



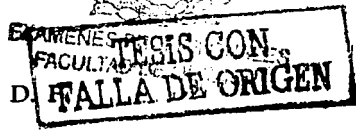
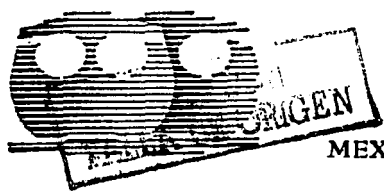
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

USO DE LA CELULOSA MICRONIZADA EN UNA
FORMULACION PARA TABLETAS DE AMINOFILINA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

MARIBEL JULIA RODRIGUEZ ORIHUELA



MEXICO, D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: M en C. INES FUENTES NORIEGA.

VOCAL: DRA. HELGI HELEN JUNG COOK.

SECRETARIO: M en C. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.

1º SUPLENTE: M en C. JUAN MANUEL PEGUERO ZAMBRANO.

2º SUPLENTE: M en C. JOSE MANUEL MORALES HERNANDEZ.

SITIOS DONDE SÉ DESARROLLO EL TEMA:

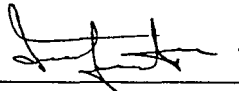
**LABORATORIO MARCEL, LABORATORIO MARLYN Y LABORATORIO DIBA,
GUADALAJARA JALISCO.**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO: DEPARTAMENTO DE FARMACIA

LABORATORIO 112 (BIOFARMACIA), EDIFICIO "E"

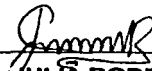
DE LA FACULTAD DE QUIMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:



M en C. INES FUENTES NORIEGA

SUSTENTANTE:



MARIBEL JULIA RODRIGUEZ ORIHUELA

A DIOS . . .

Por haberme permitido conocer la vida, por guiarme e iluminarme a pesar de todos los tropiezos, siempre serás mi refugio, y algún día me llevaras a mi destino buscado para encontrarme contigo.

A MIS PADRES . . .

Especialmente a mi madre OLIVA ORIHUELA GARCIA y porque no hay nada más hermoso que haber llegado a donde tu quisiste para mí, sé que donde quiera que estés tu me seguirás guiando, dedico este trabajo como un reconocimiento por su apoyo y que dios los cuide eternamente.

A MI ESPOSO . . .

JESÚS

Gracias por permitirme seguir juntos este camino bendecido por Dios, por compartir los momentos más felices y tristes de nuestras vidas, por tu gran amor incondicional y principalmente por darme confianza apoyo y ánimos para dar por terminado este trabajo.

**A MIS HIJOS . . .
CARLOS Y VICTOR**

Por ser mi razón de vivir y darme fuerzas para seguir adelante, y así avancemos juntos para lograr sus metas que se propongan

A MIS HERMANAS . . .

ÁGUEDA Y GLORIA.

Les agradezco su ayuda en la etapa de mi formación profesional, por sus sanos consejos que siempre tuve en su momento y la confianza para lograr esta meta.

A MIS SOBRINOS . . .

LUPITA, ROSARIO, ARMANDO Y OLIVA.

Dedico este trabajo y deseo que siempre busquen lograr la meta que se propongan, jamás se den por vencidos; el camino a recorrer es difícil sin embargo , el éxito es lo mejor.

C.P. MATIAS LOPEZ Y FAMILIA

Un agradecimiento especial por hacerme sentir que su hogar siempre fue mi hogar en los momentos más necesitados. Dedico este trabajo que es algo valioso para mí con cariño.

A MI MAESTRA INES FUENTES N.

Gracias por su apoyo y su paciencia, por darme parte de su tiempo para terminar este trabajo y principalmente por esa sonrisa y buen ánimo que en todo momento recibí. Siga siempre así.

H. JURADO . . .

GRACIAS

A las maestras: Helgi, María Del Socorro, Imelda y Margarita. A los maestros Juan Manuel y José Manuel por darme una parte de sus conocimientos para que este trabajo se dé por terminado.

A MIS MAESTROS . . .

Que han logrado de una u otra forma para que llegara este momento otorgándome cada uno de ellos una parte de sus conocimientos y de su tiempo incondicional.

A LA U.N.A.M. Y A LA FACULTAD DE QUÍMICA

GRACIAS

Por haberme permitido ser una alumna más de la Universidad y porque desde ese momento siempre llevo en mi pensamiento algo que nunca olvidaré
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITUD"



INDICE GENERAL

CAPITULO I

Introducción general

1.1 Introducción.....	1
1.2 Objetivo.....	2
1.3 Resumen	3

CAPITULO II

Generalidades

2.1. Tabletas	
2.1.1 Historia de las tabletas.....	4
2.1.2 Procesos para su elaboración	6
2.1.3 Ventajas y desventajas de los procesos	8
2.1.4 Propiedades y caracteres	10

2.2 Celulosa micronizada (Elcema)

2.2.1 Propiedades fisicoquímicas	15
2.2.2 Aplicaciones en la tecnología farmacéutica	17
2.2.3 Toxicología	20
2.2.4 Conservación y empaque	20
2.2.5 Artículos de investigación	22

2.3 Aminofilina

2.3.1 Propiedades fisico-químicas	27
2.3.2 Métodos de análisis	29
2.3.3 Usos.....	32
2.3.4 Aspectos farmacológicos	33
2.3.5 Reacciones alérgicas	35
2.3.6 Dosificación	36
2.3.7 Formas de dosificación	36





CAPITULO III

Parte experimental

3.1	Pruebas de control de calidad (principio activo) Aminofilina	
3.1.1	Descripción	38
3.1.2	Solubilidad	39
3.1.3	Identidad	39
3.1.4	Valoración	40
3.2	Estandar de teofilina.....	41
3.3	Controles de calidad (celulosa micronizada) Elcema	
3.3.1	Descripción	43
3.3.2	Solubilidad	44
3.3.3	Identificación	44
3.3.4	pH	44
3.3.5	Sustancias solubles en agua	45
3.3.6	Almidón	45
3.4	Desarrollo farmacéutico de tabletas de Aminofilina (200mg) utilizando celulosa micronizada(Elcema) por compresión directa.	
3.4.1	Preformulación (1).....	47
3.4.2	Preformulación (2).....	47
3.4.3	Preformulación (3).....	48
3.4.4	Preformulación (4).....	49
3.4.5	Preformulación (5).....	50
3.5	Selección de lotes de las fórmulas desarrolladas y producto Innovador.....	51





3.6	Control fisicoquímico, prueba y perfiles de disolución de la preformulación	
3.6.1	Identidad	52
3.6.2	Dureza	53
3.6.3	Friabilidad	53
3.6.4	Peso promedio	53
3.6.5	Tiempo de desintegración	54
3.6.6	Valoración del principio activo	55
3.6.7	Uniformidad de contenido	57
3.7	Prueba y perfiles de disolución de la preformulación	
3.7.1	Linealidad y repetibilidad	58
3.7.2	Perfiles de disolución	58
3.7.3	Cinéticas de disolución	60
3.7.4	Factor de similitud (f_2)	60
3.8	Control fisicoquímico y perfiles de disolución del producto innovador	
3.8.1	Identidad , Dureza , Friabilidad , Peso promedio , Tiempo de desintegración , Valoración y Uniformidad de contenido del principio activo	61
3.8.2	Perfiles de disolución	62

CAPITULO IV

Resultados

4.1	Resultados de los controles de calidad de aminofilina	
4.1.1	Descripción	63
4.1.2	Solubilidad	63
4.1.3	Identidad	63
4.1.4	Valoración	63
4.2	Estandar de la teofilina	63
4.3	Resultados de los controles de calidad de la celulosa micronizada	63
4.4	Resultados de las preformulaciones	64





4.5	Resultados de control de calidad a las tabletas de aminofilina de la preformulación y producto innovador	
4.5.1	Identidad.....	66
4.5.2	Peso promedio, dureza, friabilidad y desintegración.....	66
4.5.3	Resultados de los controles fisicoquímicos del producto innovador.....	66
4.5.4	Valoración de la preformulación desarrollada y del producto innovador.....	66
4.5.5	Uniformidad del contenido de la preformulación desarrollada y del producto innovador.....	67
4.6	Pruebas de disolución de la preformulación y del producto innovador	68
4.7	Perfiles de disolución de la preformulación	69
4.7.1	Tabla y gráfica de resultados del % disuelto.....	70
4.7.2	Cinética de disolución.....	72
4.7.3	Factor de similitud.....	74
4.8	Perfiles de disolución del producto innovador	75
4.8.1	Tabla y gráfica de resultados del % disuelto.....	76
4.8.2	Cinética de disolución.....	78
	CAPITULO V	
Análisis de resultados		80
	CAPITULO VI	
Conclusiones		82
	CAPITULO VII	
Bibliografía		83
Apéndice		





CAPITULO I

INTRODUCCIÓN GENERAL.





1.1 Introducción.

La aminofilina es un derivado de las xantinas , formado por 84-87% de teofilina y 13 -14% de etilendiamina. Es usado en el tratamiento de las obstrucciones del sistema respiratorio, como un relajante del músculo liso de los bronquios, especialmente en los bronquiolos cuando se han estrechado por un ataque clínico asmático, en caso de apnea en el recién nacido prematuro, insuficiencia cardíaca, en una acción diurética por aumento de la filtración glomerular y disminución de la reabsorción de sodio.

Por vía intravenosa se usa en el tratamiento de episodios severos, mientras que por vía oral se ha demostrado que disminuye la severidad de los ataques.

Tiene una amplia gama de usos para el control del asma, ya que en la actualidad son los compuestos xantínicos de mayor prescripción, por lo que los fármacos de Aminofilina ocupan un lugar muy importante dentro de la terapéutica broncodilatadora.

Para el presente estudio se desarrolla una formulación para tabletas de 200 mg. de Aminofilina , utilizando celulosa micronizada (Elcema P-100 y G-250) con un proceso de manufactura de compresión directa. Llevándose a cabo los controles farmacéuticos indicados por las Farmacopea Nacional 2000 y USP. XXIV.





1.2 Objetivo del presente trabajo.

Desarrollo de una formulación para tabletas de AMINOFILINA de 200 mg. por compresión directa, utilizando celulosa micronizada (Elcema), con características físicas, químicas y de estabilidad aceptables.





1.3.- Resumen.

En este estudio se desarrollarán 5 preformulaciones para tabletas de 200 mg. de aminofilina. Se utilizó celulosa micronizada (Elcema P-100 y G-250). Con un proceso de manufactura por compresión directa, cumplieron con los controles fisico-químicos y perfiles de disolución indicados por las Farmacopeas Nacional y U.S.P. XXIV. Tanto a la tableta de la preformulación desarrollada como la del producto del mercado nacional (producto innovador). Los lotes se evaluaron en base al comportamiento del perfil de disolución (f_2), comparándolos con el producto innovador. Se logró obtener lotes con límites adecuados que pueden ocuparse para un escalamiento en procesos de producción.



CAPITULO II

GENERALIDADES.





2.1 Tabletas.

2.1.1 Aunque son de aparición relativamente moderna en el campo de la farmacia, las tabletas han ganado una posición primordial dentro de las formas posológicas en forma progresiva. Tiene antecedentes desde unos 500 años a. De J.C. Los Griegos hacían con arcillas y caolines de gran pureza medallones con sellos sacerdotales, gozó de una perdurable aceptación, que aún hoy son empleadas farmacéuticamente y figuran en catálogos y farmacopeas en donde le llaman bolo blanco. En el siglo XIX surge la mecanización necesaria para hacer posible su elaboración, esto se le atribuye a Breckdon en Inglaterra, inventa los primeros medios para hacer tabletas medicamentosas y de hecho es titular de la patente en 1843 donde se produjeron tabletas por medio de presión en matrices. (2).

El perfeccionamiento en la producción de las tabletas son varios pioneros entre los que se destacan: Wyeth y Remington que introdujeron hace más de 100 años, la máquina rotativa. En los E.U.A. fue donde las tabletas alcanzaron su primera difusión.(2)

Más tarde las ciencias farmacéuticas sufren una evolución total científico, social y económico. Desde el punto de vista científico la elaboración de un medicamento se va transformando en una tarea que desborda el individualismo profesional y requiere de esfuerzo multidisciplinarios. Esto se acentúa después de la primera guerra mundial.(2)





Desde el punto de vista económico – social se toma la idea de que todo enfermo debe tener acceso al fármaco por lo que esto, impone, como única salida la masificación de la terapéutica medicamentosa. Por lo tanto la botica cambia de una farmacia a la existencia de laboratorios en donde, con auxilios de los recursos de la moderna organización industrial se producen por serie productos medicamentosos, así su costo se hace más tolerable y su eficacia está mejor controlada. Diversas circunstancias favorecen el desarrollo de esta forma farmacéutica, por lo que ha convertido a la tableta la forma de elección (2-6).

La historia no hace sino confirmar la tendencia, las Farmacopeas abren sus páginas a un número creciente de comprimidos , la USP. XI (1916) registra uno sólo, la USP. XV (1955) algo más de cien y la USP. XIX (1975) casi doscientos. (2).

Las tabletas son formas de dosificación sólidas, preparadas por compactación de una formulación que contiene el fármaco, ciertos excipientes seleccionados para ayudar al proceso y mejorar las propiedades del producto.(2,6)

Se pueden obtener de diferentes formas y tamaños. Las tabletas ofrecen ventajas sobre otras formas de dosificación oral, como precisión en la dosificación, durabilidad en las características físico-químicas del fármaco y conveniencia en la administración. (2,6)





2.1.2 El diseño de una tableta implica un compromiso para el formulador puesto que debe tener las propiedades deseadas a través de la selección correcta y balance de excipientes para cada ingrediente activo ó combinación de ingredientes en una formulación de tabletas para lograr una respuesta terapéutica deseada. Obteniendo un producto seguro y efectivo.(2,3)

Existen tres procesos para preparar tabletas; (Fig. 1)

- a).- Proceso de granulación vía húmeda

- b).- Proceso de granulación vía seca

- c).- Proceso de compresión directa.



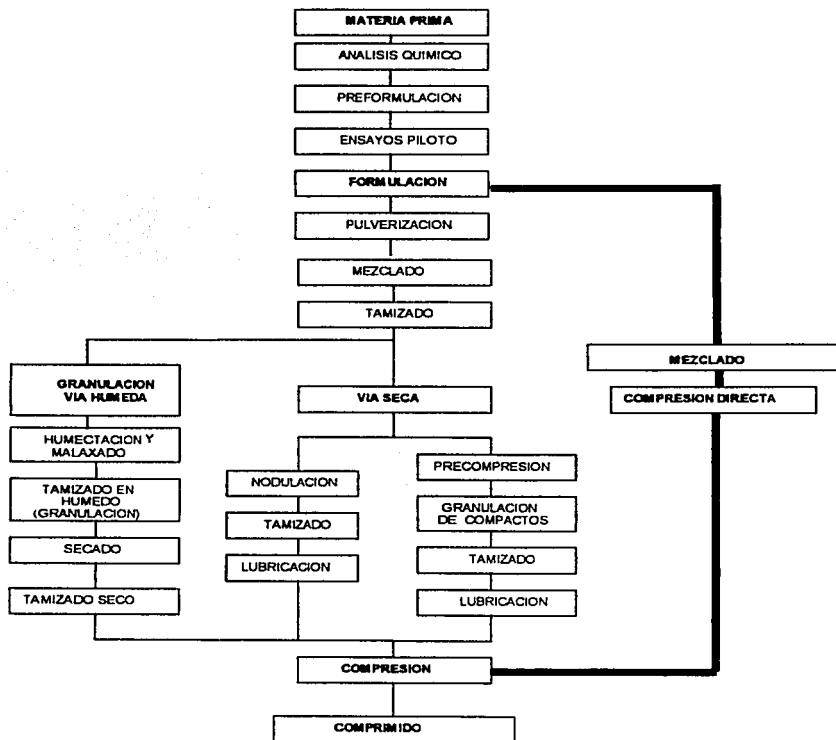


FIG. 1 SECUENCIA DE OPERACIONES EN LA ELABORACION DE TABLETAS





a).- Proceso húmedo.- Este es un proceso de los más utilizados, en el cual se involucran las partículas primarias ó principios activos con los excipientes, se tamizan, se mezclan, luego se incorpora la solución granulante para realizar la humectación para formar gránulos preformados, se seca, se tritura y se mezcla para después comprimirse en diferentes formas.(2,3)

b).- Proceso por vía seca ó doble compresión, primero se tamiza, se mezcla, pasa por un proceso de recompresión se tritura, se añade el lubricante y finalmente se comprime.

c).- Proceso de compresión directa, es un proceso muy utilizado tanto como el proceso húmedo. Pero en éste trabajo es uno de los principales temas a estudiar teórica y prácticamente, para así ir logrando cada día el uso de este proceso, el cual consiste en mezclar el ó los principios activos con los diluyentes , el lubricante, y comprimir directamente.(2,12)

2.1.3 Las ventajas que tiene la fabricación de las tabletas por compresión directa son:

- 1.- El ahorro en el número de excipientes a utilizar
- 2.- Se utiliza menor cantidad de equipos
- 3.- Menor costo en el mantenimiento de sus áreas de instalación
- 4.- El tiempo de proceso. Se realizan solamente dos operaciones sencillas y se obtienen las tabletas con dureza, desintegración y disolución aceptables.(12)





Las desventajas en la compresión directa son:

- 1.-Presencia de polvos finos durante el proceso de manufactura, por lo que puede presentar variación en el parámetro de uniformidad de contenido.
- 2.-Los punzones de la tableteadora presentan desgaste por calentamiento .
- 3.-Se presentan algunas limitaciones en fármacos de poca compresibilidad que se dosifican en cantidades relativamente grandes.

En el proceso húmedo la ventaja principal a diferencia de la compresión directa es que mediante la granulación la cantidad de polvos finos no se presenta por lo tanto la uniformidad de contenido es menor en la variación.(12)

Se presentan varias desventajas:

- 1.-Se necesita mayor tiempo de proceso.
- 2.-Más trabajo de mano de obra.
- 3.-Mayor costo tanto en materias primas como en el gasto económico.
- 4.-La reproducibilidad no es fácil de lote a lote, por el elevado número de pasos en la fabricación.
- 5.-Existen algunos fármacos que no se pueden obtener por este proceso ya que son afectados por el calor ó la humedad.(2,6).





2.1.4 Las tabletas resultantes, cualquiera que sea el método de manufactura que se emplee, debe cumplir satisfactoriamente con todas las propiedades como lo marca la Farmacopea Nacional y la U.S.P. para calificarse terapéuticamente útil. Se deben dominar y optimizar todas las operaciones de producción para tener un grado de aceptabilidad como son: formulación, manufactura, acondicionamiento y distribución. Por lo que el control de calidad será un esfuerzo organizado para suministrar, mantener en el comprimido final los rasgos deseados y las propiedades de sus caracteres como:(2,3,12)

1.-Organolépticos.

- a).- Apariencia visual es importante no sólo como presentación aparente de una buena práctica de manufactura, si no también porque con frecuencia recibe una inspección cuidadosa por parte del paciente y el médico.
- b).- Olor, es una característica importante principalmente para el paciente, ya que en la mayoría de los casos son niños y tienden a rechazar a los fármacos que tienen mal olor.
- c).- El sabor y la Textura al paladar se considera importante en los estudios de preformulación ya que un comprimido de sabor desagradable ó simplemente insípido, puede ocasionar un rechazo en el paciente.(2).





2.-Geométricos.

a).- Forma y diámetro, estas características como las anteriores no se registran en la Farmacopea pero si son importantes para el laboratorio que las producen.(2)

3.-Mecánicos.

a).-Dureza es la fuerza necesaria para romper la tableta por el diámetro, en ésta prueba se utiliza una gran variedad de aparatos cuyo mecanismo puede ser manual ó mecánico.

b).-Friabilidad es la medida de la resistencia a la abrasión, Estas dos características son importantes para tolerar el manejo de la manufactura.(2)

4.-Químicos.

Se llevan a cabo por medio de reacciones químicas que sirven para determinar la identidad de los fármacos ó principios activos, así como valoraciones que determinan la cantidad del fármaco según la presentación que se desee analizar.





5.-Posológicos.

Es importante que la tableta tenga un peso individual igual ya que esto depende de la constancia en la dosificación de la misma. La uniformidad de contenido es otro carácter posológico importante, útil para tener la seguridad que la dosis recomendada sea la adecuada y de que el principio activo esté dentro del rango límite indicados en la Farmacopea Nacional.(2,3)

6.-Estabilidad.

En una tableta tiene un valor dentro de los parámetros de comprobación de calidad, en relación con la presentación de las propiedades físicas y químicas que deben presentar, por lo que para obtener condiciones óptimas se debe tener cuidado en las condiciones ambientales, en su manejo, etiquetado y almacenado (2,3).





7.- Biodisponibilidad.

Es un concepto que ha ido cobrando importancia en las dos últimas décadas. Es uno de los principales factores que determinan la relación entre la dosis y la concentración presente en la circulación sanguínea, lo que refleja acción del principio activo en el organismo.(2,3)

La biodisponibilidad del ingrediente activo de un medicamento se ve influenciado por los siguientes factores:

- a).- De introducción (afectan a la absorción).
- b).- De disposición (afecta la distribución y eliminación).
- c).-Farmacológicos.
- d).- Clínicos.

Estos factores son los más importantes y determinan el tiempo de residencia del fármaco en las diferentes regiones del tracto gastrointestinal.

La biodisponibilidad es muy importante para los fármacos con bajo índice terapéutico, fármacos escasamente solubles como son los antibióticos , analgésicos y xantínicos. (2,3,12)





FIG. 2 TABLETEADORA USADA EN ESTE ESTUDIO DE 18 PUNZONES.





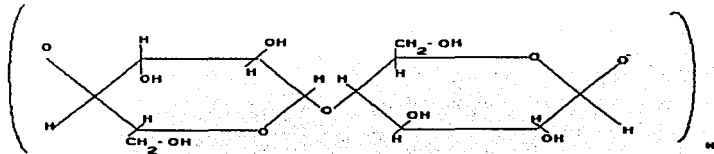
2.2 Celulosa micronizada (elcema).

2.2.1 Propiedades físicoquímicas.-

Composición química-

Es una α - celulosa natural de alta concentración, compuesta por moléculas de D-glucosa, unidas mediante ligaduras 1,4-BETA- glucosídicas.(13).

Fórmula estructural.-



Descripción

Es una celulosa en polvo de color blanco, inodora, insípida, está formada por partículas fibrosas las cuales se pueden usar como aglutinantes en las formas farmacéuticas, especialmente en tabletas (1).





Solubilidad.-

Es insoluble en agua, en ácidos diluidos y poco soluble en disolventes orgánicos.

Pureza.-

Es una celulosa químicamente pura, sus impurezas son inferiores a los siguientes límites:

	%
Pérdida de secado 2 horas/105°C	6
Residuo de calcinación 2 horas/850°C	0.3
Soluble en agua	1.0
Soluble en éter	0.15
Iones calcio	0.025
Iones cloruro	0.020
Iones sulfato	0.033
	ppm.
Zn	2
Metales pesados –iones plomo	10
As	1
Cr	1
Fe	10
Cu	1
Densidad	1.5 g/ cm ³
pH	5-7

2.2. Identidad .-

En una solución amoniacal de óxido de cobre con solución de yodo en dispersión acuosa no se produce coloración azul o violeta. (13)





2.2.2 Aplicaciones en la tecnología farmacéutica

En el mercado nacional se encuentran 5 tipos de celulosa micronizada (Elcema) que difieren entre ellos en el tamaño de partícula:

Elcema P- 50
P-100
F-150
G-250
G-400

Las letras proporcionan información respecto a la celulosa (P= polvo, F= fibroso, G= granulado) mientras que el número indica el tamaño de partículas en micras.

El uso de los Elcemas en tecnología farmacéutica es según la forma farmacéutica que se vaya a procesar, en este caso las tabletas, sus funciones principales son:

- a).-Actúa como un agente ligante
- b).-En los mezclados mejora la fluidez del polvo
- c).-Mejora su friabilidad en tableta y acelera su desintegración(13)

Otras aplicaciones de los diferentes tipos de Elcemas en otras formas farmacéuticas son:

- a.- En cápsulas sirve como material de relleno
- b.- En supositorios retarda la sedimentación de los ingredientes activos.
- c.- En medicamentos en polvo les sirve como diluyente en su formulación (13).



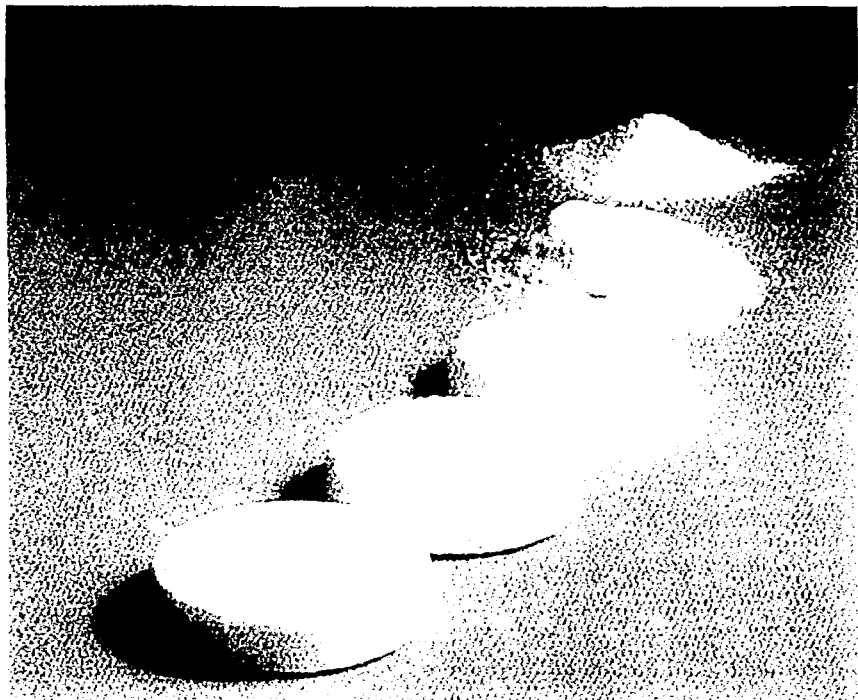


FIG. 3 PROCESO DE MANUFACTURA PARA OBTENER LAS TABLETAS
POR COMPRESIÓN DIRECTA.





FIG. 4 DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS DONDE SE UTILIZO EL ELCEMA





2.2.3 Toxicología

A lo largo de 1972 y 1973 se llevaron a cabo varios experimentos con animales de laboratorio (ratas wistar). Les proporcionaron en su alimento un mezcla de Elcemas tipo P-50, F-150 y G-250 en una porción 1:1, 2.5:8, 5:10 % y no revelaron ningún signo de efectos toxicológicos.

En humanos los efectos tóxicos del Elcema en la actualidad no se conocen, las pocas impurezas químicas existentes son fisiológicamente inocuas.

Se ha comprobado por un dictamen dermatológico que demuestra que el Elcema no produce ninguna irritación en la piel. Ya que se distingue por su elevada capacidad de absorción para producir efectos de sudoración. Se comprobó también que no se degrada enzimáticamente ni se disuelve en el organismo humano. De esta forma no existen las condiciones previas para su reabsorción.(13)

2.2.4 Conservación y empaque

En bolsas de papel crepé con bolsa interior de polietileno.(13)



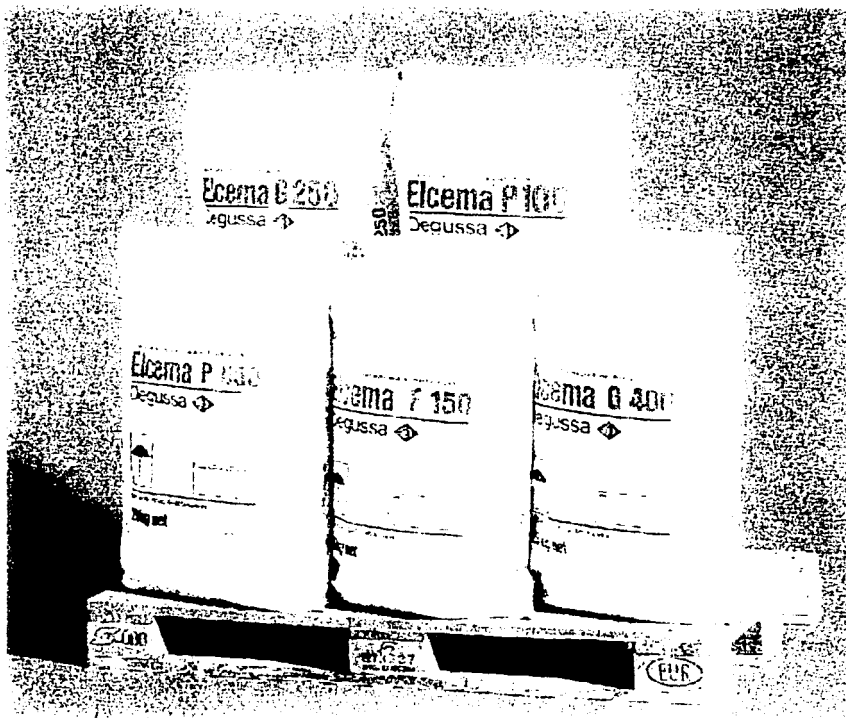


FIG. 5 ENVASES Y PRESENTACIONES DE LOS DIFERENTES TIPO DE ELCEMA





2.2.5 Según artículos publicados a nivel científico que se han hecho sobre la celulosa micronizada (Elcema P-100 y G-250) para reafirmar sus propiedades se encontró lo siguiente:

Investigación de las propiedades de tabletas de Elcema G-250 relativo a los desintegrantes usados.(10)

El Elcema G-250 es una -celulosa de alta concentración es conocida como una sustancia aglutinante ,utilizada como relleno en un proceso de compresión directa.

**El presente estudio ,nos explica los efectos de los desintegrantes :
Ac-di-sol, Primojel, Xilan y polímeros de Dextrina usados en una desintegración en tabletas de Elcema G-250.**

En la parte experimental, se reportó que se mezclaron con la sustancia aglutinante (Elcema G-250) con un 2 % de desintegrante por 10 min. A 90 rpm. Después se adiciona un 3 % de Ca-bo-sil y se continua el mezclado por 5 min. Se lleva a cabo la compresión usando una tableteadora con una fuerza de compresión de 10 Kg.

El tiempo de desintegración se midió a 37+/- 0.5 °C en agua destilada con un aparato modelo Erweka tipo ZT3 y la dureza se determinó con el aparato Erweka tipo TB24.(10)





Los resultados obtenidos sugieren que el Ac-di-sol es el mejor desintegrante para el proceso de compresión directa en tabletas de Elcema G-250. (10)

TABLA 1

Desintegrante	Desintegración Tiempo (Seg.)	Dureza (kg.)
Ac-di-sol	49+/- 1.9	5.7 +/- 0.14
Primojel	52 +/- 1.8	6.4 +/- 0.25
Xilan	86+/- 3.2	7.2+/- 0.23
Polímeros de dextrina	88 +/- 2.2	7.4 +/- 0.23





Los efectos de los lubricantes sobre la fluidez del Elcema F-150 y Elcema G-250.(11)

De acuerdo a la literatura, el Elcema F-150 y el Elcema G-250 son celulosas de alta concentración, utilizadas como sustancias aglutinantes para la preparación de tabletas por el proceso de compresión directa.

La presente investigación nos muestra los efectos que presentan los cuatro lubricantes en la actividad de reducir la fricción en la compresión durante su producción y salida de la tableta.(11)

En la parte experimental se reportó que se utilizarón:

- Elcema G-250 (Degussa)
- Elcema F-150 (Degussa)
- Cutina HR (Henkel)
- Precirol (Gattefosse)
- Sterotex K (productos ciudad capital)
- Lubritab (Mendell)

El método de preparación fue :

El Elcema G-250 fue mezclado por 1,2,5,10 y 30 min. Con 3 % de talco, 5 % almidón con diferentes lubricantes en una concentración de 0.5 % A 60 rpm.





Los resultados mostraron que los lubricantes 1 y 2 influyeron positivamente en las propiedades de flujo del Elcema G-250 en los primeros 5 min. Del tiempo de mezclado posteriormente a mayor tiempo fueron ligeramente deteriorados. En la presencia de precirol y cutina HR los resultados de fluidez fueron malos.(11)

TABLA 1

Propiedades de flujo del Elcema G-250 con diferentes lubricantes.

Lubricante	tiempo					
	0	1	2	5	10	30
Cutina HR	11.16	14.18	14.44	11.94	12.06	14.25
Precirol	11.16	11.20	11.34	13.52	13.05	14.31
Sterotex K	11.16	11.54	9.40	10.39	12.41	13.62
Lubritab	11.16	11.02	10.14	10.11	11.37	12.26

Se utilizó el mismo método con el Elcema F-150.

Los resultados se muestran en la tabla 2 en los cuales se observan que los lubricantes usados tuvieron una influencia significativa sobre las propiedades de fluidez en la compresión directa de la sustancia aglutinante (Elcema F-150). El mejor resultado fue obtenido con precirol y el peor de los resultados fueron con el lubritab. (11)





TABLA 2

Propiedades de flujo del elcema F-150 con diferentes lubricantes.

lubricantes	tiempo					
	0	1	2	5	10	30
Cutina HR	54.65	32.39	20.82	25.54	29.64	22.10
Precirol	54.65	14.22	16.07	20.25	21.90	22.65
Sterotex K	54.65	20.84	33.60	23.10	22.16	29.97
Lubritab	54.65	33.28	26.87	36.69	26.22	31.72





2.3 Aminofilina.

2.3.1 Propiedades físico - químicas de aminofilina. (7,15,20,25)

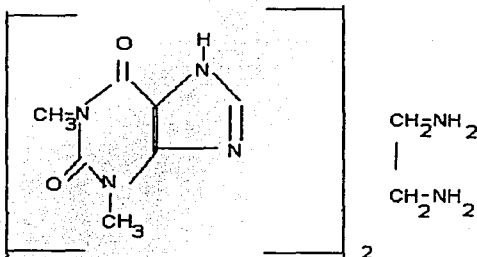
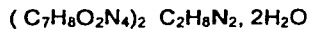
Nombre químico.

3, 7 - dihidro -1, 3 - dimetil - 1H - 2, 6 - diona, 1, 2 etanodiamina (2:1)

Fórmula química y peso molecular.



Fórmula estructural (7,20,25)





Descripción .

La aminofilina es un polvo blanco ó ligeramente amarillento con un ligero olor amoniacal y de sabor amargo. Este producto se absorbe lentamente con el aire, insolubilizándose parcialmente las primeras soluciones acuosas se enturbian con el tiempo, por esta razón se pierde gradualmente etilendiamina y absorbe CO₂ con liberación de teofilina. (7,20,25)

Pureza.

La aminofilina contiene no más de dos moléculas de agua de hidratación. Contiene no menos del 98% y no más del 100% de C₁₆H₂₄N₁₀O₄ calculada en la base anhidra. (7)

Teofilina 85-87%

Etilendiamina 12-15%

Solubilidad.

Es soluble en agua (1g/5ml.), pero debido a la hidrólisis en pocos minutos comienzan a separarse los cristales de teofilina menos aminada. En etanol es poco soluble y en éter es prácticamente insoluble. (7)





Incompatibilidades y Compatibilidades.

La aminofilina es incompatible con ácidos, con lactosa y otros azúcares; si se deja en reposo se desarrolla un color marrón, en presencia de soluciones de cobre las soluciones desarrollan un color azul y con algunas vitaminas. Es compatible con fluidos de dextrosa, en soluciones salinas, en lactato y cloruro de sodio. (7,15)

2,3.2...- Métodos de análisis.

Reacciones de coloración.

La etilendiamina presente en la aminofilina forma un precipitado amarillo con 2,4- dinitroclorobenceno. Las aminas aromáticas y alifáticas interfieren en la prueba.

La aminofilina con cloruro férrico da un color naranja y con reactivo de Ehrlich da un color amarillo.





Espectroscópicos.

Ultravioleta (UV).

La absorción máxima se presenta a 243-245 nm. ($E_{1\text{cm}} 1\%=170$) y a 273-275 nm. ($E_{1\text{cm}} 1\%=500$) en solución amortiguadora de boratos a pH= 9.5 (Fig. a).

Fig. a (gráficas de espectros)

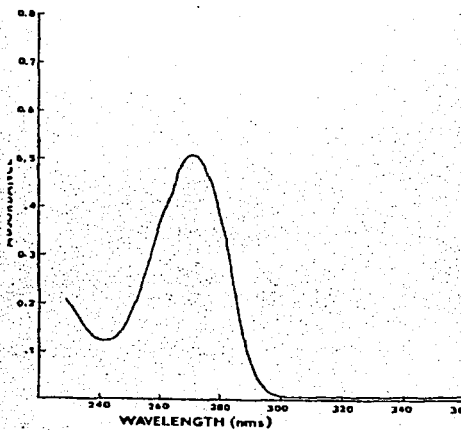


Fig. a UV Spectrum of Aminophylline





Infrarrojo (IR).

El espectro infrarrojo de aminofilina en aceite mineral obtenido en un espectrofotómetro Beckman 4250, es semejante al infrarrojo de la teofilina en donde la región 3.0 a 4.0 μM muestra los picos para $-\text{NH}$ en etilendiamina y $-\text{NH}$ en teofilina. (Fig.b) (7,15.20).

Fig. b (gráficas de espectros)

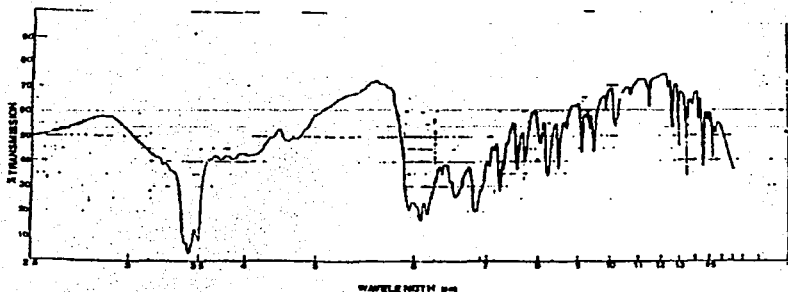


Fig. b. IR Spectrum of Aminophylline





2.3.3.- Usos.

Relaja la musculatura lisa de los bronquiolos, ensanchándose así su luz, principalmente en el asma bronquial ya que es una enfermedad de las vías respiratorias que se caracterizan por un estrechamiento de las mismas. Su manifestación clínica se caracteriza por episodios severos de disnea , tos y broncoespasmos con silbido.(5)

Generalmente estos ataques son de corta duración que tardan desde algunos minutos hasta horas, después el paciente se va recuperando poco a poco desde el punto de vista clínico. En algunos casos estos episodios producen cierto grado de obstrucción importante que persiste por días ó por semanas a esto se le llama STATUS ASTHMATICUS.

Es un estimulante respiratorio que actúa sobre el centro bulbar, tal es el caso como el trastorno respiratorio de la índole de CHEYENE-STOKES, en los casos de insuficiencia cardiaca pero desaparece casi inmediatamente después de la inyección intravenosa de este estimulante. Y a nivel de bronquios cuando están contraídos por shock anafiláctico.(5,6)

Se ha comprobado en animales que el compuesto teofilina que forma a la aminofilina es el que produce el efecto ya que el otro componente llamado etilendiamina carece de acción y como conclusión actúa como relajante del músculo liso; los compuestos xantínicos son inhibidores competitivos de la fosfodiesterasa, enzima que cataliza la conversión del AMP-cíclico en algunos tejidos inhiben la liberación de histamina de las células, tiene efectos diuréticos y dilata la circulación venosa.

La literatura farmacológica en general no hace distinción entre teofilina y aminofilina..(5)





2.3.4.-Aspectos Farmacológicos.

Absorción

Los compuestos xantínicos se absorben por vía rectal, oral y parenteral; la rapidez de absorción depende del tipo de xantina que se emplee y de la vía de administración.

La vía oral es la más cómoda , pero mucha veces su absorción puede ser errática en el tracto gastrointestinal, probablemente debido a su baja solubilidad en agua., por lo que se han sintetizado compuestos más solubles y menos irritantes como es la aminofilina. Esta amina aumenta veinte veces la cantidad de teofilina en solución. (5,6)

Con una dosis oral de 300 mg. Cada seis horas se obtienen concentraciones máximas de teofilina en suero de 6-23 mcg/ml., después de 1.5-2 días las concentraciones en plasma con una dosis única de 450 mg. Se obtienen aproximadamente 7 mcg/ml . en un tiempo entre una a dos horas . Después con una sola dosis rectal de 300 mg. de aminofilina las concentraciones máximas en el plasma son de aproximadamente 5 mcg/ml . obtenidas entre 1 y 4 horas después de su administración .

Su vida media es alrededor de 74 horas en adultos, 4 horas en niños y adultos fumadores, 4 horas en los recién nacidos y adultos cirróticos y 30 horas en niños prematuros.(14)

Distribución.-

Una vez absorbida la aminofilina pasa a la sangre donde se encuentra combinada con las proteínas plasmáticas en un 60% . Es importante la determinación de los niveles de la aminofilina:

a)- porque existe una relación directa de los mismos con la acción broncodilatadora evidenciada por el aumento de la capacidad vital y del volumen respiratorio forzado en segundos en pacientes asmáticos (5,6,7)





b).- Existe una extensa variabilidad de los niveles plasmáticos , con dosis iguales en distintos individuos y aún en el mismo sujeto que hace conveniente la determinación de dichos niveles en los pacientes como guía de tratamiento, en este sentido se aceptan: (6,14)

- 1.- Que el nivel terapéutico es de 10-20 mg./ ml. Con lo que se obtienen efectos beneficiosos.
- 2.- Con mayores dosis los niveles son tóxicos de 20-30 mg./ ml. Se produce toxicidad leve ,náuseas, diarrea y cefalea.
- 3.- Con dosificación de 30-40 mg./ ml. Se presenta toxicidad seria, vómitos y taquicardia.
- 4.- Con dosis de 40-50 mg./ ml. La toxicidad que se presenta es grave, arritmias cardíacas y convulsiones que pueden ser mortales.

Los volúmenes de distribución son alrededor de 0.5 l/ kg. De aquí es donde se distribuye y pasa por todos los órganos. Llega así al líquido cefalorraquídeo, saliva y en concentraciones menores en el plasma , en este caso pasa a la fracción libre no combinada con las proteínas plasmáticas. (5,6,7)

Biotransformación y Excreción.-

La aminofilina se metaboliza sobre el hígado (microsomas hepáticos) la biotransformación se lleva a cabo por una dimetilación y oxidación parcial para transformarse en monometilxantina y ácidos mono y dimetilúricos; no se produce dimetilación total de manera que no se forma ácido úrico, esta biotransformación afecta un 90 % de los medicamentos, esta acelerada en niños y en adultos fumadores, en éste último sucede por inducción enzimática producida por los microsomas hepáticos de los hidrocarburos policíclicos del humo del tabaco. (5,6)





En cambio la biotransformación es lenta en pacientes con cirrosis hepática y en los recién nacidos por la insuficiencia de la síntesis enzimática. El otro 10% se excreta principalmente por la orina. (5,7)

2.3.5.- Reacciones alérgicas.

La aminofilina es normalmente bien tolerada, en la acción broncodilatadora, ha presentado reacciones adversas como trastornos cardiovasculares por la aplicación intravenosa de ésta, una complicación abarca desde mareos, náuseas, sudores, convulsiones y casos de muerte súbita en pacientes con grave daño al miocardio, por lo que el médico debe de supervisar cuidadosamente al paciente durante la administración de este fármaco.(5,7, 14)

En 1982 KRATZ determino que las reacciones alérgicas que se han presentado con el uso de la aminofilina (etilendiamina-teofilina) son inducidas por la etilendiamina, según se sabe es una sustancia sensibilizante que provoca reacciones alérgicas severas, tales como el angiedema (acumulación excesiva del líquido sero albuminoso en los vasos).También se ha determinado que éste componente es responsable del agravamiento experimentado en el asma bronquial. (5,7,)





2.3.6 Dosificación

Alivio sintomático de broncoespasmo

Pacientes que en el momento no están recibiendo aminofilina y que requieren alivio rápido de los síntomas.

Dosis de carga es de 6 mg/kg. (equivalente a 4.7 mg. De teofilina anhidra)

Adultos (no fumadores)—0.7 mg./kg./hora por 12 horas.

Adultos (fumadores) ----1 mg./kg./hora por 12 horas

Pacientes mayores y adultos---0.6 mg./kg./hora por 12 horas

Adultos con hepatopatía----0.5 mg./kg./hora por 12 horas

Niños de 9 a 16 años -----1 mg./kg./hora por 12 horas

Niños de 6 meses a 9 años--- 1.2 mg./kg./hora por 12 horas (14)

Asma bronquial crónica

Adultos ---600 a 1600 mg./ PO diarios divididos 3 o 4/ día

Niños -----12 mg./kg. PO diarios divididos 3 o 4 / día

2.3.7 Formas de dosificación

Tabletas : 100 , 200 mg. (liberación controlada) : 225 mg.

Líquido oral : 105 mg./5 ml.

Inyección : 250 mg./ 10ml., 500 mg./ 20 ml. , 500 mg./ 2 ml.

100 mg. / 100 ml. De cloruro de sodio al 0.45 %

200 mg./ 100 ml. De cloruro de sodio al 0.45 %

Solución rectal : 300 mg. / 5 ml.

Supositorios rectales : 250 , 500 mg. (14)





CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL





Equipo :

- Balanza analítica mettler H54 AR.
- Horno
- Aparato de Karl-Fischer

Reactivos :

- Agua
- Etanol
- Eter
- Sol. de ácido clorhídrico 3 N
- Sol. Cloruro de bencensufonilo
- S.R. de hidróxido de sodio
- S.R. de amonio
- Sol. de nitrato de plata 0.1 N
- S.R. de sulfato de amonio férrico
- Sol. de sulfuro de amonio 0.1 N
- S.I. anaranjado de metilo
- Sol. de ácido clorhídrico 0.1 N.





3.1 Pruebas de control de calidad de la aminofilina

Se llevaron a cabo las determinación de los controles físicos y químicos, como lo marca la Farmacopea Nacional 2000 y la U.S.P. XXIV. de la aminofilina (principio activo).Donada por laboratorio Zafiro, S.A. de C.V. de Guadalajara,Jal.

Se enlistan los controles que se llevaron a cabo para determinar que están dentro de las especificaciones adecuadas o correctas.

3.1.1 Descripción

En un vidrio de reloj, con la ayuda de una espátula, se coloca 1 g. de muestra , se le determina el color y olor.





3.1.2 Solubilidad

Se llevaron a cabo tres pruebas:

- a).- En un vaso de precipitado se colocan 1 g. de aminofilina en 25 ml. de agua, se mezclan y se determina su solubilidad.
- b).- Se pesan 0.5 g. de aminofilina, se colocan en un vaso de precipitado y se agregan 10 ml. de etanol, se mezclan y se observa.
- c).- En otro vaso de precipitado se colocan 0.5 g. de aminofilina, se adicionan 10 ml. de éter, se agita y se determina su solubilidad.

3.1.3 Identidad

Se disuelven 500 mg. de aminofilina en 20 ml. de agua, después se agrega un ml. de sol. de HCL 3N. Se agita constantemente, se filtra (guardar el filtrado). El precipitado se lava con agua y se seca durante un hora a 105 °C. El precipitado se coloca en un porta-objeto del aparato de Karl-Fischer y se determina su p.f. el intervalo de la teofilina es entre 270-274 °C.

Del filtrado obtenido en el ensayo anterior, se le agregan 0.5 ml. de cloruro de bencen-sulfonilo y 5 ml. de S.R. de hidróxido de sodio





se agita mecánicamente durante 10 min se agregan 5 ml. de HCl. se deja enfriar el precipitado obtenido se seca en el horno a 104 °C. durante una hora, el precipitado se coloca en un portaobjetos del aparato de Karl-Fischer y se determina su punto de fusión . el intervalo de la etilendiamina es entre 164-168 °C.

3.1.4 Valoración

Teofilina – Etilendiamina

En un matraz E.M. de 250 ml. de depositan 250 g. de aminofilina, más 50 ml. de agua y 8 ml. de S.R. de amoniaco, se calienta suavemente en baño maria hasta que se solubiliza el contenido, se adicionan 20 ml. de 0.1 N de nitrato de plata, se mezcla, se calienta a ebullición durante 15 min. Se enfría entre 5 y 10 °C durante 20 min. Se filtra en un crisol filtrante bajo presión reducida. El filtrado y los lavados reunidos se acidifican con 3 ml. de ácido nítrico, se enfría, se agregan 2 ml. de S.R. de sulfato de amonio férrico y el exceso de nitrato de plata se titula con sol. 0.1 N de sulfocianuro de amonio. Cada ml. de sol. 0.1 N de nitrato de plata es de 18.02 mg. de teofilina, el rango de límite es entre 84-87.4 %.

Etilendiamina

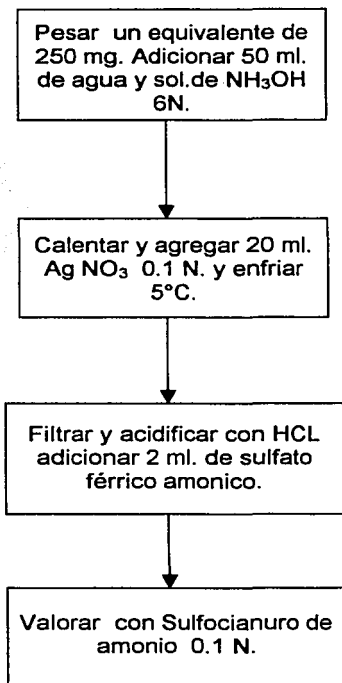
Se disuelven 500 mg. de aminofilina en 30 ml. de agua, se agrega S.I. de anaranjado de metilo y se titula con sol. de HCL. 0.1N. Cada ml. equivale a 3.005 de etilendiamina, tiene un rango de limite entre 13-14 %.





3.2.-Valoración del estandar de teofilina (materia prima)

Diagrama No. 1





Aparatos

- Balanza analítica
- Reloj checador
- Centrifuga
- Potenciómetro
- Desecador
- Horno
- Baño María

Reactivos

- Agua
- Acetona
- Eter
- Hidróxido de sodio
- T. S. de yodo.





3.3.- Celulosa Micronizada (Elcema)

Determinación de controles físicos y químicos como lo marca la Farmacopea NF XIV de la celulosa micronizada (Elcema P-100 y G-250) para compresión directa.

Tabla 1

Descripción	F.N. XIV
Solubilidad	F.N. XIV
Identificación	F.N. XIV.
Sustancia solubles al agua	F.N. XIV
pH	F.N. XIV
Almidón	F.N. XIV

3.3.1 Descripción

Se colocan 0.5 g. de celulosa en polvo (nombre comercial elcema) se observa si es polvo fino ó fibroso y su color .





3.3.2 Solubilidad

Se colocan 0.5 g. de celulosa en polvo en cuatro vasos a los cuales se añaden los reactivos como Agua, Acido dil. ,Alcohol dil. Hidróxido de sodio , se agitan durante 10-15 min.

3.3.3.- Identificación

Se colocan 30 g. de celulosa polvo (elcema) en 270 ml. de agua, se centrifuga a una velocidad de 12000 rpm. durante 5 min. si se obtiene una suspensión de flujo libre se transfiere a una probeta graduada de 100ml. se deja reposar durante una hora, observar.

3.3.4.- pH

En un vaso de precipitado se colocan 10 g. de celulosa en polvo (elcema) se adicionan 90 ml. de agua, se deja reposar durante una hora mezclando ocasionalmente. Se procede a leer en el potenciómetro.





3.3.5.- Sustancias solubles en agua

En un vaso de precipitado con un peso conocido, se coloca 1 g de celulosa previamente seca, se adicionan 90 ml. de agua hervida y fría dejar reposar durante 10 min. ocasionalmente se mezcla, se filtra y se apartan los primeros 10 ml. del filtrado y se pasan nuevamente por otro filtro y así obtener una solución más limpia, se evapora hasta obtener una solución filtrada, secar a 105 °C durante una hora, enfriar en el desecador y pesar.

3.3.6.- Almidón

En 20 ml. de solución obtenida en la prueba de identificación ,se agregan unas gotas de TS. de yodo, observar.





3.4.- Desarrollo farmacéutico de tabletas de aminofilina (200 mg.) utilizando celulosa micronizada (elcema) por compresión directa.

Se prepararon tabletas conteniendo 200 mg. de aminofilina con un Peso total de la tableta de 350 mg.

Se llevaron a cabo 5 preformulaciones , cada una con la preparación de 200 tabletas, usando una tableteadora monopunzonica (Montaño FJS) con un punzón plano de 12 mm para verificar en pequeñas cantidades las fórmulas propuestas.

En el mercado nacional se encuentran tabletas de Aminofilina de 100 y 200 mg. las cuales se procesan por el método de granulación vía húmeda, en este estudio se propuso el proceso por compresión directa, utilizando las concentraciones de 200 mg. de Aminofilina y diferentes concentraciones de los excipientes considerando al Elcema entre 15-35 % como diluyente de relleno para las características de flujo del polvo. Se trabajo con 2 tipos de Elcemas P-100 (polvo) y G-250 (granulado).

El Almidón de maíz de 5-15% (teóricamente se considera hasta un 20 %) se utilizó como desintegrante

Aerosil 200 de 1-3 % nos ayuda a mantener secos y fluidos los polvos para la compactación de las tabletas.

Estearato de magnesio de 1-3 % se utilizó como lubricante





3.4.1

Tabla 2

FORMULA PROPUESTA No. 1

	(mg.)	(%)
Aminofilina	200	57.14
Elcema p-100	120	34.29
Almidón de maíz	20	5.71
Aerosil 200	4	1.14
Estearato de magnesio	6	1.71

Nota : Se utilizó el Elcema P-100 en polvo como diluyente con diferentes proporciones de lubricante y desintegrante para éste estudio.

3.4.2

Tabla 3

FORMULA PROPUESTA No. 2

	(mg.)	(%)
Aminofilina	200	57.14
Elcema G-250	100	28.57
Almidón de maíz	40	11.43
Aerosil 200	6	1.71
Estearato de magnesio	4	1.14

Nota: Se uso el diluyente Elcema G-250 en presentación de gránulo con variación del aumento del desintegrante a comparación del lubricante que disminuyó en su porcentaje.





3.4.3

Tabla 4

FORMULA PROPUESTA No. 3

	(mg.)	(%)
Aminofilina	200	57.14
Elcema G-250	100	28.57
Almidón de maíz	42	12.00
Aerosil 200	8	2.28

NOTA: En esta preformulación no se agrego el lubricante pero si hay variación en los otros excipientes, diluyentes y desintegrantes





3.4.4

TABLA 6

FORMULA PROPUESTA No. 4

	(mg.)	(%)
Aminofilina	200	57.14
Elcema G-250	90	25.71
Almidón de maíz	50	14.29
Aerosil 200	5	1.43
Estearato de magnesio	5	1.43

Nota : Las proporciones del lubricante y fluidificante fueron las mismas ,pero hubo variación de los diluentes, en este caso el almidón de maíz que también actúa como desintegrante en la formulación.





3.4.5

Tabla 6

FORMULA PROPUESTA No. 5

	(mg.)	(%)
Aminofilina	200	57.14
Elcema G- 250	50	14.29
Elcema P- 100	50	14.29
Almidón de maíz	40	11.43
Aerosil 200	5	1.43
Estearato de magnesio	5	1.43

Nota: Aquí se utilizaron los dos Elcemas tanto en polvo como granular y todos los componentes de la formulación se utilizaron en las mismas proporciones.

La fórmula propuesta No. 5 fue la que comprimió sin ningún problema y se decidió que se prepararan 3 lotes en diferentes días y con diferentes máquinas tableteadoras de 1000 y 2000 tabletas usando una tableteadora rotativa (Manesty BB3 B) con 18 punzones planos de 11 mm. Fig.2





3.5.-Selección de los lotes de las tabletas de la preformulación y del producto innovador

TABLA No. 7
Lotes clasificados para utilizarlos en el estudio

LOTES PREFORMULACION	140491	150491	160491
TABLETEADORA	Rotativa (16 punzones)	Rotativa (18 punzones)	Rotativa (18 punzones)
LUGAR PARA SU DESARROLLO	Laboratorio Marcel Guadalajara, Jal.	Laboratorio Diba Guadalajara, Jal.	Laboratorio Marilyn Guadalajara, Jal.
No. DE TABLETAS FABRICADAS.	1000 tabletas de 350 mg.	2000 tabletas de 350 mg.	1000 tabletas de 350 mg.
LOTE INNOVADOR	120291		
TABLETEADORA	Rotativa (16 punzones)		
LUGAR PARA SU DESARROLLO	Laboratorio Beechan de México D.F.		
Nº DE TABLETAS PARA SU ESTUDIO	300 Tabletás de 350 mg.		

Así se llevo a cabo una evaluación final y posteriormente se determinaron las pruebas de control farmacéutico y biofarmacéutico de acuerdo a la Farmacopea U.S.P. XXIV, donde se demuestra que cumplen con estas especificaciones y están dentro de los rangos permitidos.

Observaciones :

Es muy importante que sean aceptadas las preformulaciones, por lo tanto se utilizaron los siguientes criterios farmacéuticos:

Durante su elaboración no se presentó ningún problema de compactación del polvo, su dureza se encontró entre 5-8 Kg. Su peso promedio se obtuvo una variación de +/-10% sobre su peso real, su tamaño y forma fueron las adecuadas, presenta una elegancia farmacéutica por lo tanto es fácil de ser digerida y presenta resistencia al manejo.





3.6 Control de calidad de la preformulación desarrollada.

Se tomaron 20 tabletas de cada un de los tres lotes 140491,150491 y 160491 de la preformulación desarrollada,obtenida por compresión directa, a las cuales se les determinó las pruebas de control que nos marca la U.S.P. XXIV.

TABLA No. 8

Pruebas de control	Limites de los controles
Identificación	Positiva
Peso promedio	350-360 mg.
Dureza	no menor de 4 kg.
Friabilidad	no mayor al 1 %
Tiempo de desintegración	no mayor a 30 min.
Valoración	en un intervalo no menos de un 93 % y no mas de un 107 %

3.6.1.- Identificación

La identificación del principio activo se llevó a cabo por medio de los diferentes puntos de fusión obtenidos de los que marca la U.S.P. XXIV





3.6.2 Dureza

Con la ayuda de un durómetro Schleuninger modelo 2 E 1106, se obtuvo el Promedio de las determinaciones de dureza en 10 tabletas.

3.6.3 Friabilidad

Con un friabilizador Elecsa modelo FE 30 A, se tomaron 10 tabletas con un peso inicial conocido, se colocan en el friabilizador durante 3 min. A 32 rpm.

Posteriormente se eliminan los polvos de las tabletas y se vuelven a pesar.

3.6.4 Peso promedio

Se pesaron 20 tabletas individuales de las cuales se les determinó el peso Promedio.





3.6.5 Tiempo de desintegración

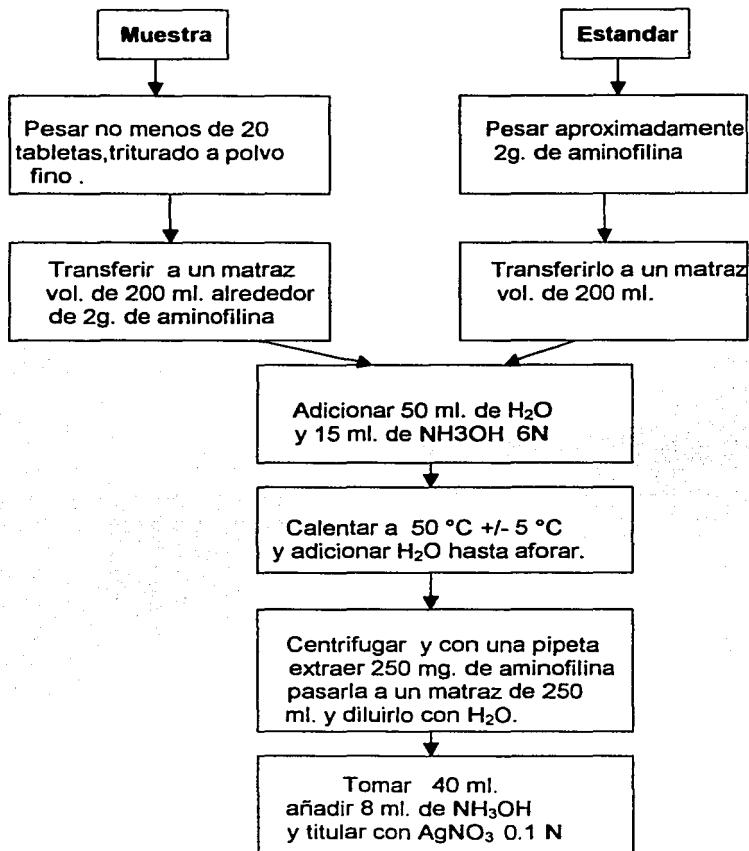
Con la utilización de un desintegrador Elecsa modelo DSE 30 se depositó en cada cilindro una tableta ,se enciende el aparato usando agua a 37°C. A una frecuencia de 32 ciclos por minuto pasado 30 min . se eleva la canastilla y se observan las tabletas.





3.6.6 Valoración del principio activo (Teofilina – Etilendiamina)

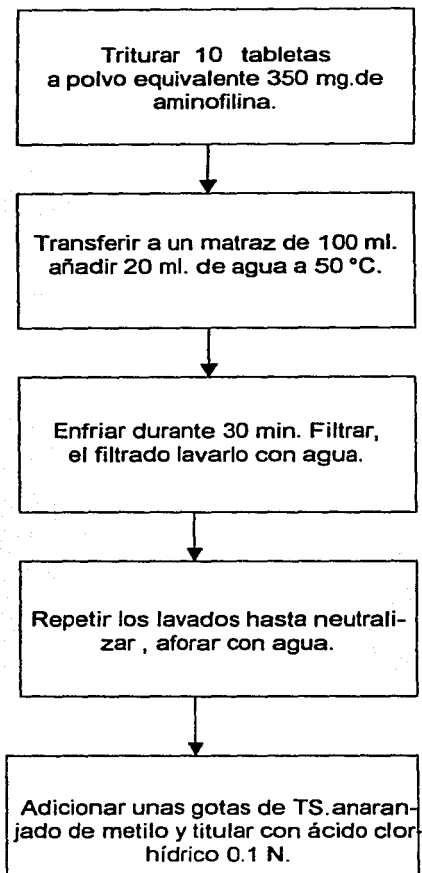
diagrama II





(Etilendiamina)

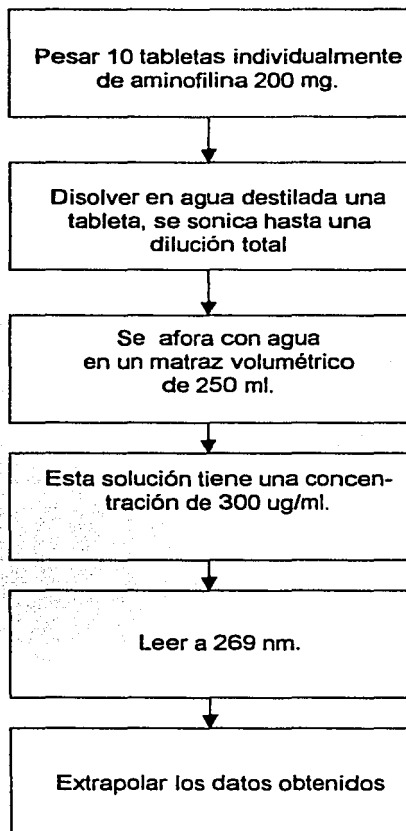
Diagrama III





3.6.7 Uniformidad de contenido.

Diagrama IV





3.7 Pruebas de disolución

Validación del método analítico de la linealidad y repetibilidad en las tabletas de la preformulación y tabletas comerciales. Se llevó a cabo una validación del método analítico para la cuantificación de aminofilina en el medio de disolución que marca la U.S.P. XXIV.

Medio de disolución .- Agua.

3.7.1 Linealidad y repetibilidad

La linealidad se determinó por la realización de curvas patrón de Teofilina con las siguientes concentraciones de 50,100,200 y 300 ug/ml. Se pesaron y se transfirieron a cuatro matraces vol. Y se llevó al aforo. Se determinaron sus lecturas a una longitud de onda de 269 nm. En un espectrofotómetro. Utilizando como blanco agua y se calculó la pendiente, la ordenada y el coeficiente de correlación.

Se prepararon 3 curvas patrón en diferentes tiempos y laboratorios, se determinó su promedio y en un intervalo de concentraciones de 50-300 ug./ ml. Se cuantificaron por medio de un espectrofotómetro a las longitudes de onda a 269 nm. Se determinó su promedio y se graficó.

3.7.2 Perfiles de disolución

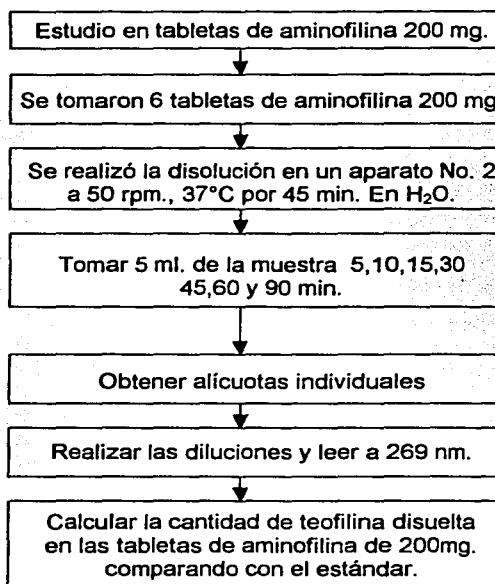
Se realizaron los estudios de los perfiles de disolución a las tabletas de las preformulaciones desarrolladas(vía seca) comparado con las tabletas del producto innovador.(vía húmeda). Se llevaron a cabo bajo las condiciones marcadas por la U.S.P. XXIV





Perfiles de disolución , estudios realizados tanto a la preformulación desarrollada como al producto innovador.

Diagrama V





3.7.3 Cinéticas de disolución

Se determinaron las cinéticas de disolución del lote en estudio, aplicando 2 ecuaciones cinéticas (orden cero y primer orden) para establecer que modelo se ajustaban los resultados, se graficaron los valores de % remanente por disolver de acuerdo a lo indicado para cada modelo de disolución .

Se determinó el coeficiente de correlación (r), eje de intercepción (i), pendiente (m) y tiempo de vida media ($t_{1/2}$).

3.7.4 Factor de similitud (f_2).

Con el fin de establecer la semejanza entre los lotes desarrollados en comparación con el producto innovador se calculó el factor de similitud (f_2)





3.8 Control fisico-químico y perfiles de disolución del producto innovador

Se llevaron a cabo todos los controles físico-químicos y perfiles de disolución a la tableta del mercado (producto innovador), Donado por el laboratorio Beechan de México ,S.A. de C.V. , ésta tableta fue manufacturada por vía húmeda de acuerdo con el reporte de dicho laboratorio.

3.8.1 Control fisico-químico del producto innovador.

Utilizando los mismos procedimientos, aparatos y soluciones reactivas que se usaron en las determinaciones de la preformulación desarrollada, como lo marca la Farmacopea U.S.P. XXIV Se les determinó la identidad, peso promedio, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, Valoración y uniformidad de contenido.





3.8.2 Perfiles de disolución del producto innovador

Se llevarón a cabo los perfiles y cinéticas de disolución del producto innovador, donde se le determina el porcentaje disuelto y su promedio.

Se evaluó las cinéticas del proceso (orden cero y primer orden), determinándole el coeficiente de correlación (r), eje de intercepción (i) y la pendiente (m).





CAPITULO IV

RESULTADOS





4.1- Los resultados de las pruebas de control realizados a la aminofilina (principio activo) otorgadas por los laboratorios Zafiro, s.a. de c.v. de Guadalajara Jal.

Se presenta a continuación :

4.1.1 Descripción	polvo blanco o ligeramente amarillento
4.1.2 Solubilidad	Agua 1-25 soluble Eter insoluble Alcohol insoluble
4.1.3 Identidad	Positiva
4.1.4 Valoración	Teofilina 85.09 % Etilendiamina 13.3 %

4.2.- El resultado de la valoración del estándar teofilina otorgada por el laboratorio Schering de México, S.A. de C.V. México D.F. es el siguiente :

Sustancia de referencia	Valoración
Teofilina	100.10 %

4.3 Resultados de las pruebas de control para la celulosa micronizada (elcema P-100 y G-250). Otorgada por Degussa México, S.A. de C.V. México, D.F. Se presentan en la tabla 3.

Tabla 3		
Controles	Celulosa micronizada Elcema P-100	Celulosa micronizada Elcema G-250
4.3.1 Descripción	Polvo blanco	Polvo granular blanco
4.3.2 Solubilidad	Insoluble	Insoluble
4.3.3 pH	4	4
4.3.4 Almidón	Positiva	Positiva
4.3.5 Sustancia soluble al agua	0.08 %	0.08 %





4.4 Resultados de las formulas propuestas en el desarrollo de la tableta por compresión directa de aminofilina.

4.4.1 Fórmula propuesta N° 1

En esta preformulación no hubo compresión debido a que la mayoría de los excipientes junto con el principio activo son polvos muy finos y no se pudo comprimir.

4.4.2 Fórmula propuesta N° 2

Se comprimieron todas las tabletas de la preformulación, pero los resultados no fueron los aceptables debido a que algunas salían completas y otras no. Mostraban problemas de laminación por lo que presentaba poca dureza.

4.4.3 Fórmula propuesta N° 3

En esta compresión los resultados obtenidos no fueron aceptables ya que se presentaron problemas de adherencia en los punzones y en la matriz de la máquina tableteadora.





4.4.4.-Fórmula propuesta N° 4

La compresión se llevó a cabo sin ningún problema inclusive las tabletas físicamente presentaban un buen aspecto, pero al determinar sus controles de dureza desintegración y friabilidad no cumplieron con las especificaciones que marca la farmacopea Americana U.S.P. XXIV.

4.4.5.-Fórmula propuesta N° 5

Las tabletas obtenidas en esta preformulación se eligieron como las mejores, por su aspecto físico, las cuales se les realizó sus respectivos controles para verificar que sí cumplieron con lo especificado:





4.6 Pruebas de control de calidad realizadas a las tabletas de aminofilina (200 mg.) preformulación y la del producto innovador, para realizar las siguientes pruebas se tomaron al azar 20 tabletas de cada lote.

4.5.1 Identidad

tabla 2

TEOFILINA	272 ° C.
-----------	----------

4.5.2.- Resultados de identidad, peso promedio, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y valoración (Preformulación)

Tabla 3

Lote	Peso promedio (g.)	Dureza (kg)	Friabilidad (%)	Desintegración (min.)
140491	351.06	7.2	0.61	11.7
150491	346.90	6.9	0.56	8.9
160491	356.55	7.6	0.75	13.5

4.5.3.- Resultados de identidad, peso promedio, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y valoración (Innovador)

Tabla 4

Lote	Peso promedio (g.)	Dureza (kg/cm ²)	Friabilidad (%)	Desintegración (min.)
120291				
Innovador	358.20	7.9	0.78	13.8

4.5.4 Valoración de la preformulación desarrollada.

tabla 5

Principio activo	% activo
Teofilina	89.91
Etilendiamina	13.99

Valoración del producto innovador

tabla 6

Principio activo	% activo
Teofilina	89.99
Etilendiamina	13.72





4.5.5 Uniformidad de contenido.

En la tabla 7 muestra los resultados obtenidos de uniformidad de contenido de la preformulación desarrollada.

Tabla 7

% de aminofilina por unidad de dosificación			
Lote	140491	150491	160491
Media	87.39	92.32	89.46
C.V. %	2.32	2.28	1.97

Resultados obtenidos de uniformidad de contenido (producto innovador)

Tabla 8

% de aminofilina por unidad de dosificación	
Lote innovador	120291
Media	100.33
C.V. %	2.13





4.6 .-Pruebas de disolución de la preformulación

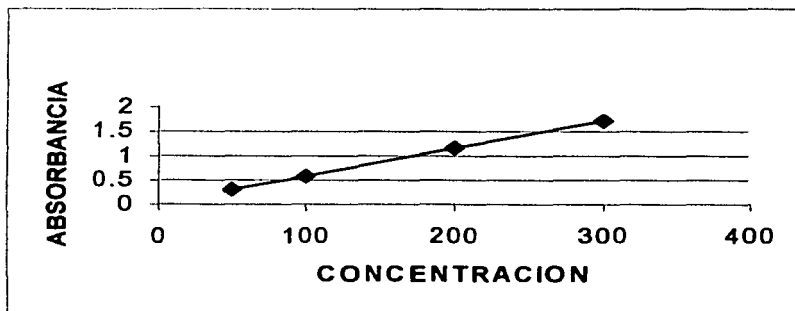
Los resultados obtenidos de esta prueba se presentan en la siguiente tabla, en donde nos indican la linealidad y repetibilidad del método en intervalos de 50 a 300 ug/ml. A un tiempo de cada dos horas repetir tres veces, de Aminofilina 200 mg. En solución amortiguadora agua. Presentando una curva patrón promedio.

Tabla 9

Concentración (ug/ml)	Absorbancia			Promedio	Desv. Estándar	C.V. %
	X 2 horas	2 horas	2 horas			
50	0.3100	0.2960	0.3140	0.3066	0.0094	3.06
100	0.5750	0.5790	0.5810	0.5783	0.0030	0.5187
200	1.1530	1.1670	1.1730	1.1643	0.0102	0.8760
300	1.7030	1.7210	1.7190	1.7143	0.0098	0.5716
Correlación	0.99953					
Pendiente	0.00951					
Intercepción	0.0557					

PROMEDIO DE LAS 6 HORAS.

Gráfica 1



Gráfica 1 muestra la linealidad del sistema para cuantificación de aminofilina 200 mg. Solución amortiguadora agua como medio de disolución.





4.7 Perfiles de disolución de la preformulación .

4.7.1 En la tabla 10 y 11 del lote No. 150491 se muestran los datos obtenidos. En cada lectura y tiempo determinado de muestreo del lote estudiado. Los perfiles se observan gráficamente en las gráficas 2,3

4.7.2 Con los perfiles obtenidos de la disolución, se determinan las Cinéticas de disolución , se muestran en las tablas 12,13,14.15 y gráficas 4 y 5. Bajo las ondiciones marcadas por la U.S.P. XXIV.

4.7.3 En las tablas 16,17 se determinó el factor de similitud (f_2) para comprobar la semejanza entre los lotes estudiados de la preformulación desarrollada 150491 y el producto innovador 120291.



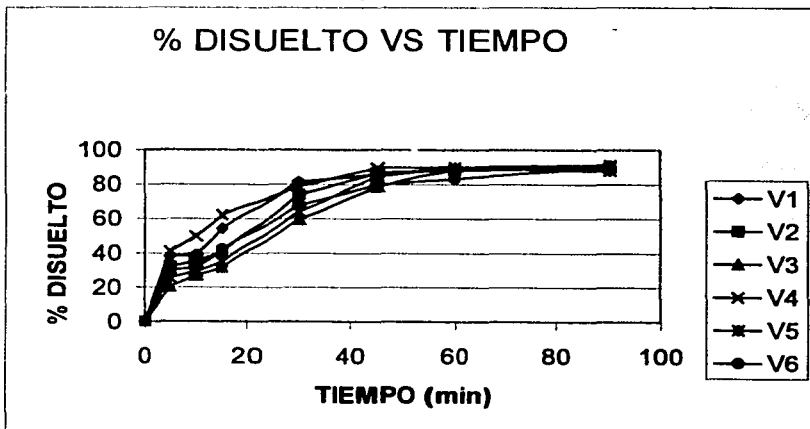


4.7.1 Determinación del % disuelto vs tiempo de la preformulación desarrollada de Aminofilina 200 mg. lote 150491 indicado en :

tabla 10

TIEMPO	V1	V2	V3	V4	V5	V6	PROMEDIO	D.S.	C.V. %
5	37.90	31.90	20.20	40.76	25.60	30.01	31.06	7.61	24.52
10	38.90	35.20	26.95	49.70	29.20	31.42	35.23	8.27	23.48
15	54.30	40.75	31.78	62.21	34.92	42.11	44.35	11.68	26.35
30	81.40	73.94	59.65	78.92	64.13	67.92	70.99	8.54	12.03
45	85.90	86.78	78.73	89.60	84.78	79.78	84.26	4.20	4.99
60	89.13	88.40	89.22	89.93	89.65	83.20	88.26	2.53	2.86
90	88.95	89.75	90.35	91.12	87.92	90.30	89.73	1.14	1.27

gráfica 2



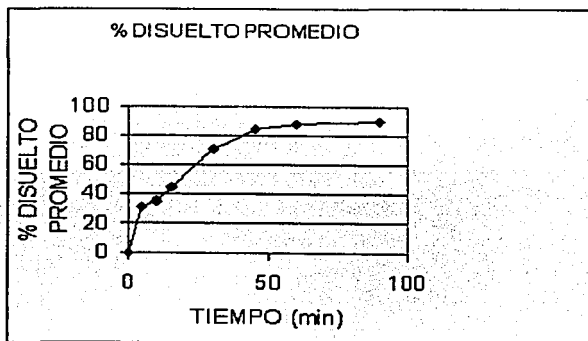


Presentación del % promedio disuelto del lote 150491 de la preformulación

Tabla 11

TIEMPO	PROMEDIO
0	0
5	31.06
10	35.23
15	44.35
30	70.99
45	84.26
60	88.26
90	89.73

gráfica 3





4.7.2.- Cinéticas de disolución

tabla 12

TIEMPO	% DISUELTO		ln
0	0.00	100.00	4.60517019
5	31.06	68.94	4.23321239
10	35.23	64.77	4.17086826
15	44.35	55.66	4.01917192
30	70.99	29.01	3.36752569
45	84.26	15.74	2.75609935
60	88.26	11.75	2.46342762
90	89.73	10.27	2.32906473

Tabla 13

COEF.DE CORRELAC.(r)	-0.98707945
INTERCEPCION.EJE (I)	114.438084
PENDIENTE (m)	-24.3364032
T ½	-0.02847586

Tabla 14

TIEMPO	Ln
0	4.60517019
5	4.23321239
10	4.17086826
15	4.01917192
30	3.36752569

gráfica 4

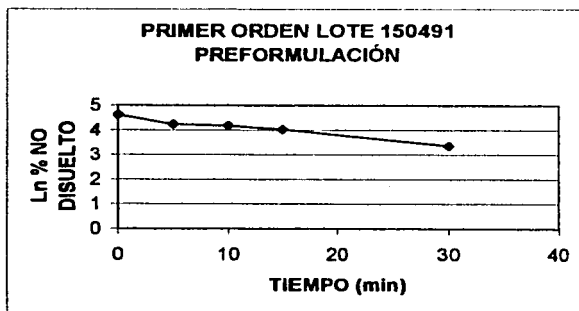
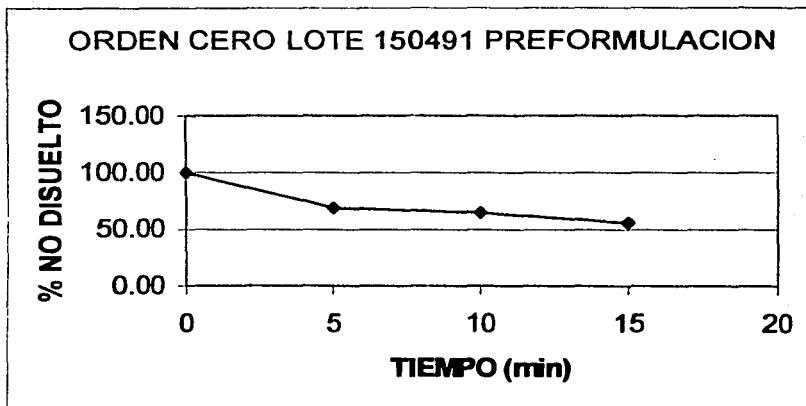




Tabla 15

TIEMPO	% no disuelto
0	100.00
5	68.94
10	64.77
15	55.66

gráfica 5



4.7.3 Determinación del factor de similitud (f_2)

Tabla 16

	5	10	15	30	45	60	90
1	37.90	38.90	54.30	81.40	85.90	89.13	88.95
2	31.90	35.20	40.75	73.94	86.78	88.40	89.75
3	20.20	26.95	31.78	59.65	78.73	89.22	90.35
4	40.76	49.70	62.21	78.92	89.60	89.93	91.12
5	25.60	29.20	34.92	64.13	84.78	89.65	87.92
6	30.01	31.42	42.11	67.92	79.78	83.20	90.30
TOTAL:	31.06	35.23	44.35	70.99	84.26	88.26	89.73

TABLA 17

TIEMPO (min)	Rt % Disuelto	Pt % Disuelto	Rt-Pt %	(Rt-Pt) ² %
5	30.56	31.06	-0.501666667	0.251669444
10	34.43	35.23	-0.798333333	0.637336111
15	44.80	44.35	0.455	0.207025
30	71.14	70.99	0.146666667	0.021511111
45	84.86	84.26	0.598333333	0.358002778
60	87.21	88.26	-1.045	1.092025
90	88.15	89.73	-1.581666667	2.501669444
Suma =		5.069238889		
1/n =		0.166666667		
1+(1/n)*(Rt-Pt) ²		6.235905556		
(1+(1/n)*Suma2)-0.5 =		0.400451786		
(1+(1/n)*Suma2)- 0.5*100		40.04517865		
log		1.602550235		
f_2		80.127612		





4.8.- Perfiles de disolución del producto innovador

4.8.1 En las tablas 18 y 19 gráficas 6 y 7 se muestran los resultados para el producto innovador aminofilina de 200 mg. LOTE 120291.

4.8.2 Las cinéticas de disolución del producto innovador 120291 se muestran en las tablas 20,21,22,23 y las gráficas 8 y 9.

Apéndice I :

se muestran los perfiles de disolución de los lotes 140491 y 160491 que se consideran como preliminares y anteriores al lote No. 150491. Resultados de la prueba de la disolución de la curva patron del producto innovador (120291).

Presentación de la tabletas obtenidas de la preformulación No. 5 comparadas con las tabletas del producto innovador (Fig 6).

Equipo utilizado para llevar a cabo las pruebas de disolución (Fig. 7).





4.8.1 Determinación del % disuelto vs tiempo del producto innovador lote 120291 .

Tabla 18

TABLETA DEL PRODUCTO INNOVADOR								D.S	C.V
TIEMPO	V1	V2	V3	V4	V5	V6	PROMEDIO		
5	28.90	25.00	19.95	39.31	14.10	18.80	24.34	8.94	36.75
10	56.00	45.30	37.50	73.85	40.60	44.00	49.54	13.46	27.17
15	67.20	63.30	50.00	58.60	50.00	54.70	57.30	7.05	12.32
30	81.30	81.30	70.80	80.50	72.70	74.20	76.80	4.77	6.21
45	86.45	87.56	80.00	89.23	85.43	82.75	85.23	3.36	3.94
60	86.69	87.48	90.71	89.77	85.43	82.75	87.13	2.90	3.33
90	88.11	89.36	92.19	90.93	86.07	83.63	88.38	3.16	3.57

gráfica 6

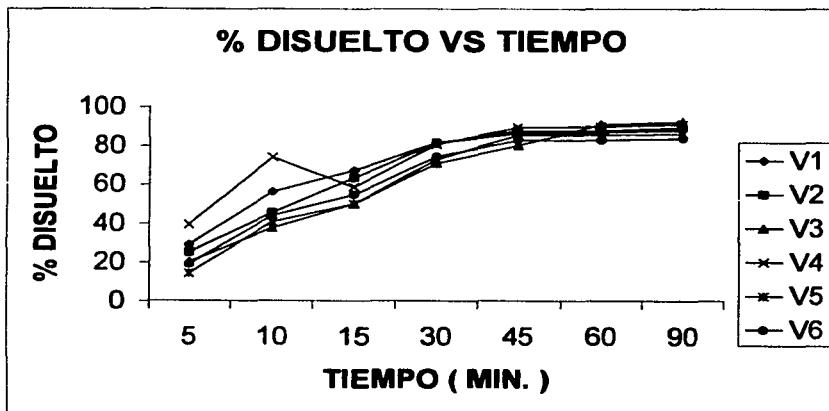
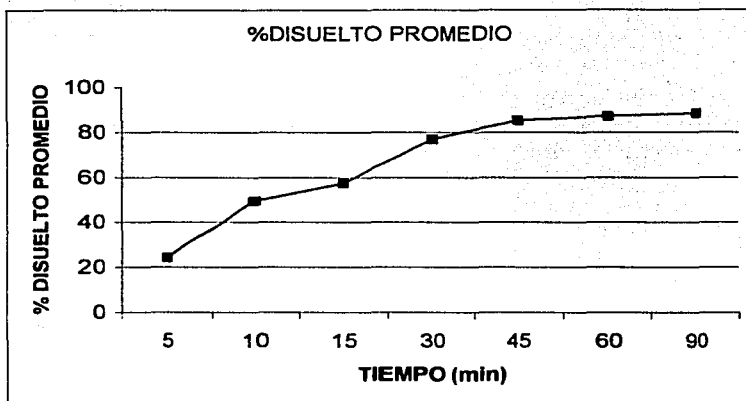




Tabla 19

TIEMPO	%DISUELTO PROMEDIO
5	24.34
10	49.54
15	57.30
30	76.80
45	85.24
60	87.14
90	88.38

gráfica 7





4.8.2 Cinéticas de disolución del producto innovador

tabla 20

TABLETA DEL PRODUCTO INNOVADOR			
TIEMPO	PROMEDIO		In
0	0	100	4.60517
5	24.34	75.66	3.754199
10	49.54	50.46	3.144152
15	57.30	42.70	2.692147
30	76.80	23.20	2.554251
45	85.23	14.77	2.554251
60	87.13	12.87	2.452584
90	88.38	11.62	4.60517

Tabla 21

COEF. DE CORREL. (r)	-0.925665325
INTERSECCION EJE. (i)	14.53110871
PENDIENTE (m)	-0.155673176

Tabla 22

TIEMPO	In
0	4.60517019
5	3.75419892
10	3.14415228
15	2.69214663
30	2.55425131

Gráfica 8

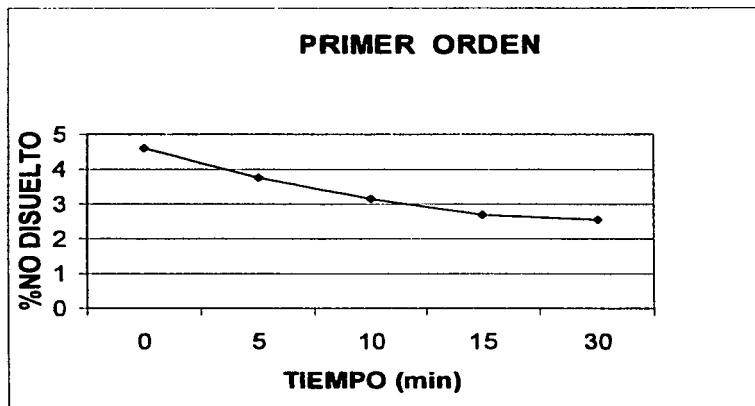
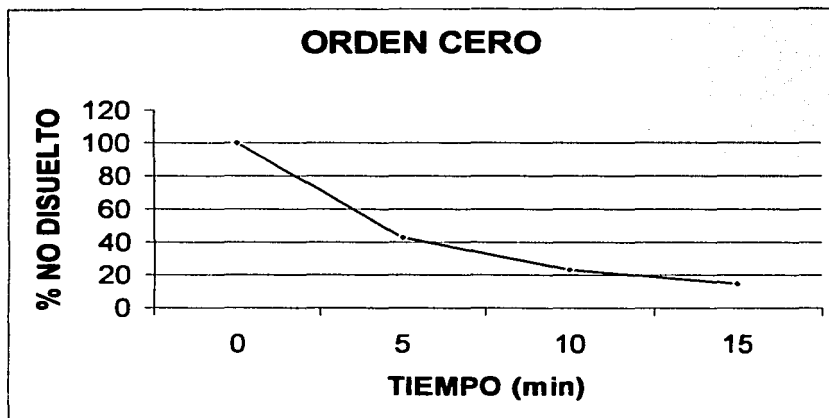




TABLA 23

TIEMPO	% no disuelto
0	100
5	42.7
10	23.2
15	14.76

gráfica 9





CAPITULO V

ANÁLISIS DE RESULTADOS





5.- Control de calidad del principio activo (Aminofilina).

Identificación del principio activo aminofilina(teofilina y etilendiamina)

Al obtener los resultados de control de calidad, se determinó que todos los lotes cumplieron con las especificaciones de las Farmacopeas F.E.U.M. 2000 y U.S.P. XXIV . (Tablas 1 y 2)

Las mismas determinaciones se llevarón a cabo con el excipiente en estudio Celulosa micronizada (Elcema) las cuales resultaron aceptables (Tabla 3) .

Se llevarón acabo 5 preformulaciones en las cuales el principio activo siempre fué de 200 mg. Solo se variaron los excipientes según las fórmulas propuestas. En las preformulaciones 1,2 y 3 no fueron satisfactorias ya que no se comprimieron adecuadamente ,se presentaron problemas debido : a).-presentación de polvos finos . b).- presentación de laminación y poca dureza . c).- presencia de adherencia en los punzones y matriz de la tableteadora. En la preformulación No. 4 si se pudo comprimir pero en los resultados fisicos fueron rechazados al no cumplir con las especificaciones.

La preformulación 5 , cumplió con todas las especificaciones por lo que se manufacturaron 3 lotes diferentes 140491,150491 y 160491 de 1000 tabletas cada uno para su estudio.





En las pruebas de disolución linealidad y repetibilidad en la curva patrón promedio , los resultados fueron favorables, se indican en las tabla 9 y gráfica 1 Se determinaron los perfiles de disolución tanto el % disuelto como las cinéticas en el lote 150491 (producto desarrollado) ver resultados en las tablas 10,11,12,13,14,15 y gráficas 2,3,4,5 .

Al lote 120291(producto innovador) se practicó los mismos análisis y los resultados se presentan en las tablas 9ª ,18,19,20,21,22,23 y gráficas 1ª, 6,7,8,9.

En base a los resultados obtenidos ,tanto de la preformulación como del producto innovador que nos indica que hay una semejanza ya que presentaron un factor de similitud $f_2 = 80$. Ver en tablas 16,17



CAPITULO VI

CONCLUSIONES





- 1.- Se logró preparar un lote de tabletas de aminofilinas de 200 mg. Conteniendo celulosa micronizada (ELCEMA) por compresión directa .

- 2.- El lote preliminar (1000 tabletas) paso las pruebas de control fisicoquímicas y de disolución

- 3.- Al compararlo con el producto innovador resulto ser equivalente ($f_2 = 80$)

- 4.- Esta formulación puede utilizarse para un escalamiento en lotes con mayor cantidad de tabletas, fundamentándose en los perfiles de disolución como modelo in-Vitro.





CAPITULO VII

BIBLIOGRAFÍA





- 1.- "United States Pharmacopeia" U.S.P. XXIV,NF 19 24 th revision D.C. USA Inc. 2000 pp. 113-119
- 2.- Helman J.F. "Farmacotecnia Teórica y Práctica", Ed. CECSA, México , tomo IV 1981 capitulo 47 pp 1687-1740
- 3.- Lachman L.et. At, Lieberman, Kanig J.L. "The Teory y Praticce of Industrial Pharmacy" 2a. Edición, Editorial Philadelphia 1976 pp.
- 4.- "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos" (f.e.u.m.) 7° Edición comisión permanente de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Secretaria de salud México 2000 pp.538
- 5.- Goodman & Gilmann"Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica "9° Edición Editorial Mc.GRAW –HILL Interamericana 1996 pp 707
- 6.- Remingtons Pharmaceautical Sciences" 18° Edición. Ed. Mack Publishing Co. Easton Pennsylvania 1990 pp. 59
- 7.- Klaus – Florey " Analytical Profiles of Drug Substances" Editorial Board Vol.II 1982 pp.1-44
- 8.- Guevara F.L."Valoración de Tabletas Masticables de Vitamina C manufacturadas por compresión directa "TESIS de licenciatura .U.N.A.M. México 1995.
- 9.- "National Formulary XIV" Ed. Fourteenth Ed. American Pharmaceutical Association Washington, DC. pp. 898





- 10.- Sekulovic D. , Zajic L. , Nikitovic L. , Radovanovic N. , Vaskovic M.
"Investigation of the Properties of Elcema G-250 Tablets Relative to the Tipe of Desintegrant Used " Pharmazie 43 1988 pp. 139.
- 11.- Jovanovic M., Sekulovic D., Djuric Z. , Pavic T. , Vajsakovic D.
"The Effect of Lubricants on the Flowability of Elcema F-150 and Elcema G-250 .
Gyogyszereszet 19 1975 pp374-379.
- 12.- Lopez M.G. "Estudio Comparativo de Excipientes para la Fabricación de Tabletas por Compresión Directa" TESIS de licenciatura . U.N.A.M. México 1981
- 13.- Folleto Elcema Higlypure Powdered Cellulose Degussa México,S.A. de C.V.
14. Traducción Q.F.B. Carsolio M.R. "Guia Profesional de Medicamentos " Manual de consulta para Médicos ,Odontólogos y Farmacéuticos E.N.E.P Iztacala U.N.A.M. 4ª Ed. Editorial El manual moderno 1991 pp. 362- 363.
- 15.- Orduña A.S. "Aspectos Biofarmacéuticos de Liberación Sostenida de Aminofilina"
TESIS de licenciatura U.N.A.M. México 1993.
- 16.- Marques de Cantú MJ. " Probabilidad y Estadística para Ciencias Químico-Biológicas
McGraw-Hill 1997 pp.184-185-214-215.
- 17.- Aiache,Devissaquet y Guyot-Hermann"Biofarmacia" 2ª edición ,Editorial el manual moderno 1982 capitulo 6 pp. 191 – 345.
- 18.- Lewis J.A. "Modern Drug Encyclopedia and Therapeútica Index" Edición 16 pp54-56
-





19.- " The Pharmaceutical Codex" Pharmaceutical Society of Great Britain 11a-Edición
The Pharmaceutical press Londres 1979 pp 30-31.

20.-Vilchis R.L. "Estudio de Disolución de Productos Nacionales de Liberación Prolongada Conteniendo Teofilina" TESIS de licenciatura,U.N.A.M. México 1993.

21.-Lieberman H. "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets" Vol. III Marcel Dekker Inc.
New York 1982 pp 364-370.

22.- JalaL I. and Zmaily E."Dislution Kinetics of Commercially Available Controlled -Release Theophillyne Preparations" International Journal of Pharmaceutics, vol. 52 1989 pp.63-70.

23.- "The Merk Index" Eleventh edition . Published Merck an Co. Inc USA. 1988 pp. 1461

24.- Martindale "The Extra Pharmacopoeia" Tihirtieth edition . The Phamaceutical Ingl . Press 1993 pp. 1324-1327.

25.- Sandoval B. "Farmacocinética de Teofilina " TESIS de licenciatura U.N.A.M. México 1992





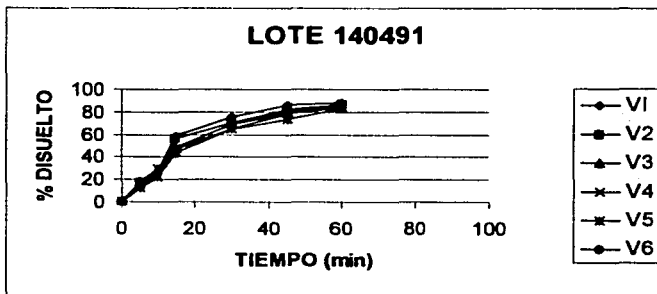
APENDICE



**Apéndice I** Lotes preliminares 140491 y 160491 de la preformulación desarrollada.**TABLAS 24****LOTE 140491**

TIEMPO	V1	V2	V3	V4	V5	V6	PROMEDIO
0	0	0	0	0	0	0	0
5	15.3	17.3	18.5	16.4	13.1	14.7	15.88
10	25.3	23.4	28.3	30.1	22.4	24.2	25.62
15	58.3	56.3	48.3	47.2	43.2	48.2	50.25
30	75.4	70.2	69.4	65.3	64.8	68.7	68.97
45	86.5	81.5	78.6	79.2	73.2	79.5	79.75
60	88.3	86.3	84.4	87.3	83.1	86.4	85.97
90	89.5	88.4	90.2	91.7	87.9	89.6	89.55

gráfica 10





gráfica 11

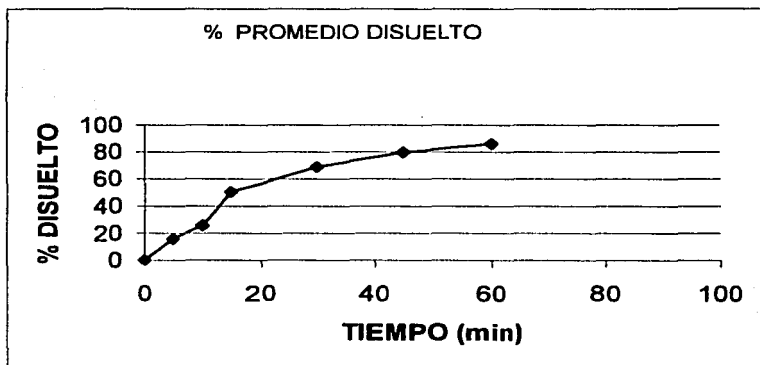
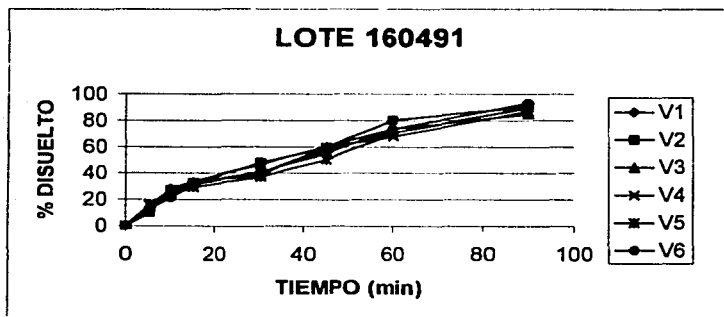




TABLA 26

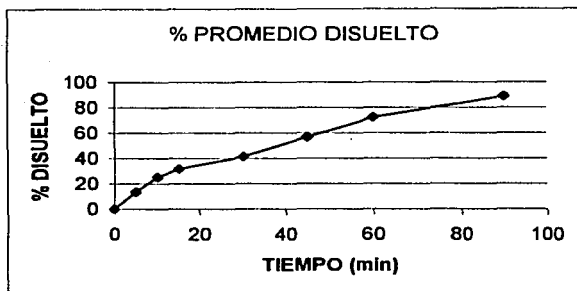
LOTE 160491							
TIEMPO	V1	V2	V3	V4	V5	V6	PROMEDIO
0	0	0	0	0	0	0	0
5	12.6	10.1	14.0	15.3	16.1	13.2	13.55
10	24.4	27.3	28.1	27.4	23.5	21.3	25.33
15	32.6	31.4	33.3	32.8	29.5	31.3	31.82
30	40.0	47.8	46.5	38.4	36.8	40.5	41.67
45	57.7	59.0	60.3	59.7	50.3	55.3	57.05
60	70.3	80.2	73.2	67.8	70.3	73.2	72.50
90	89.5	90.5	84.9	86.9	89.9	90.3	89.13

gráfica 12





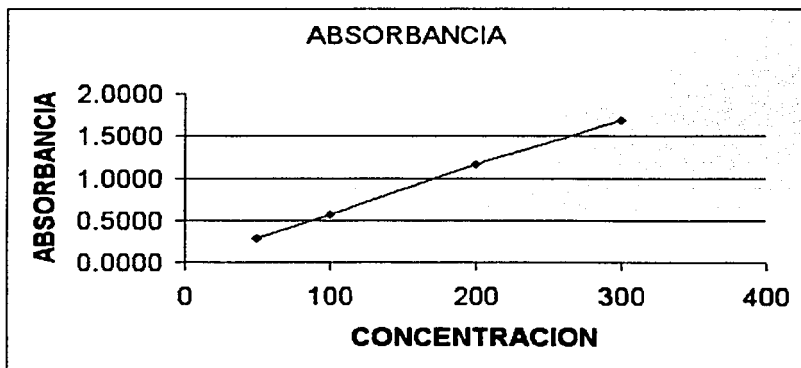
gráfica 13





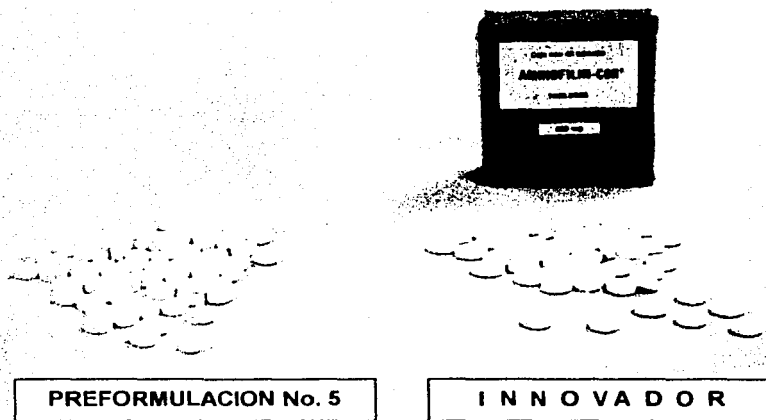
RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DISOLUCION DE LA CURVA PATRON
DEL
PRODUCTO INNOVADOR (120291)

DIA	CONCENTRACION	ABSORBANCIA
1	50	0.2800
	100	0.5700
	200	1.1610
	300	1.6910
coeficiente de correlacion	0.999670049	
pendiente	0.005665763	
ordenada al origen	0.004813559	





Presentación de las tabletas obtenidas de la Preformulación No.5 comparadas con la tableta del producto innovador. (Fig 6).





EQUIPO UTILIZADO PARA LLEVAR A CABO LAS PRUEBAS DE
DISOLUCIÓN (FIG. 7)

