número de modelos cinéticos necesarios para describir la liberación del fármaco es relativamente pequeña. <sup>(5)</sup>

Los cuatro patrones más comunes o modelos de liberación son:

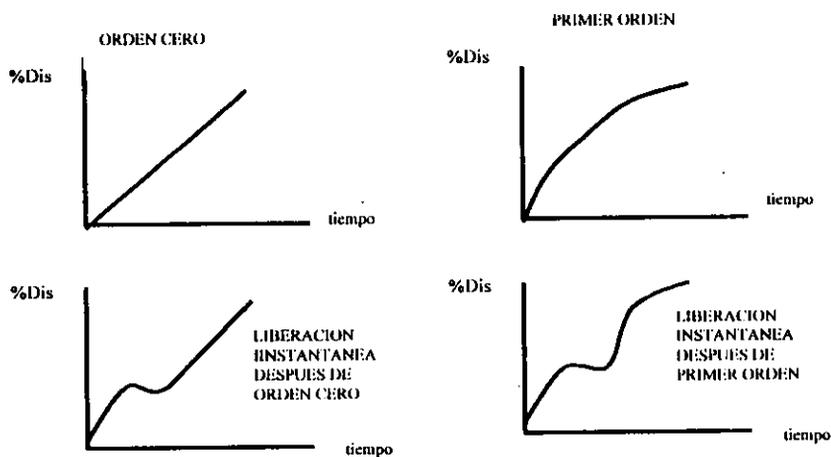


Figura No. 5 Patrones más comunes de modelos de liberación. <sup>(5)</sup>

---

---

Los patrones de liberación pueden dividirse en aquellas liberaciones de fármacos a un pseudo orden cero ó una velocidad de primer orden y aquellos que liberan una rápida dosis inicial, seguido por una liberación de pseudo orden cero o bien de primer orden. <sup>(5)</sup>

Las formulaciones que liberan el fármaco a un pseudoprimer orden o a una velocidad de orden cero son más comunes que aquellas que contienen un componente de liberación rápida (desde el punto de vista farmacocinético, esto es mejor).

Para formulaciones orales convencionales, el criterio de disolución *in vitro* está basado en la rapidez de la velocidad de disolución. La situación es muy diferente para productos de liberación sostenida, la velocidad de disolución óptima no es necesariamente la mas rápida que se puede obtener, pero sí un valor que de la esperanza de un resultado de liberación prolongada en las condiciones diseñadas del fármaco *in vivo*. <sup>(5)</sup>

Conociendo : a) La enorme variedad de formulaciones disponibles comúnmente, b) los diferentes patrones de liberación indicadas en la figura No 4 y c) el rápido desarrollo de nuevas formas de liberación, tales como las bombas osmóticas, formulaciones de adhesión, y geles hidratados, no es de sorprender que exista un compendio de lineamientos para las pruebas de disolución *in vitro* para productos de liberación sostenida. <sup>(5)</sup>

---

---

## **2.7 Equipos de Disolución**

La farmacopea de cada país contiene una descripción detallada acerca de las características de los equipos, métodos a seguir y límites de aceptación para los productos farmacéuticos que se someten a esta prueba. <sup>(4)(6)(7)</sup>

Los equipos básicos considerados en la USP (XXIV) pueden clasificarse como:

a) Aparatos que utilizan flechas verticales como medios de agitación en los siguientes métodos:

- Método 1 o de canastillas rotatorias (tabletas).
- Método 2 (cápsulas).
- Método 5 utilizando discos (parches).
- Método 6 o de cilindros rotatorios y de disco (parches).

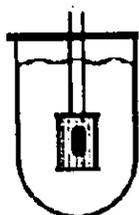
b) Aparatos con un aditamento recíprocante como medio de agitación.

- Método 3 cilindros recíprocantes (liberación prolongada).
- Método 7 o de disco recíprocante (parches).

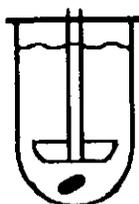
c) Aparato que emplea una celda de flujo continuo.

- Método 4 (liberación prolongada).

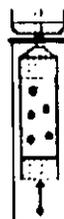
Equipos de disolución



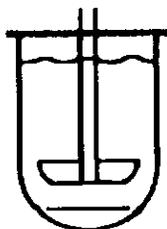
Método 1 Canastilla



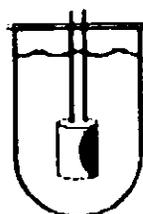
Método 2 Paletas



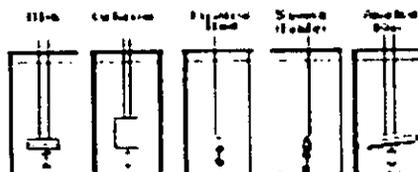
Método 3 cilindros  
reciprocantes



Método 5  
utilizando discos



Método 6 o de  
cilindros rotatorios  
y de disco



Método 7 o de  
disco reciprocante

Fig. 6 Tipo de Aparatos de disolución y métodos de la USP XXIV.

\*Imágenes obtenidas de <http://www.vankel.com/Dissolution Apparatus> 25/Sep/2001 10:30 am

---

---

## **2.8 Método 2 PALETAS**

El método de las paletas giratorias, es el segundo con mas antigüedad como método de disolución, y vino a resolver varios de los problemas generados por el método de canastillas. La paleta es una sola pieza integrada, y está formado por la flecha o columna vertical. Las paletas son metálicas y están recubiertas con una película de material inerte.

Entre las ventajas del método se puede mencionar, un patrón de flujo más estable que el obtenido con las canastillas. Al tener un recubrimiento con un material inerte no presenta problemas de interferencia con el principio activo.<sup>(7)</sup>

Entre las desventajas:

- a) El método es más sensible a la variación en el patrón de flujo del disolvente.
- b) En la superficie se provoca un gran volumen de flujo, por lo que una variación en la superficie provocará alteraciones en el flujo normal, y alterará el intercambio líquido sólido.
- c) Ocurre el fenómeno anterior si la forma farmacéutica no está exactamente centrada en el fondo del vaso o si es menos denso que el medio de disolución y tiende a flotar (la USP recomienda alambres sujetadores).<sup>(6)</sup>

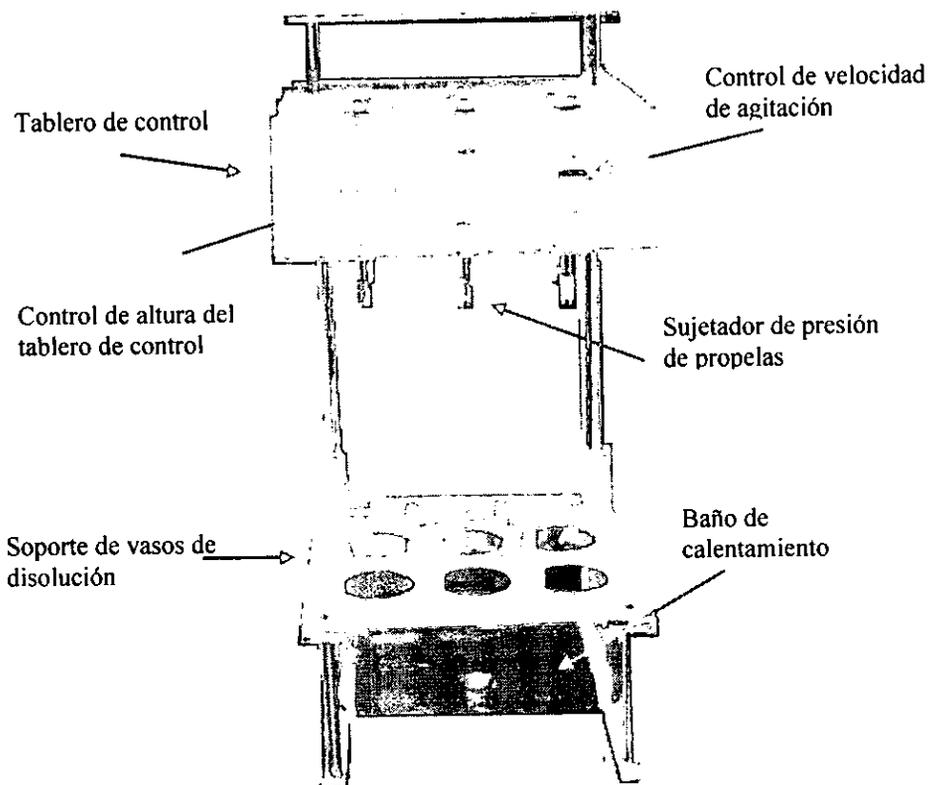


Figura No 7 Equipo de Paletas

---

---

## **2.9 Aparato de Frascos Rotatorios**

La farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en su séptima edición (FEUM 7ª Ed.) establece una metodología para formulaciones de liberación prolongada empleando frascos rotatorios.

El aparato consiste en una barra horizontal rotatoria, la cual lleva pinzas adaptadas para sujetar por lo menos 6 frascos cilíndricos. Cada frasco cilíndrico mide aproximadamente 15 cm de longitud por 3 cm de diámetro interno, y está provisto de tapa de rosca con cierre hermético.

Las pinzas están diseñadas de tal modo que la longitud del eje de cada frasco forme un ángulo recto con el eje de la barra horizontal y éstas están ajustadas de tal forma que la distancia entre los ejes sea de 4.75 cm. La barra horizontal rotatoria, con los frascos fijados con pinzas, está montada dentro de un baño de agua y a su vez conectada por medio de una cadena a un motor eléctrico, equipado con regulador capaz de girar a velocidades comprendidas entre 6 y 50 r.p.m. Este baño de agua debe ser mantenido durante la prueba, a una temperatura del fluido de extracción. Los fluidos de extracción, suelen ser soluciones amortiguadoras, jugos gástricos e intestinales simulados.

Donde al menos cinco unidades del producto son colocadas individualmente en los frascos del aparato, y 60 mL del fluido de extracción previamente calentado a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$  son adicionados a cada frasco. Los frascos, se aseguran con las pinzas y se acciona el aparato a  $40 \pm 2$  r.p.m., o la velocidad especificada en la monografía correspondiente.<sup>(7)</sup>

Al cabo de una hora, se detiene el aparato, se quitan los frascos y se decanta por separado el fluido de extracción de cada frasco, pasándolo individualmente a través de una malla de acero inoxidable # 40, enjuagar las paredes de cada frasco con 5 ml de agua, reteniendo hasta donde sea posible el residuo de 4 frascos y conservar en un recipiente adecuado el residuo de uno para el análisis correspondiente a una hora.

Para posteriormente, empleando 60 ml del fluido de extracción con diferente pH que va desde 4 a 7.50 previamente calentado a  $37^{\circ}\text{C} \pm 5$  los frascos son asegurados nuevamente y se acciona el aparato durante una hora, se detiene y se toman muestra de 3 ml de cada frasco, recuperando dichos mililitros con fluido nuevo en cada frasco. Repitiendo la toma de muestra al tiempo necesario de la misma forma que se ha descrito.<sup>(7)</sup>

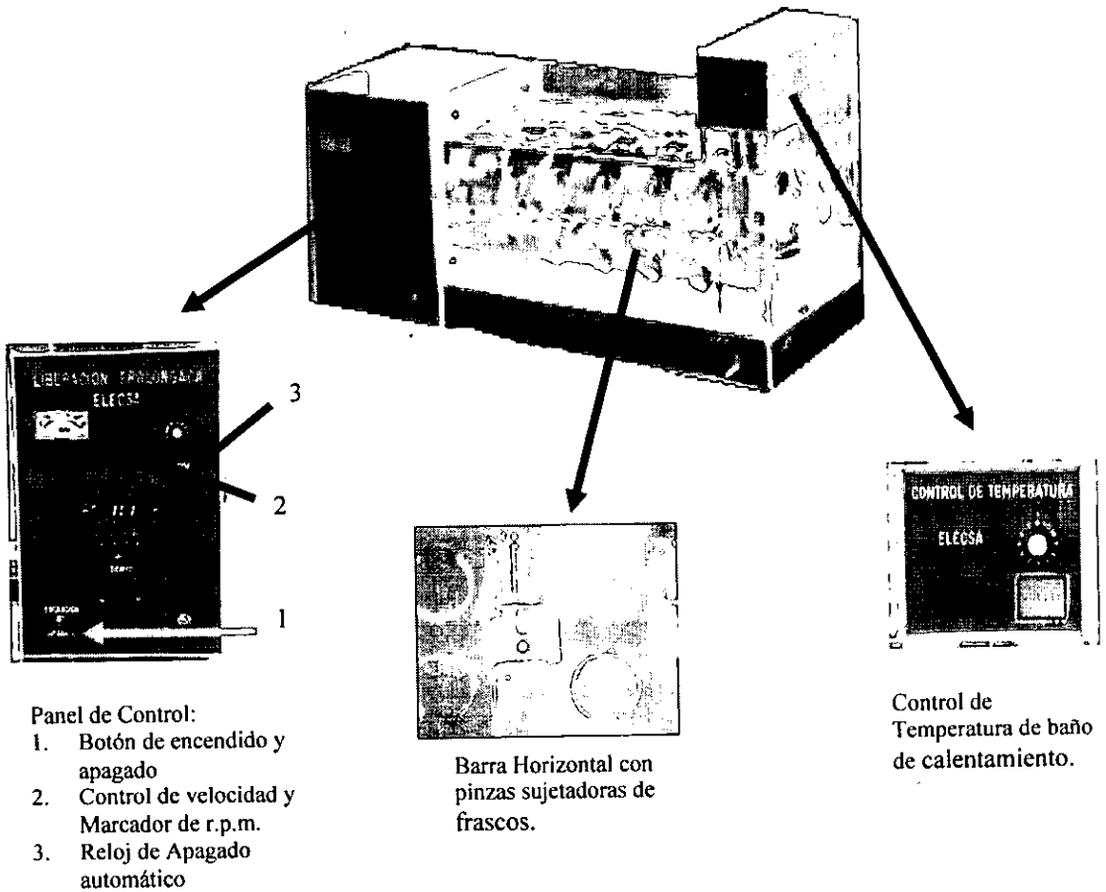


Figura No.8 Aparato Frascos Rotatorios

---

---

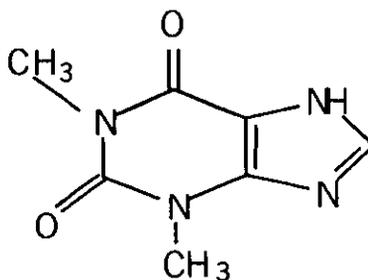
## 2.10 Calificación de Equipos

Debido a la gran variedad de técnicas y equipos reportados para un estudio de disolución aparente de fármacos en diversas formas farmacéuticas, un equipo deberá reunir las siguientes características:

- Diseño y funcionamiento que permitan su función con los estándares de calidad. Por ejemplo, deben cumplir con calibración y no presentar vibraciones.
- Deben permitir, a través de una sencilla prueba de calibración, obtener resultados reproducibles y veraces para los productos ensayados.
- Deben ser fabricados con productos resistentes y físico-químicamente estables.
- Deben ser susceptibles de automatización, para resolver adecuadamente el problema de grandes volúmenes de trabajo.
- Deben tener un costo accesible. <sup>(6)</sup>

## 2.11 Monografía de teofilina

Formula molecular:



Nombre genérico: Teofilina anhidra

Formula Condensada:  $C_7H_8N_4O_2$

Nombre químico: 3,7-Dihidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-diona

Peso molecular: 180.2 g/mol

Descripción: Polvo blanco cristalino e inodoro de sabor amargo.

Intervalo de fusión: 270° - 274° C

---

---

**Hidratos:** Se ha reportado que la Teofilina existe tanto en forma anhidra como monohidratada. La forma anhidra se obtiene secando el fármaco a 150°C durante 3 hrs.

**Solubilidad:** La solubilidad es de 8.3 mg/mL en agua, 12.5 mg/mL en etanol y 11.6 mg/mL en cloroformo. En general, la solubilidad en agua es mayor al incrementar el pH. La Teofilina es muy soluble en soluciones alcalinas y en amoníaco, su solubilidad se incrementa en presencia de aminas alifáticas primarias, secundarias y terciarias y cuando forma sales con bases fuertes.

**Constante de disociación:** A pH fisiológico la Teofilina se comporta como base débil ( $pK_b = 13-14$ ), y en presencia de pHs elevados forma un tautómero por sustitución del hidrogeno en la posición 7, creando un ácido orgánico débil el cual tiene un  $pK_a = 8.79^{(8)(9)}$

## 2.12 Usos

La Teofilina y sus sales y derivados se usan como broncodilatadores en el tratamiento sintomático del asma bronquial leve y el bronco espasmo reversible, que puede presentarse con asociación con bronquitis crónica, enfisema y otras enfermedades pulmonares obstructivas.<sup>(10)</sup>

## 2.13 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, esa vía se utiliza poco porque la Teofilina es un fármaco irritante.

---

---

**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  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y con niveles mayores se causa toxicidad leve como náuseas, diarrea y cefalcas, hasta toxicidad grave como arritmias cardíacas y convulsiones que pueden ser mortales.

**Biotransformación.** La Teofilina se metaboliza en el hígado y los metabolitos formados se excretan principalmente en 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, 4 horas en los niños y adultos fumadores, 24 horas en los recién nacidos y adultos cirróticos y 30 horas en los niños prematuros. <sup>(10)</sup>

#### **2.14 Diseño de Parcelas Divididas**

En algunos diseños multifactoriales, en los que intervienen bloques aleatorizados puede que sea imposible aleatorizar totalmente el orden de los ensayos dentro de cada bloque. A menudo esto conduce a una generalización del diseño con bloques aleatorizados denominada diseño en parcelas divididas.

Inicialmente puede considerarse que este es un experimento factorial con 2 métodos de disolución (factor A), y cuatro concentraciones determinadas (factor B) asignados a bloques aleatorizados. Si tal es el caso el orden en el que se obtiene los datos dentro de un bloque debe ser completamente aleatorio. En otras palabras, dentro de un bloque hay que seleccionar aleatoriamente una combinación de tratamientos (un método de disolución y una concentración) y hacer la observación, después debe seleccionarse otra combinación de tratamientos, hacer una segunda observación y continuar de esta manera hasta completar todas las observaciones del bloque. <sup>(11)</sup>

---

---

### **III Planteamiento del problema**

Dado que la velocidad de absorción de un fármaco de una forma farmacéutica sólida convencional o modificada depende en gran parte de su velocidad de disolución en los líquidos gastrointestinales. La prueba de disolución es ampliamente aceptada como estándar para evaluar la liberación del fármaco, donde su estudio y el establecimiento de condiciones para llevarla a cabo, obedece a la necesidad de disponer de modelos que reflejen lo mas cercanamente posible las condiciones "in vivo" de la liberación del fármaco. En la FEUM 7ª edición no existe monografía específica para cápsulas de Teofilina de liberación prolongada que contemple su prueba de disolución, solo existe el método general de liberación prolongada usando un aparato de frascos rotatorios, sin embargo en la USP XXIV las cápsulas de Teofilina deben ser evaluadas con la prueba de liberación de fármaco, enmarcadas por el empleo de método 2 de dicha farmacopea.

Por otra parte, en la actualidad, en las instalaciones del Área Farmacéutica de la carrera de QFB de la FES Zaragoza se cuenta con un aparato de frascos rotatorios, adquirido con la finalidad de realizar pruebas de disolución a formas farmacéuticas sólidas de liberación prolongada; sin embargo, su utilidad para esta prueba ha sido poco documentada en esta área, dado que no se cuenta con proyectos de investigación y/o tesis que resalten la utilidad de este equipo. Con base en estos antecedentes, se desprende la necesidad de proponer una metodología de disolución en un aparato de frascos rotatorios que sea preciso y reproducible y que pueda ser empleado como método alternativo en el laboratorio de Biofarmacia para la evaluación de la disolución de cápsulas de liberación prolongada de Teofilina y que sea equivalente al método farmacopeico descrito en la USP XXIV.

---

---

#### **IV Objetivo General**

- Implementar una prueba de disolución de cápsulas de Teofilina de liberación prolongada, en un aparato de frascos rotatorios.

#### **4.1 Objetivos Específicos**

- Determinar las condiciones adecuadas en el aparato de frascos rotatorios para realizar la disolución de cápsulas de liberación prolongada de Teofilina que proporcionen resultados similares al farmacopeico de la USP XXIV.
  
- Evaluar si el comportamiento de liberación del principio activo basado en el perfil de disolución es similar en el método farmacopeico y el método propuesto.

---

---

## **V Hipótesis**

No existirá diferencia significativa entre los perfiles de liberación del fármaco de cápsulas de liberación prolongada de Teofilina obtenidas por medio de un método oficial y el método propuesto.

---

---

## **VI MATERIAL**

### **6.1 Material de Vidrio**

- Probeta de 100 y 1000 mL
- Pipeta graduada 5 y 10 mL
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4,5 y 10 mL
- Vaso de precipitados de 50, 100, 1000 mL
- Matraz volumétrico de 10, 25, y 100 mL
- Celdas para espectrofotómetro de cuarzo
- Malla #40

### **6.2 Equipos**

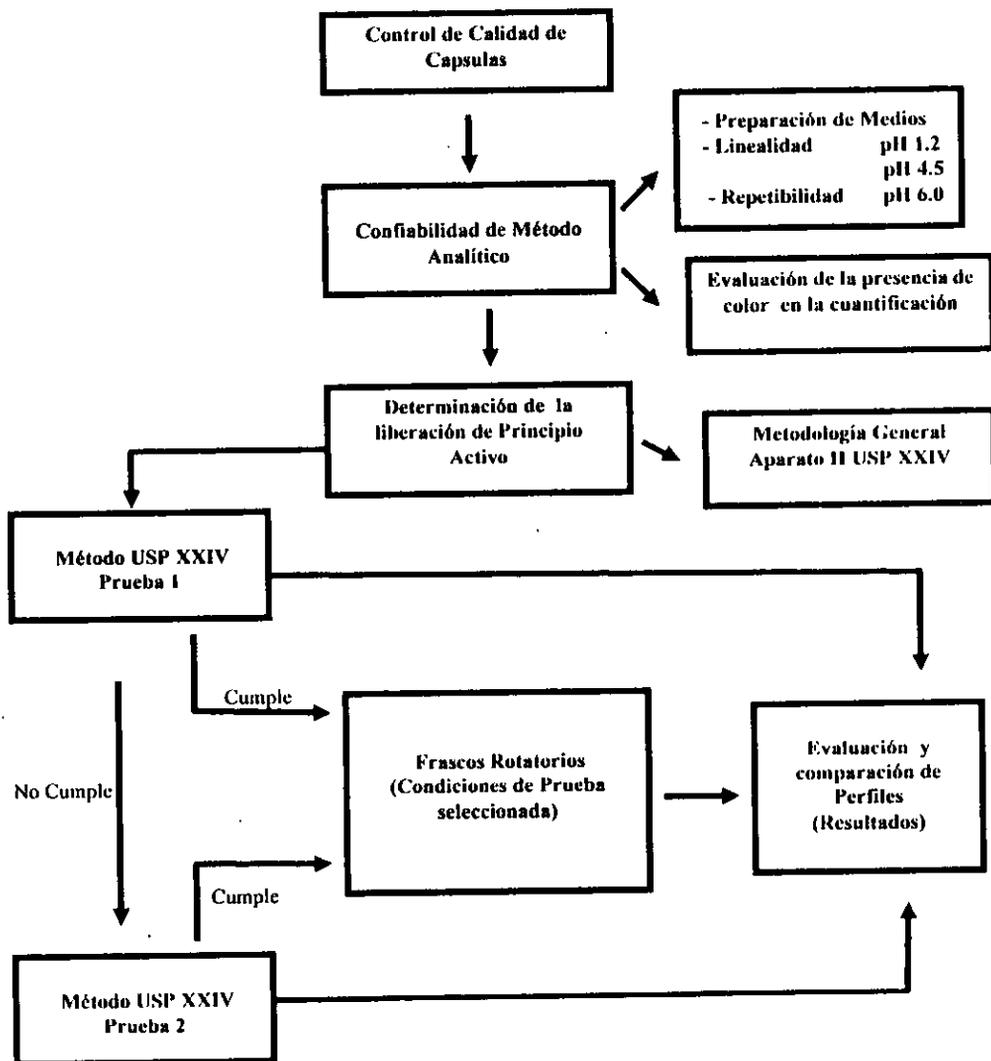
- Balanza Analítica OHAUS AS 120
- Espectrofotómetro Perkin Elmer UV/Vis Lambda 2
- Disolutor Vankel Modelo VK 700
- Disolutor de Frascos Rotatorios Elecsa Mod.- LP 18
- Potenciómetro Cole Palmer mod. 59003-20

### **6.3 Reactivos**

- Teofilina anhidra Aldrich 26/408
- Hidróxido de sodio Productos Químicos Monterrey 36902
- Cloruro de sodio J.T. Baker 3624-01
- Fosfato monobásico de potasio J.T. Baker 3224-01
- Acido. Clorhídrico J.T. Baker 9535-02
- Agua destilada
- Cápsulas de liberación prolongada de Teofilina (Teolong\*) lote 00298 donadas por los Laboratorios Farmacéuticos Química Knoll de México.

## VII METODOLOGIA

### 7.1 Diagrama de Flujo



---

---

## **7.2 Control de Calidad de Cápsulas**

Se realizaron las Pruebas de Control de Calidad como producto terminado a las capsulas de Teofilina de liberación prolongada.

Las pruebas realizadas fueron: Descripción, Peso Promedio, Identificación, Uniformidad de contenido, Valoración.

### **7.2.1 Descripción**

Esta prueba se realizo de manera visual, observando la forma y el color homogéneo, libre de fracturas e imperfecciones. <sup>(7)</sup>

### **7.2.2 Peso Promedio**

Se pesaron de forma individual 10 cápsulas llenas, se vació completamente el contenido, y se volvió a pesar cápsulas vacías, por diferencia de pesos se determinó el peso promedio. <sup>(7)</sup>

### **7.2.3 Identificación**

Se pesó una cantidad equivalente a 100 mg de teofilina anhidra y se transfirió a un matraz volumétrico, agregando 150 mL de etanol. Se mezcló mecánicamente por 15 min. y se filtró en un matraz de 250 mL, diluyendo con agua hasta aforo. Se tomaron 5 mL de esta solución y se aforó a 200mL. con ácido clorhídrico 0.1N hasta el volumen; el espectro de absorción ultravioleta de la solución debe tener un máximo y un mínimo de la muestra similar a una solución estándar de Teofilina anhidra RS<sup>(4)</sup>

### **7.2.4 Uniformidad de Contenido**

Para realizar esta prueba se analizaron 10 unidades, pesándose individualmente cada una de ellas e identificándolas, después se vació el contenido y se pesó cada envase vacío. Calculándose el peso neto individual por diferencia del peso bruto menos el peso de las cápsulas, con el resultado de la valoración del principio activo, se calculó el contenido del principio activo en cada una de las 10 unidades. <sup>(7)</sup>

---

---

### 7.2.5 Valoración

Se pesó con exactitud y se molió el contenido de 10 cápsulas homogenizando, se pesó aproximadamente un equivalente a 100 mg de Teofilina anhidra en etanol, hasta un volumen de 15 ml, se filtró y aforó a 25 mL, se tomó una alícuota de 1 mL y se aforó a 25 mL. de esta solución se tomo 3 mL y se llevo al aforo a 10 mL.

Se determinó conjuntamente la absorbancia de la solución final y una de solución estándar preparada de igual manera, en celda de 1 cm a 271 nm utilizando agua como blanco de referencia. <sup>(4)</sup>

La cantidad de teofilina se calcula utilizando la formula

$$(A_p / A_{st} * C_{st} * F.D * X) / P.M = \text{mg /Cápsula}$$

Donde:

$A_p$  = Absorbancia de la muestra

$A_{st}$  = Absorbancia del estándar

$C_{st}$  = Concentración del estándar

$F.D.$  = Factor de dilución

$X$  = Peso promedio

$P.M$  = Peso de la muestra = mg /Cápsula

Criterio:

Las cápsulas de liberación prolongada de Teofilina contiene no menos de 90.0 por ciento y no más de 110.0 por ciento del marbete de Teofilina anhidra. <sup>(4)</sup>

---

---

### 7.3 Confiabilidad de Método Analítico

Se evaluaron los parámetros de linealidad y repetibilidad (intra día e inter día) dentro de un rango de 3 a 15  $\mu\text{g/mL}$  concentración de Teofilina disuelta en los medios de disolución a emplear: jugo gástrico simulado sin enzimas (pH 1.2), solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5 y 6.0.

#### 7.3.1 Preparación de medios de disolución

Jugo gástrico simulado sin enzimas (pH 1.2)

A 1000 mL de agua destilada agregar 2 g de Cloruro de sodio y 7.0 mL de Acido clorhídrico. Ajustar el pH con una solución de Acido clorhídrico 0.1 N o 0.2 M de Hidróxido de sodio<sup>(4)</sup>

Solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5

A 1000 mL de agua destilada agregar 6.8 g de Fosfato monobásico de potasio. Ajustar el pH con una solución de Acido clorhídrico 0.1 N o 0.2 M de Hidróxido de sodio<sup>(4)</sup>

Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.0

A 1000 mL de agua destilada agregar 6.8 g de Fosfato monobásico de potasio. Ajustar el pH con una solución de Acido clorhídrico 0.1 N o 0.2 M de Hidróxido de sodio.<sup>(4)</sup>

#### 7.3.2 Linealidad

Se prepararon curvas de calibración de manera independiente en el rango de concentración de 3, 6, 9, 12 y 15  $\mu\text{g/mL}$  correspondiente al 30, 60, 90, 120, 150% respectivamente.

La preparación de la solución estándar y de la curva de calibración se realizó de siguiente manera:

Se pesaron 0.0190 mg de teofilina anhidra, y se diluyo en 15 mL de agua. Se mezcló y se aforo a 25 mL. De esta solución se tomó un mililitro y sé aforo a 25 mL. De esta solución se realizaron las siguientes diluciones:

Tabla 2 muestra las diluciones realizadas.

Alicuota Solución de teofilina. 30.4 µg /ml.	Aforo	Concentración Aproximada (µg /mL)
1 mL	10 mL	3,04
2 mL	10 mL	6,08
3 mL	10 mL	9,12
4 mL	10 mL	12,16
5 mL	10 mL	15.20

Tabla No.2 Preparación de la curva de calibración para la valoración de Teofilina

Las absorbancias se determinaron en un espectrofotometro Perkin Elmer UV/Visible Lambda 2 a una longitud de onda de 271 nm. Utilizando el medio de disolución correspondiente como blanco. Calculando el promedio, desviación estándar y el coeficiente de variación. <sup>(4)</sup>

### 7.3.3 Precisión del Método (intra día e inter día)

Para evaluar la precisión intradia se realizaron curvas de % Adicionado vs. % Recuperado de forma independiente por triplicado en un mismo día bajo las mismas condiciones que marca el método analítico para la cuantificación de teofilina en cada medio de disolución.

La precisión interdias fue evaluada a través de la realización de 3 curvas de % Adicionado vs. % Recuperado obtenidas de forma independiente y por triplicado en dos días diferentes, bajo las mismas condiciones que marca el método analítico.

---

---

### 7.3.4 Evaluación de la influencia de color de la cápsula en la cuantificación de Teofilina

Para determinar si la presencia de color afectaba en la cuantificación, se realizaron las pruebas de la siguiente manera:

- Interferencia del colorante con la respuesta del método analítico.

Se realizaron 6 curvas estándar con las mismas concentraciones del método analítico, tres de ellas se realizaron de la manera descrita en el método analítico solo con pH 1.2 y tres de ellas con una solución colorida que se empleó como disolvente para 3 curvas ( la solución colorida fue obtenida por la disolución de una cápsula de color verde y blanco sin principio activo en 900 mL en medio de disolución de pH de 1.2 del mismo lote de capsulas).

- Se realizaron barridos de cada una de los blancos utilizados para observar la longitud de onda del colorante en el medio de disolución.

### 7.4 Determinación de liberación de Principio Activo

El empleo del método II es referido en la USP XXIV para la Teofilina, y marca dos pruebas, para establecer a que tipo de prueba pertenece la liberación de Teofilina. Mediante el criterio del % de activo liberado según las condiciones de cada prueba. <sup>(4)</sup>

#### 7.4.1 Metodología General.

- ◆ Colocar las paletas ajustando la distancia a 2.5 cm del fondo del vaso.
- ◆ Cuidadosamente adicionar a cada uno de los vasos, 900 ml de medio de disolución (medio 1).
- ◆ Verificar que el nivel del agua del baño cubra la línea del medio de disolución de los vasos.
- ◆ Ajustar la temperatura del baño para mantener el medio de disolución en  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  y la velocidad de agitación requerida según la prueba 1 ó 2.
- ◆ A la primera hora cambiar el medio de disolución completo (medio 2) por el que marca la prueba 1 ó 2.
- ◆ Tomar 5 mL de muestra a los tiempos de 2, 4,6 y 8 hrs, reemplazando el volumen con medio fresco a la misma temperatura de trabajo.
- ◆ Realizar el análisis según se marca.
- ◆ Definir el tipo de prueba a emplear según criterios de aceptación

---

---

#### 7.4.2 Método Prueba 1 (USP XXIV)

La prueba 1 establece las siguientes condiciones:

- ◆ Medio de Disolución 1: pH 1.2 de fluido gástrico simulado (sin enzimas) para la 1ª hora
- ◆ Medio de Disolución 2: pH 6 Amortiguador de fosfatos para la 2ª hasta la 8ª hora.
- ◆ Velocidad de 50 r.p.m.

La tabla No 3 presenta los criterios de aceptación de liberación de Teofilina con respecto al tiempo de muestreo según la prueba.

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta	Medio de disolución (pH)
1	Entre 3% y 15 %	1.2
2	Entre 20% y 40 %	6
4	Entre 50% y 75 %	6
6	Entre 65% y 100 %	6
8	No menos de 80%	6

Tabla No. 3 Tiempos y tolerancia de los porcentajes de la cantidad disuelta de Teofilina.<sup>(4)</sup>

#### 7.4.3 Método Prueba 2 (USP XXIV)

La prueba 2 establece las siguientes condiciones:

- ◆ Medio de Disolución 1: pH 1.2 de fluido gástrico simulado (sin enzimas) para la 1ª hora
- ◆ Medio de Disolución 2: pH 4.5 Amortiguador de fosfatos para la 2ª hasta la 8ª hora.
- ◆ Velocidad de 75 r.p.m.

La tabla No 4 muestra los criterios de aceptación de liberación de Teofilina con respecto al tiempo de muestreo.

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta	Medio de disolución (pH)
1	Entre 10% y 30 %	1.2
2	Entre 30% y 55 %	4.5
4	Entre 55% y 80 %	4.5
8	No menos de 80%	4.5

Tabla No.4 Tiempos y tolerancia de los porcentajes de la cantidad disuelta Teofilina (prueba No. 2).<sup>(4)</sup>

### 7.5 Frascos Rotatorios (Condiciones de Prueba seleccionada)

Una vez seleccionada la prueba para las cápsulas de Teofilina de liberación prolongada según la USP XXIV, se tomaron estas condiciones y se realizó en el aparato de Frascos Rotatorios la prueba de disolución con la siguiente metodología:

- ◆ Colocar 60 mL de medio de disolución (Medio pH 1.2 simulado de fluido gástrico sin enzimas) en cada uno de los frascos a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- ◆ Verificar que el nivel del baño cubra completamente los frascos.
- ◆ Ajustar la temperatura del baño para mantener el medio de disolución a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  y la velocidad de agitación de 75 r.p.m.
- ◆ Adicionar a cada uno de los frascos las cápsulas de Teofilina.
- ◆ A la primera hora cambiar el medio de disolución de pH 1.2 a 4.5
- ◆ Tomar 5 mL de muestra a los tiempos de 2, 4, 8 hrs, reemplazando el volumen con medio fresco a la misma temperatura de trabajo.<sup>(7)</sup>

## VIII RESULTADOS

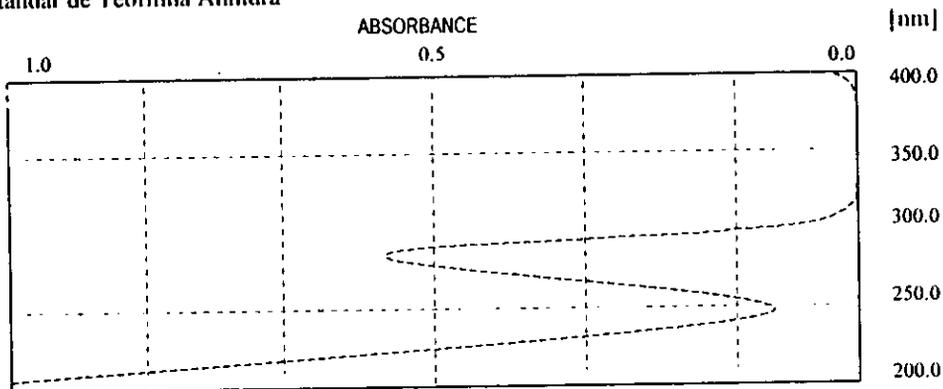
### 8.1 Control de Calidad de Cápsulas

La siguiente tabla presenta los resultados del control de calidad como producto terminado de las cápsulas de Teofilina de liberación prolongada, los espectros de absorción en el espectro ultra violeta correspondiente a la determinación de la identificación del principio activo se presentan en la figura No. 9 y 10.

Determinaciones	Resultados	Especificaciones
Descripción	Cápsulas de forma y color homogéneo libres de fracturas e imperfecciones.	Cápsulas de forma y color homogéneo libres de fracturas e imperfecciones.
Peso promedio	156.05 mg / Cápsula.	160.0 mg / Cápsula. $\pm$ 10 % (144.0 – 176.0 mg / Cápsula.)
Identificación del Principio Activo: Espectro UV *	Positiva	Positiva
Uniformidad de Contenido	104.6%	Debe corresponder
Valoración	102.99 mg / Cápsula. 102.99 %	90 a 110 mg / Cápsula. (90 a 110 %)

Tabla No. 5 Resultados de control de calidad de las cápsulas de teofilina de liberación prolongada.

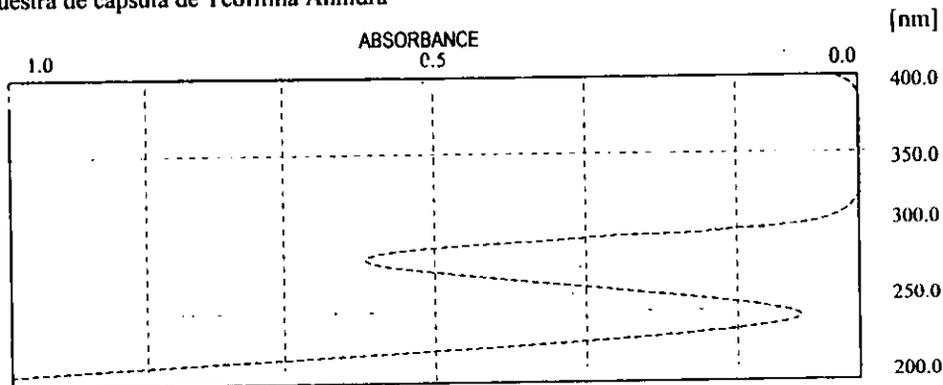
Estándar de Teofilina Anhidra



THRESHOLD :		WAVELENGTH		DATA
0.001		374.2 nm	(MIN)	0.003 ABS
SAMPLE	CYCLE	271.4 nm	(MAX)	0.536 ABS
001	20:31	242.6 nm	(MIN)	0.142 ABS
		202.6 nm	(MAX)	1.403 ABS

Figura No 9 Espectro obtenido del estándar teofilina anhidra.

Muestra de cápsula de Teofilina Anhidra



THRESHOLD :		WAVELENGTH		DATA
0.001		344.6 nm	(MIN)	0.001 ABS
SAMPLE	CYCLE	271.4 nm	(MAX)	0.551 ABS
002	20:32	242.4 nm	(MIN)	0.137 ABS
		202.8 nm	(MAX)	1.399 ABS

Figura No 10 Espectro obtenido de la muestra de cápsulas de teofilina

## 8.2 Confiabilidad de Método Analítico

Los resultados de linealidad del sistema para cuantificar Teofilina, en los medios de disolución jugo gástrico simulado sin enzimas, solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5 y 6.0 se presentan en las tablas No 6, 7 y 8 y en las gráficas 11, 12 y 13 respectivamente.

### 8.2.1 Linealidad del Sistema

Linealidad del sistema pH 1.2						
Concentración Adicionada ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Absorbancia (271 nm)			Promedio	Desviación Estándar	% Coeficiente de Variación.
3,05	0,176	0,173	0,169	0,173	0,004	2,034
6,09	0,316	0,318	0,322	0,319	0,003	0,959
9,14	0,474	0,474	0,484	0,477	0,006	1,210
12,18	0,631	0,632	0,648	0,637	0,010	1,498
15,23	0,769	0,794	0,800	0,788	0,016	2,087
Coeficiente de correlación	0,9994	0,9996	0,9998			

Tabla No.6 Linealidad del sistema para cuantificar teofilina medio de disolución jugo gástrico simulado sin enzimas.

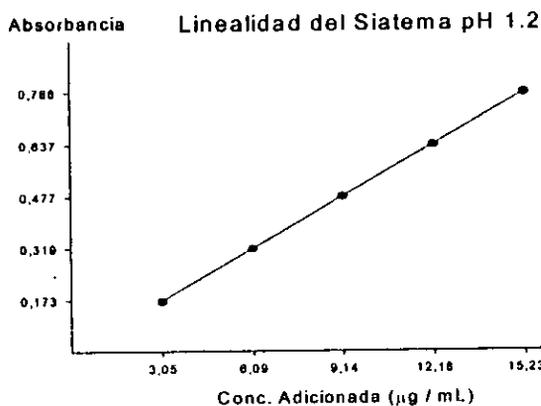


Figura No 11 Linealidad del sistema para cuantificar Teofilina en un medio de disolución de jugo gástrico simulado sin enzimas (cada punto representa el promedio de tres determinaciones)

Linealidad del sistema pH 4.5						
Concentración Adicionada ( $\mu\text{g}/\text{ml.}$ )	Absorbancia (271 nm)			Promedio	Desviación Estándar	% Coeficiente de Variación.
3,06	0.191	0.189	0.183	0,188	0,004	2,218
6,11	0.372	0.362	0.354	0,363	0,009	2,487
9,17	0.548	0.525	0.530	0,534	0,012	2,264
12,22	0.725	0.701	0.704	0,710	0,013	1,842
15,28	0.899	0.870	0.875	0,881	0,016	1,759
Coefficiente de correlación	0,99996	0,99990	0,99998			

Tabla No.7 Linealidad del sistema de una solución amortiguadora de fosfatos a pH 4.5 para cuantificar Teofilina

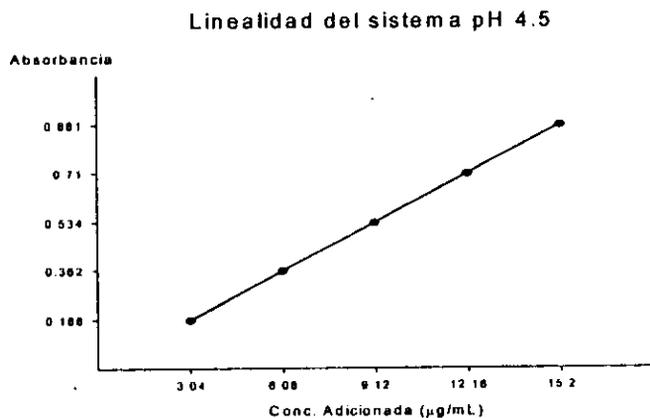


Figura No 12 Linealidad del sistema de una solución amortiguadora de fosfatos a pH 4.5 para cuantificar Teofilina (cada punto representa el promedio de tres determinaciones)

Linealidad del sistema pH 6.0						
Concentración Adicionada (µg/ml.)	Absorbancia (271 nm)			Promedio	Desviación Estándar	% Coeficiente de Variación.
3,06	0,177	0,18	0,175	0,177	0,003	1,419
6,11	0,365	0,367	0,367	0,366	0,001	0,315
9,17	0,508	0,511	0,52	0,513	0,006	1,217
12,22	0,67	0,677	0,68	0,676	0,005	0,759
15,28	0,842	0,845	0,851	0,846	0,005	0,542
Coeficiente de correlación	0,9985	0,9988	0,9987			

Tabla No.8 Linealidad del sistema de una solución amortiguadora de fosfatos a pH 6.0 para cuantificar Teofilina.

Linealidad del Sistema pH 6.0

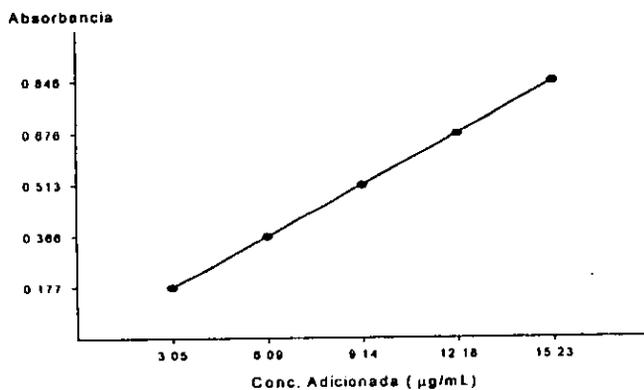


Figura No 13 Linealidad del sistema de una solución amortiguadora de fosfatos a pH 6.0 para cuantificar Teofilina (cada punto representa el promedio de tres determinaciones)

## 8.2.2 Linealidad del Método

Las tablas 9, 10 y 11 presentan los datos de la Linealidad del método en concentración Adicionada vs. concentración Recuperada a los diferentes pH utilizados.

En las figuras 14, 15 y 16 se muestra las gráficas promedio de Linealidad obtenidas en los diferentes medios de disolución utilizados durante el estudio.

Linealidad del método pH 1.2						
Concentración Adicionada ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Concentración Recuperada ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			Promedio	Desviación Estándar	% Coeficiente de Variación.
3,05	2,93	2,95	2,92	2,94	0,014	0,47
6,09	6,42	6,30	6,37	6,36	0,061	0,95
9,14	8,94	9,10	8,96	9,00	0,084	0,93
12,18	12,04	12,02	12,17	12,08	0,078	0,64
15,23	15,35	15,31	15,25	15,30	0,047	0,31
Coefficiente de correlación	0,9979	0,9991	0,9986			

Tabla No.9 Linealidad del método para cuantificar teofilina medio de disolución jugo gástrico simulado sin enzimas a pH 1.2

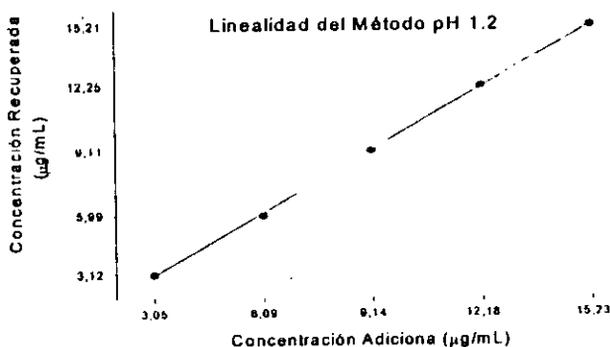


Figura No 14 Linealidad del método para cuantificar Teofilina en un medio de disolución de jugo gástrico simulado sin enzimas (cada punto representa el promedio de tres determinaciones)

Linealidad del método pH 4.5						
Concentración Adicionada ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Concentración Recuperada ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			Promedio	Desviación Estándar	% Coeficiente de Variación.
3,06	3,02	3,05	3,07	3,05	0,025	0,82
6,11	6,14	6,16	6,08	6,13	0,043	0,69
9,17	9,19	9,09	9,18	9,15	0,055	0,60
12,22	12,24	12,25	12,25	12,25	0,004	0,03
15,28	15,25	15,29	15,26	15,27	0,019	0,13
Coeficiente de correlación	0,99996	0,99990	0,99998			

Tabla No.10 Linealidad del método de una solución amortiguadora de fosfatos a pH 4.5 para cuantificar Teofilina

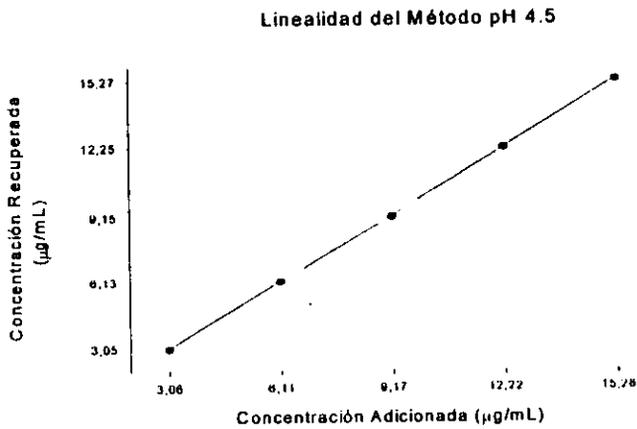


Figura No 15 Linealidad del método de una solución amortiguadora de fosfatos a pH 4.5 para cuantificar Teofilina (cada punto representa el promedio de tres determinaciones)

Linealidad del método pH 6.0						
Concentración Adicionada ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Concentración Recuperada ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			Promedio	Desviación Estándar	% Coeficiente de Variación.
3,06	2,91	3,01	2,81	2,91	0,096	3,31
6,11	6,40	6,36	6,41	6,39	0,026	0,41
9,17	9,04	8,85	9,23	9,04	0,189	2,09
12,22	12,19	12,30	12,17	12,22	0,069	0,57
15,28	15,29	15,32	15,22	15,28	0,054	0,35
Coefficiente de correlación	0,9987	0,9981	0,9983			

Tabla No.11 Linealidad del método de una solución amortiguadora de fosfatos a pH 6.0 para cuantificar Teofilina

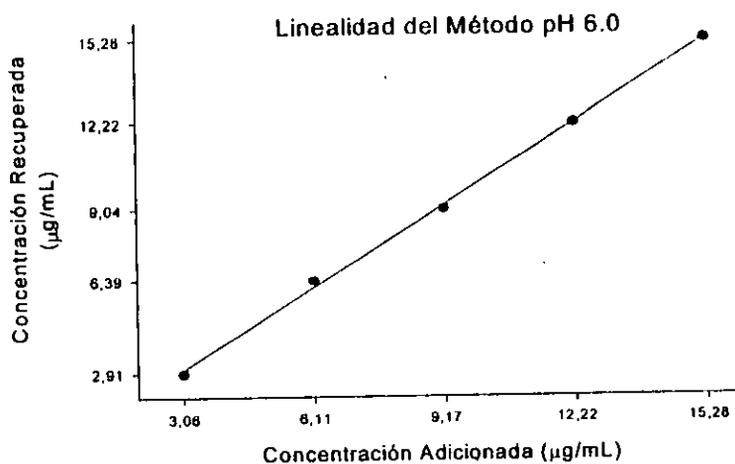


Figura No 16 Linealidad del método de una solución amortiguadora de fosfatos a pH 6.0 para cuantificar Teofilina (cada punto representa el promedio de tres determinaciones)

## 8.2.3 Precisión del Método

### Precisión Intra día

Medio de disolución Jugo Gástrico simulado sin enzimas pH 1.2			Medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5			Medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos pH 6.0		
Conc. Adicionada (µg/mL)	Conc. Recuperada (µg/mL)	%Coeficiente de Variación	Conc. Adicionada (µg/mL)	Conc. Recuperada (µg/mL)	%Coeficiente de Variación	Conc. Adicionada (µg/mL)	Conc. Recuperada (µg/mL)	%Coeficiente de Variación
3,05	3,12	1,31	3,05	3,09	0,54	3,05	2,89	0,84
6,09	5,99	0,62	6,09	6,08	0,43	6,09	6,40	0,23
9,14	9,11	0,56	9,14	9,12	0,76	9,14	9,12	0,72
12,18	12,25	0,79	12,18	12,26	0,35	12,18	12,14	0,23
15,23	15,21	0,61	15,23	15,28	0,02	15,23	15,30	0,49

Tabla No 12 Precisión del método Intra día en los diferentes medios de disolución utilizados para la cuantificación de Teofilina del promedio de la Concentración Adicionado vs. Concentración Recuperado y su coeficiente de variación. La Concentración Recuperada en cada nivel es el promedio de 3 determinaciones.

### Precisión Inter día

Precisión Inter día Medio de disolución Jugo Gástrico simulado sin enzimas pH 1.2				
Concentración Adicionada (µg/mL)	Promedio Concentración Recuperada Día 1	Coeficiente de Variación	Promedio Concentración Recuperada Día 2	Coeficiente de Variación
3,05	3,12	1,31	2,94	0,47
6,09	5,99	0,62	6,36	0,95
9,14	9,11	0,56	9,00	0,93
12,18	12,25	0,79	12,08	0,64
15,23	15,21	0,61	15,30	0,31
Coeficiente de correlación	0,9998		0,9987	

Tabla No 13 Precisión del método Inter día en el medio de disolución Jugo gástrico simulado utilizado para la cuantificación de Teofilina (promedio de la Concentración Adicionada vs. Concentración Recuperada y su coeficiente de variación) de dos días diferentes.

Precisión Inter día Medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5				
Concentración Adicionada (µg/ml.)	Promedio Concentración Recuperada Día 1	Coefficiente de Variación	Promedio Concentración Recuperada Día 2	Coefficiente de Variación
3,05	3,09	0,54	3,05	0,82
6,09	6,08	0,43	6,13	0,69
9,14	9,12	0,76	9,15	0,60
12,18	12,26	0,35	12,25	0,03
15,23	15,28	0,02	15,27	0,13
Coefficiente de correlación	0,99994		0,99999	

Tabla No 14 Precisión del método Interdía en el medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5 para la cuantificación de Teofilina (promedio de la Concentración Adicionada vs. Concentración Recuperada y su coeficiente de variación) de dos días diferentes.

Precisión Inter día Medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos pH 6.0				
Concentración Adicionada (µg/ml.)	Promedio Concentración Recuperada Día 1	Coefficiente de Variación	Promedio Concentración Recuperada Día 2	Coefficiente de Variación
3,05	2,89	0,84	2,91	3,31
6,09	6,40	0,23	6,39	0,41
9,14	9,12	0,72	9,04	2,09
12,18	12,14	0,23	12,22	0,57
15,23	15,30	0,19	15,28	0,35
Coefficiente de correlación	0,99873		0,99874	

Tabla No 15 Precisión del método Interdía en el medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos pH 6.0 para la cuantificación de Teofilina (promedio de la Concentración Adicionada vs. Concentración Recuperada y su coeficiente de variación) de dos días diferentes.

## 8.2.4 Evaluación de la presencia de color en la cuantificación

### 8.2.4.1 Interferencia del colorante con la respuesta del método analítico.

La tabla No. 16 presenta la relación lineal entre la concentración Adicionada y la respuesta obtenida (Absorbancia) al emplear como disolvente para la cuantificación de Teofilina de medio de jugo gástrico simulado sin colorante y con colorante.

Medio de disolución Jugo Gástrico simulado sin colorante		Medio de disolución Jugo Gástrico simulado con colorante		
Concentración Adicionada (µg/ml.)	Promedio Absorbancia	Coefficiente de Variación	Promedio Absorbancia	Coefficiente de Variación
3.0	0,170*	13,952	0,228*	0,877
6.0	0,320	1,911	0,318	1,572
9.0	0,471	2,292	0,473	2,493
12.0	0,629	1,989	0,633	1,028
15.0	0,785	1,692	0,785	1,642
Coefficiente de correlación	0,9999		0,9915	

La tabla No. 16 Absorbancias promedio usando medio de disolución jugo gástrico simulado sin colorante y medio de disolución jugo gástrico simulado con colorante. Para determinar la influencia del colorante en la cuantificación de Teofilina en un rango de 30 al 150%. Cada punto representa el promedio de 3 determinaciones. \* Estos valores fueron analizados por un análisis de varianza por prueba de Tukey  $p < 0.05$  que determina si existe diferencia entre las medias.

### 8.2.4.2 Barridos de los blancos utilizados en las lecturas de las curvas para observar la longitud de onda a la que absorbe el colorante de la cápsula.

Las figuras 17 y 18 presentan los espectros ultravioleta del medio de disolución jugo gástrico simulado sin enzimas utilizado en la cuantificación de Teofilina y de una solución que contenía colorante atribuido a la cápsula. La figura 19 presenta la superposición de los espectros con el espectro del principio activo.

Espectro del blanco sin colorante pH 1.2

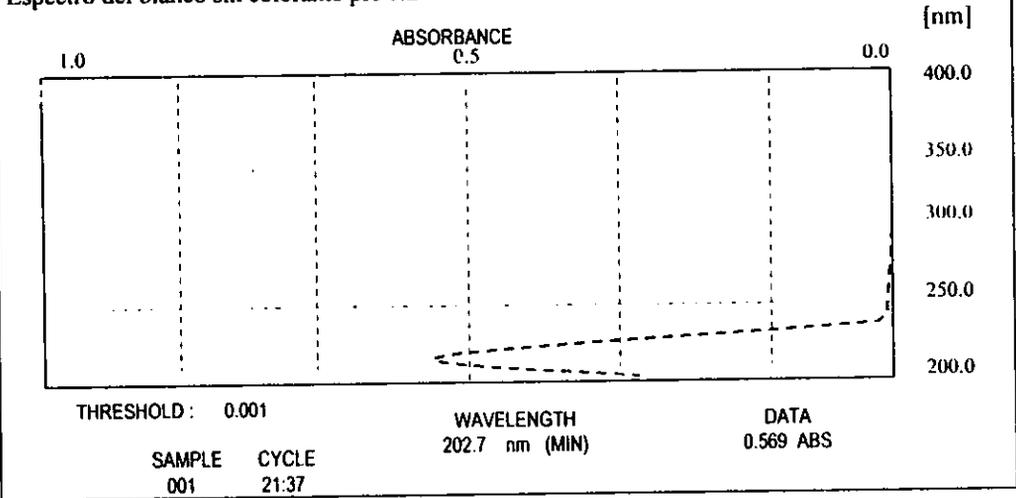


Figura No 17 Espectro obtenido del blanco (jugo gástrico simulado sin enzimas pH 1.2) sin colorante.

Muestra con colorante de cápsula

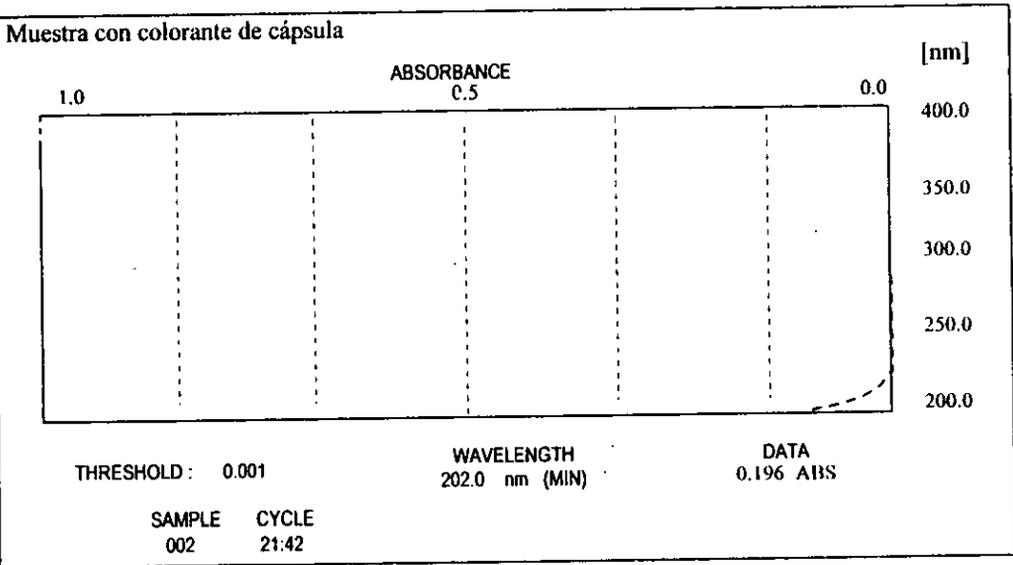


Figura No 18 Espectro obtenido del blanco (jugo gástrico simulado sin enzimas pH 1.2) con colorante.

Muestra con colorante de cápsula

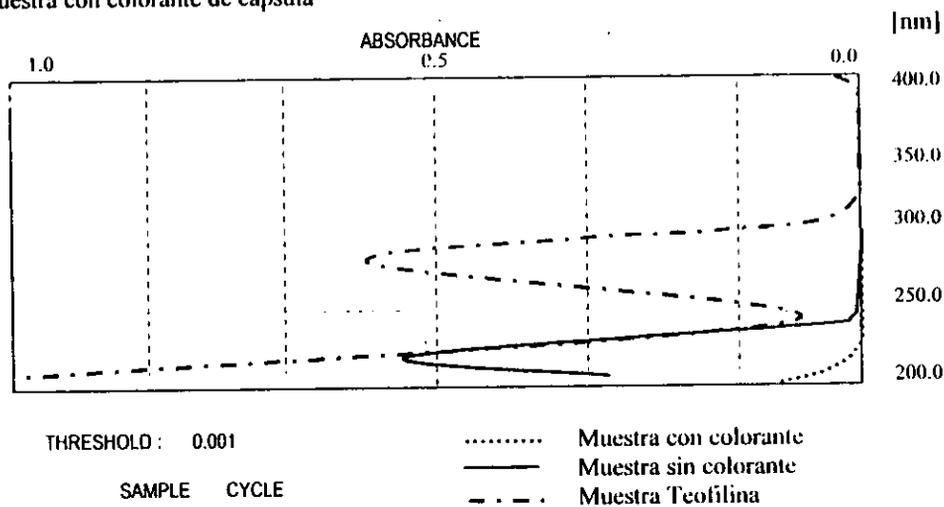


Figura No 19 Espectro obtenido de la comparación de los medio utilizados (con y sin colorante) mas el de las cápsulas de teofilina.

### 8.3 Determinación de liberación de Principio Activo

En la tabla No.18 Presenta el % Disuelto de las cápsulas de Teofilina de liberación prolongada obtenidos en la prueba No 1 de liberación de activo que marca la USP XXIV <sup>(4)</sup>

% DISUELTO								
Tiempo (hrs)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	% C.V.	Criterio
1	21,35	22,26	18,07	21,46	20,93	20,23	7,03	3 al 15 %
2	38,88	41,47	37,13	39,53	38,97	38,20	3,71	20 al 40 %
4	73,67	71,91	75,19	70,45	71,91	70,39	2,60	50 al 75 %
6	92,74	97,13	87,96	87,20	90,82	90,46	3,94	65 al 100 %
8	103,85	99,78	106,54	98,48	101,27	98,92	3,11	no menos 80%

Tabla No. 18 Por ciento disuelto de cápsulas de Teofilina de liberación prolongada empleando jugo gástrico simulado sin enzimas para la 1ª hora y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.0 de la 2ª hora a la 8ª hora.

En la tabla No.19 Presenta el % Disuelto de las capsulas de Teofilina de liberación prolongada obtenidos en la prueba No 2 de liberación de activo que marca la USP XXIV <sup>(4)</sup>

% DISUELTO								
Tiempo (hrs)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	C.V.	Criterio
1	22,19	23,12	18,80	22,29	21,75	21,03	6,97	10 al 30 %
2	43,67	42,93	38,19	43,78	42,51	39,85	5,46	30 al 55 %
4	64,21	62,82	70,12	63,32	64,27	59,57	5,36	55 al 80 %
8	86,61	85,05	86,04	90,69	85,67	87,77	2,35	no menos 80%

Tabla No. 20 Por ciento disuelto de cápsulas de Teofilina de liberación prolongada empleando jugo gástrico simulado sin enzimas para la 1ª hora y solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5 de la 2ª hora a la 8ª hora.

### 8.3.1 Método Prueba 2 USP XXIV

De acuerdo con los resultados obtenidos en el punto No. 8.3 se estableció que la prueba de liberación a seguir sería la prueba No. 2 y se realizó por triplicado en tres diferentes días.

% DISUELTO Método 2 USP XXIV				
Tiempo (hrs)	Día 1	Día 2	Día 3	Criterios
1	21,530 (6.97)	24,957 (3.14)	24,233 (6.41)	10 al 30 %
2	41,820 (5.46)	42,265 (1.54)	41,368 (4.07)	30 al 55 %
4	64,055 (5.36)	62,471 (5.28)	70,191 (3.24)	55 al 80 %
8	86,973 (2.35)	96,255 (3.82)	91,956 (5.00)	no menos 80%

Tabla No. 20 Promedio de tres repeticiones en el aparato No. 2 de la USP XXIV del por ciento disuelto de cápsulas de Teofilina de liberación prolongada empleando jugo gástrico simulado sin enzimas para la 1ª hora y solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5 de la 2ª hora a la 8ª hora. \*El número dentro del paréntesis significa el coeficiente de variación de cada día.

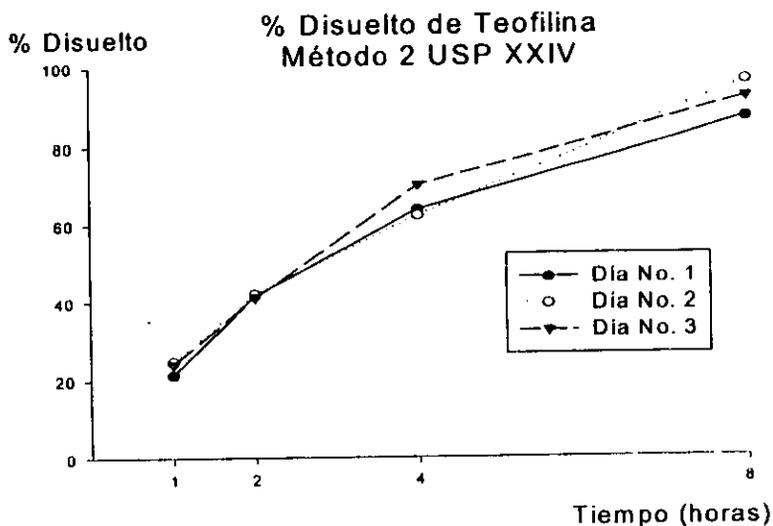


Figura No 20 Por ciento disuelto de cápsulas de Teofilina de liberación prolongada con respecto al tiempo de muestreo (aparato No. 2 USP XXIV) de 3 determinaciones.

### 8.3.2 Frascos Rotatorios (Condiciones de Prueba seleccionada)

% DISUELTO Método 2 USP XXIV				
Tiempo (hrs)	Día 1	Día 2	Día 3	Criterios
1	27,047 (7.93)	26,420 (3.47)	24,532 (6.25)	10 al 30 %
2	50,462 (6.02)	45,407 (4.48)	42,956 (4.02)	30 al 55 %
4	75,158 (3.80)	67,160 (4.48)	71,159 (5.55)	55 al 80 %
8	91,632 (2.93)	86,185 (3.10)	90,674 (9.29)	no menos 80%

Tabla No. 21 Presenta el promedio de tres repeticiones en el aparato No. 2 de la USP XXIV del por ciento disuelto de cápsulas de Teofilina de liberación prolongada empleando jugo gástrico simulado sin enzimas para la 1ª hora y solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5 para la 2ª hora a la 8ª hora. \*El numero dentro del paréntesis significa el coeficiente de variación de cada día.

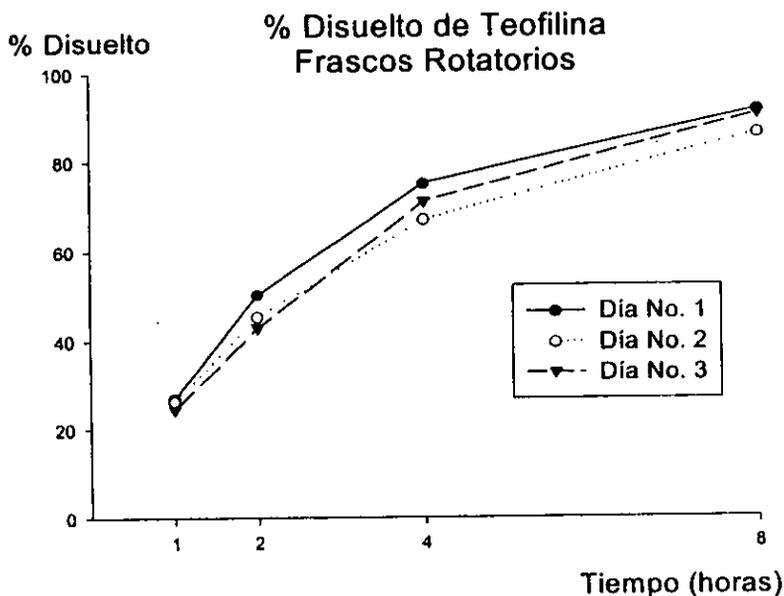


Figura No 21 Por ciento disuelto de cápsulas de Teofilina de liberación prolongada con respecto al tiempo de muestreo (aparato de Frascos Rotatorios) de 3 determinaciones.

## 8.4 Comparación de Perfiles

La tabla No. 22 Presenta los resultados del % Disuelto promedio de Teofilina en los dos equipos de disolución empleados por cada día.

% DISUELTO						
Tiempo (hrs)	Método 2 USP XXIV			Frascos Rotatorios		
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3
1	21,530 (6.97)	24,957 (3.14)	24,233 (6.41)	27,047 (7.93)	26,420 (3.47)	24,532 (6.25)
2	41,820 (5.46)	42,265 (1.54)	41,368 (4.07)	50,462 (6.02)	45,407 (4.48)	42,956 (4.02)
4	64,055 (5.36)	62,471 (5.28)	70,191 (3.24)	75,158 (3.80)	67,160 (4.48)	71,159 (5.55)
8	86,973 (2.35)	96,255 (3.82)	91,956 (5.00)	91,632 (2.93)	86,185 (3.10)	90,674 (9.29)

Tabla No. 22 Presenta el promedio de tres repeticiones en el aparato No. 2 de la USP XXIV y tres repeticiones de aparato de Frascos Rotatorios del por ciento disuelto de cápsulas de Teofilina de liberación prolongada empleando jugo gástrico simulado sin enzimas para la 1ª hora y solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5 para la 2ª hora a la 8ª hora.

\*El número dentro del paréntesis significa el coeficiente de variación de cada día.

## 8.5 Diseño Estadístico

Se realizó un diseño de parcelas divididas como a continuación se presenta en la tabla No. 23. Para determinar si existe o no diferencia significativa entre el % disuelto de cápsulas de Teofilina de liberación prolongada utilizando el aparato del método 2 de la USP XXIV y el aparato de Frascos Rotatorios, con los resultados de la tabla No. 22. Para el tratamiento de los datos se calculo la cantidad que se libero entre cada tiempo. Empleando un análisis de varianza, los resultados se muestran en la tabla No. 24.<sup>(11)</sup>

DISEÑO DE PARCELAS DIVIDIDAS						
α						
β	USP K=1			Frascos Rotatorios K=2		
	Día 1 i=1	Día 2 i=2	Día 3 i=3	Día 1 i=1	Día 2 i=2	Día 3 i=3
J=1	21,53	24,96	24,23	27,05	26,42	24,53
J=2	20,29	17,31	17,14	23,41	18,99	18,43
J=3	22,24	20,2	28,82	24,7	21,75	28,2
J=4	22,91	33,79	21,77	16,47	19,03	19,51
Nivel de Significancia 0,05						

Tabla No. 23 Presenta el tratamiento de los datos del % Disuelto de cápsulas de Teofilina de liberación prolongada utilizando el aparato del método 2 de la USP XXIV y el aparato de Frascos Rotatorios. Los resultados son la cantidad que se libero entre cada tiempo. Al analizar los datos por un diseño y un modelo experimental de Parcelas Divididas.

Modelo experimental:

$$Y_{klj} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \alpha\beta_{ki} + \epsilon_{j(kl)}$$

Donde:

$\mu$  = Media General

$\alpha_i$  = Diferencia entre los Métodos

$\beta_j$  = Diferencia entre cada Tiempo

$\alpha\beta_{ki}$  = Relación entre los métodos vs. los Tiempos

$\epsilon_{j(kl)}$  = Error estadístico

$k=1,2$

$i=1,2,3$

$j=1,2,3,4$

Con un nivel de significancia de 0.05

<b>ANA de VA de un Modelo de Parcelas Divididas</b>						
<b>Fuente</b>	<b>SC</b>	<b>gl</b>	<b>MC</b>	<b>F</b>	<b>F<sub>tab</sub></b>	<b>Significativo</b>
$\alpha$	1,84	1	1,84	0,4896	7,7086	No
R	15,05	4	3,76			
$\delta$	0,00	0	Indefinido			
$\beta$	111,89	3	37,23	2,8140	3,4903	No
$\alpha\beta$	106,82	3	35,61	2,4999	3,4903	No
$\beta R$	170,91	12	14,24			
$\varepsilon$	0,00	0	Indefinido			

Tabla No. 24 Presenta los resultados del Análisis de Varianza de parcelas divididas (Donde la F calculada debe ser menor que la F Tablas:  $F_{cal} < F_{tab}$ )

---

---

## **IX Análisis de Resultados**

### **9.1 Control de Calidad de Cápsulas**

De los resultados obtenidos al efectuar las pruebas de control de calidad de las cápsulas de Teofilina de liberación prolongada (Tabla No.5) se observa que cumplieron todas las especificaciones marcadas; por lo tanto cumplen con el control de calidad para su utilización.

### **9.2 Confiabilidad de Método Analítico**

La confiabilidad del método reportado en la USP XXIV para la cuantificación de Teofilina, se llevó a cabo en los diferentes medios de disolución (jugo gástrico simulado sin enzimas pH 1.2, solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5 y 6.0) encontrándose lo siguiente:

En los diferentes medios empleados, el sistema se comporto de forma lineal tal como lo muestran las tablas No.6, 7 y 8 con un grado de precisión adecuado (alrededor del 2%) según los criterios de aceptación<sup>(12)</sup>

En la linealidad del Método en todos los casos (tablas 9, 10 y 11) presentaron un coeficiente de correlación promedio del 0.999 lo que demuestra la alta correlación entre la concentración adicionada del principio activo y la concentración recuperada en el rango establecido de 3.0 a 15.0 µg/mL. Presentándose en todos los casos un coeficiente de variación en todas las determinaciones menor al 3 % y una ecuación lineal del tipo  $y=mx+b$  en todas las determinaciones. <sup>(12)</sup>

Dado que la cuantificación de la Teofilina sería realizada en días diferentes se decidió evaluar la precisión del método intra día con tres determinaciones en el mismo día y en días diferentes (inter día) por el mismo analista en las mismas condiciones en todo el rango propuesto en la linealidad del método (3.0 a 15.0 µg/mL). En ambos casos la concentración recuperada presenta una baja desviación con respecto al valor medio (coeficiente de variación menor al 2 % excepto en la concentración más baja del medio de disolución de fosfatos pH 6 (con un coeficiente de variación del 3.31%)

---

---

Con base a los valores obtenidos; se considera que el método de análisis a 271 nm en los medios de disolución de pH 1.2 y 4.5, es confiable para cuantificar la Teofilina.

### 9.2.1 Evaluación de la presencia de color en la cuantificación

Se ha demostrado que la presencia de agentes colorantes reduce drásticamente la velocidad de disolución, esto ha sido explicado por Piccolo y Tawashi <sup>(13)</sup> asumiendo que parte de la partícula del compuesto se cubriría por una película de color adsorbida. <sup>(14)</sup>

Por esta razón se determinó la interferencia del colorante de la cápsula en la cuantificación de la teofilina:

Al comparar los espectros obtenidos de absorción en la región ultravioleta ( Fig. 16,17 y 18) del medio de disolución de jugo gástrico simulado sin enzimas pH 1.2 sin colorante y con colorante (obtenido de disolver la cápsula sin principio activo en el medio de disolución mencionado) En la figura 17 se puede observar que no existe respuesta alguna por parte del colorante en la región ultravioleta de interés en la cuantificación (Fig. 18) a 271 nm; resultado que sugirió que no existiría influencia por parte del colorante atribuido a la cápsula en la cuantificación de la Teofilina en la primera hora del proceso de la disolución, sin embargo se requirió asegurar esto al realizar curvas de concentración de 3, 6, 9, 12 y 15 µg/mL usando como disolvente el medio de disolución de jugo gástrico simulado sin enzimas pH 1.2 sin colorante y con colorante y evaluando estadísticamente si existe diferencia significativa con T de Tukey en la cuantificación de Teofilina. Después del análisis de varianza de los datos obtenidos (tabla No. 16), se encontró que existía diferencia significativa en el primer punto de la curva sin colorante y con colorante.

Aun con la diferencia encontrada en este punto, se consideró que no interfería en la cuantificación de teofilina ya que es el punto mas bajo de la curva, la respuesta esperada para el primer tiempo de muestreo se esperaba por arriba de este punto. Además que al ser la significancia alta por parte de la curva de medio de disolución de jugo gástrico simulado sin enzimas pH 1.2 sin colorante es muy probablemente a un error sistemático, y no a un error de método de cuantificación.

---

---

### **9.3 Determinación de liberación de Principio Activo**

En esta prueba de disolución se siguió la metodología de la USP XXIV que marca dos pruebas en el aparato II (paletas); utilizando una solución jugo gástrico simulado sin enzimas pH 1.2 para la primera hora de muestreo y cambiado el pH con una solución amortiguadora de fosfatos 6.0 para la prueba No. 1 y 4.5 para la prueba No 2 para los siguientes muestreos. Realizando primero con jugo gástrico simulado sin enzimas pH 1.2, solución amortiguadora de fosfatos pH 6.0)

En la tabla No 18 (prueba No. 1) se observa que para la primera hora de muestreo no cumple con el criterio; ya que indica que debe liberarse de un 3% a un 15 % y se encontró una liberación del principio activo en promedio de 20%.<sup>(4)</sup>

Con este resultado obtenido (prueba No. 1) se realizó la prueba No. 2 marcada en la metodología de la USP XXIV encontrando que se cumplieron los criterios aceptación para todos los tiempos (tabla No.19); donde a la primera hora el criterio es 10-30%, para el segundo muestreo es de 30-55%, para el tercer muestreo es de 55-80% y el último muestreo es del no menos del 80 % y el promedio de los resultados son 1 hr = 21.53%, 2 hr = 41.82 %, 4 hr = 64.05% y 8 hr = 86.97%.<sup>(4)</sup>

Se realizaron tres repeticiones para poder ser evaluadas en un diseño estadístico y análisis de varianza de parcelas divididas de esta prueba en tres días diferentes y se obtuvieron resultados semejantes a la prueba inicial; cumpliendo con los criterios establecidos (tabla 20)

#### **9.3.1 Frascos Rotatorios**

Una vez que se determinó a que tipo de prueba pertenecían los perfiles obtenidos de las cápsulas de Teofilina de liberación, se realizó en el Aparato de Frascos Rotatorios con las condiciones de velocidad de agitación y medios de disolución utilizados en la prueba No. 2 encontrando que los resultados (tabla No. 21) cumplen con los criterios que marca la USP XXIV encontrando en promedio para la 1 hr = 26.00%, 2 hr = 46.27 %, 4 hr = 71.15% y 8 hr = 89.49%.<sup>(4)</sup>

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

---

---

Se realizaron tres repeticiones para poder ser evaluadas en un diseño estadístico y análisis de varianza de parcelas divididas de esta prueba en tres días diferentes; cumpliendo con los criterios establecidos (tabla 21)

#### 9.4 Análisis Estadísticos

Para determinar si existía o no diferencia significativa entre los equipos para realizar las pruebas de disolución se realizó un Análisis de Varianza por el método de parcelas divididas tomando como variable de respuesta el % disuelto a cada tiempo de muestreo. (tabla No.23)

A través del Análisis de Varianza aplicado al diseño experimental propuesto de parcelas divididas (Tabla No. 24) el estadístico  $\alpha_i$  (Diferencia entre los Métodos) se demostró que no existía diferencia entre los métodos (equipos) debido a que la F calculada fue de 0.4896 menor a la F de tablas de 7.7086

El estadístico  $\beta_t$  (Diferencia entre cada Tiempo) no presentó diferencia significativa entre estas debido a que la F calculada fue de 2.6140 fue menor a la F de tablas de 3.4903.

La relación entre los métodos y los tiempos  $\alpha\beta_{kt}$  no presento diferencia significativa debido a que la F calculada de 2.4999 fue menor a la F de tablas de 3.4903

---

---

## X Conclusiones

- Para la evaluación de los perfiles de disolución de Teofilina, se probaron dos equipos diferentes, el equipo de paletas y el de Frascos Rotatorios. A través del diseño estadístico se concluye que no existe diferencia significativa entre la obtención de perfiles de disolución de las cápsulas de liberación prolongada de Teofilina, al emplearse para su obtención el aparato II de la USP XXIV y el aparato de Frascos Rotatorios.
- Las ventajas del uso del aparato de Frascos Rotatorios son: utiliza menor volumen de disolución, el movimiento rotatorio favorece mas pronto la desintegración de la cápsula.
- Se logro implementar la prueba de disolución para cápsulas de Teofilina de liberación prolongada en el aparato de Frascos Rotatorios para poder ser empleada en proyectos del laboratorio de Biofarmacia de la FES Zaragoza.

---

---

## XI Bibliografía

1. Banakar V. "Pharmaceutical Disolution testing" Marcel Dekker Inc. USA. 1992. Pp 1-4,133-181, 299-301.
2. Remington, "Farmacia", 17ª ed, Ed. Médica Panamericana, Argentina 1987, Tomo I, Tomo II pp 101, 867-884.
3. Lieberman A. "Pharmaceutical Dosage forms tablets". Marcel Dekker Inc. USA. Vol 3. 1990. 183-240.
4. USP 24 NF19. 2000, United States Pharmacopeial Conventio, Inc. USA: The United States Pharmacopeia. Ed. USA.
5. Welling P. "Controlled Drug Delivery" 2ª ed, Marcel Dekker. Vol. 29, Cap. 6,
6. Cardenas L. H. "Aspectos biofarmaceuticos de la evaluación de medicamentos" Ed. UAM, Mexico 1996. Pp 69-73
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª ed., Ed. Secretaría de Salud Mexico 2000. Pp 306-307.
8. The Merck Index.. "An encyclopedia of chemical, drugs, and biological". Twelfth edición. Merck & Co. Inc. U.S.A. 1996
9. Florey K "Analytical Profiles of Drug Substances" Vol IV , Academic Press Inc. (1975) pp 468-493.
10. Thoeodore W. R. "Las bases farmacológicas de la terapéutica" 8a. ed. Medica Panamericana, Goodman y Gilman 1990 pp 561-653.
11. Montgomery C. D. Diseño y análisis de experimentos. Grupo editorial Iberoamericana S.A.
12. CIPAM, "Métodos Analíticos Validación" 1990, Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación . Dirección General de Control de Insumos para la Salud.
13. Picollo J., Tawashi R. "Inhibited Dissolution of Drug Crystals by Certified Water Soluble Dyes II" J.Pharm. Sci.,60:1, 818 (1971)
14. F. Roman y A. Garzón. Disolución (Revisión bibliográfica) Segunda parte, Rev. Soc. Quim. Mex. 26 (2), 73-78, (1982)
15. Maurer, J. Chilko, and Howard, S; " On the Analysis of Dissolution Data" Drug Dev. An Industrial Pharm., 12 (7) 969-992, (1986).

- 
- 
16. F. Roman y A. Garzón. Disolución (Revisión bibliográfica) Primera parte, Rev. Soc. Quim. Mex. 25 (3), 447-452, (1981)
  17. James E., Polli and G. Singh Rekhi "Methods to compare dissolution profiles" Drug Information journal. 30., 1113-1120, (1996)
  18. Yusuke T., Kiyoshi Y. "New method for the evaluation of in vitro Dissolution Time and Desintegration Time" Chem. Pharm. Bull. 30 (3), 1088-1090, (1982)
  19. Jan H., Jasper G. "Dissolution of Theophylline Monohydrate and Anhydrous Theophylline in buffer solutions" J.Pharm. Sci.,75:5, 497-501 (1986)
  20. Simon L. D., Ruiz-Cardona "Effect of Theophylline Release From Partially Esterified Alginic matrices" Drug Dev. And Industrial Pharm., 20 (15) 2341-2351, (1994).