



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"ESTUDIO DE LOS PERFILES DE DISOLUCION DE GRAGEAS
DE LIBERACION PROLONGADA CONTENIENDO
PENTOXIFILINA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

ERNESTO SALGADO OLVERA



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2005

m-340012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

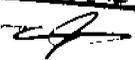
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Rosendo Salgado Gillessi

FECHA: 18/Ene/05

FIRMA: 

JURADO ASIGNADO:

Presidente Inés Fuentes Noriega

Vocal José Jesús Alvarado Pérez

Secretario Julio Cesar Rivera Leyva.

1er. Suplente Raúl Lugo Villegas.

2do. Suplente Angel Avila Villagran.

Sitio en donde se desarrolló el tema:

**Laboratorio de Biofarmacia.
Departamento de Farmacia, edificio "E".
Facultad de Química.
Universidad Nacional Autónoma de México.**

Asesor del tema: M. en C. Inés Fuentes Noriega



Firma

Sustentante: Ernesto Salgado Olivera.



Firma

AGRADECIMIENTOS:

A los siguientes laboratorios por la donación de las grageas de pentoxifilina de liberación prolongada y por el estándar secundario, utilizado en el presente estudio:

- * Kendrik S.A de C.V.***
- * Columbia S.A de C.V.***
- * Silanes S.A de C.V.***

Al programa:

PAIP-6390-05

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por que sin el, no existiera nada de lo creado.

A mi madre, por sus sabios consejos, aunque a veces, por nuestra inmadurez, no sabemos valorar lo grandioso de tener a alguien que siempre te apoye.

A toda mi familia, porque son la base de la convivencia, ya que en ella se forman los valores humanos.

A México, por ser un país de oportunidades y por sentirme orgullosos de ser un mexicano de corazón.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme la oportunidad de formarme profesionalmente y demostrarle que no la defraudé. Siempre llevaré su nombre muy en alto: ¡Pumas campeón!

A la Facultad de Química, ya que para mi punto de vista es la mejor escuela tanto para el aprendizaje científico como por la convivencia de los compañeros y amigos.

A mi asesora y amiga, la M. en C. Inés Fuentes Norlega, ya que en ella fue el ultimo peldaño de mi carrera profesional, de ella recibí el apoyo para la elaboración de esta tesis. ¡Siempre estará en mi corazón, por su bonito carácter!

A los maestros e investigadores del laboratorio de Biofarmacia: Margarita Rodríguez, Manuel Morales, Helgi Jung, Juan Manuel Rodríguez, Julio Cesar, Lupita; por que en cada uno de ellos me apoyaron en la realización de mi tesis.

A mis sinodales por sus sabios consejos y acertadas correcciones, realizadas en este trabajo.

A todos mis maestros de la Facultad de Química, ya que estoy sumamente agradecido por la valiosos conocimientos adquiridos de ellos.

A mi novia Jenny Luna, ya que siempre estuvo a mi lado en los momentos buenos y malos, y por ser una persona digna de mi admiración. ¡Te quiero mucho!

A todos mis amigos de la Facultad, ya que con ellos, aprendí lo valiosos que puede ser la amistad. ¡Amigo no es el que esta siempre a tu lado, sino aquel que cuando más lo necesitas está contigo!

A los compañeros que convivieron en laboratorio de Biofarmacia, ya que aprendimos juntos nuevas cosas.

A mis amigos Emmanuel, Selene y Cecilia, que a pesar de que no conviví con ellos en la Facultad fui conociéndolos en la vida laboral, y son a todo dar.

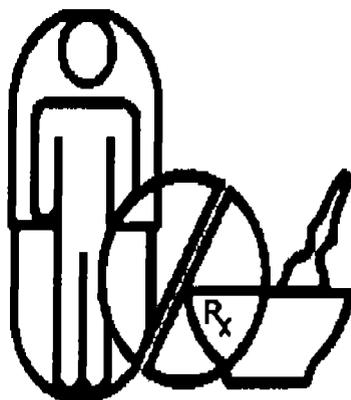
A todos y cada uno de mis amigos del trabajo, ya que de ellos he aprendido muchas cosas.

A mis cuates de las parrandas, Alejandro, Christian (el compaito), Eduardo (el Topo), Carolina, el Calixto por mencionar algunos. Ya que con ellos me divertí demasiado.

A mis compañeros y amigos del CCH, por que de ellos tuve las mejores convivencias de adolescente.

Por último agradecimientos a todos aquellos que me faltaron por mencionar y agradecimientos a la "vida" misma, ya que lo bonito de esta, es que hay que vivir lo más feliz que se pueda, porque, si no, ¿Para que vivir?.

**“ESTUDIO DE LOS PERFILES DE DISOLUCION
DE GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA
CONTENIENDO PENTOXIFILINA”.**



Biofarmacia

INDICE GENERAL.

	Pag.
Índice de figuras	iii
Índice de tablas.	iv
Índice de abreviaturas	v
1.0 Introducción	1
2.0 Generalidades.	2
2.1 Monografía de la pentoxifilina	2
2.2 Propiedades farmacológicas	3
2.2.1 Indicaciones terapéuticas	3
2.2.2 Farmacodinamia	4
2.2.3 Farmacocinética.	4
2.3 Liberación modificada de fármacos	5
2.3.1 Ventajas y desventajas de las formulaciones de liberación modificada.	6
2.3.2 Diseño de formas farmacéuticas de L. P.	7
2.3.2.1 Propiedades del fármaco a considerar en una formulación L. P.	7
2.3.3 Sistemas que se utilizan en el diseño de medicamentos de L. P.	11
2.4 Estudios in Vitro de medicamentos L. P.	12
2.4.1 Procedimientos para determinar el % disuelto de fármaco en medicamentos L. P.	13
3.0 Parte experimental.	15
3.1 Objetivo.	15
3.2 Materiales y equipos.	15
3.3 Selección de medicamentos	17
3.4 Pruebas de control de calidad.	18
3.4.1 Prueba de identidad	18
3.4.2 Valoración	19
3.4.3 Uniformidad de dosis (variación de masa).	21
3.5 Validación del método analítico.	22
3.5.1 Validación del sistema.	22
3.5.1.1 Determinación de la λ máxima.	22
3.5.1.2 Linealidad del sistema.	23
3.5.1.3 Precisión del sistema.	24
3.5.2 Validación del método.	25

3.5.2.1 Efecto del filtro.	25
3.5.2.2 linealidad del método.	26
3.5.2.3 Exactitud evaluada como % de recobro.	27
3.5.2.4 Precisión del método.	28
3.5.2.5 Estabilidad de la pentoxifilina.	28
3.6 Prueba de perfil de disolución.	30
4.0 Resultados.	33
4.1 Control de calidad.	33
4.1.1 Identidad.	33
4.1.2 Valoración.	35
4.1.3 Uniformidad de dosis.	36
4.2 Validación del método analítico.	37
4.2.1 Validación del sistema.	37
4.2.2 Validación del método.	40
4.2.2.1 Efecto del filtro.	40
4.2.2.2 Linealidad del método.	41
4.2.2.3 Exactitud y precisión del método.	42
4.2.2.4 Estabilidad de la pentoxifilina.	46
4.3 Resultados de los perfiles de disolución.	47
5.0 Análisis de resultados.	50
5.1 Control de calidad de los productos comerciales en estudio.	50
5.2 Validación del método analítico	50
5.2.1 Validación del sistema.	50
5.2.2 Validación del método.	51
5.2.2.1 Efecto del filtro.	51
5.2.2.2 Linealidad del método.	51
5.2.2.3 Exactitud y precisión del método.	52
5.2.2.4 Estabilidad de la pentoxifilina.	52
5.3 Perfiles de disolución.	53
5.3.1 Similitud entre los lotes de referencia.	53
5.3.2 Calculo de la f_2 para los lotes de prueba.	54
6.0 Conclusiones.	55
7.0 Bibliografía.	56

ÍNDICE DE FIGURAS.

	Pag.
Figura 1. Estructura de la pentoxifilina	2
Figura 2. Espectro de la pentoxifilina sustancia de referencia	33
Figura 3. Espectro de las grageas de liberación prolongada del producto A.	33
Figura 4. Espectro de las grageas de liberación prolongada del producto B	34
Figura 5. Espectro de las grageas de liberación prolongada del producto C.	34
Figura 6. Espectro de las grageas de liberación prolongada del producto D.	35
Figura 7. Espectro de las grageas de liberación prolongada del producto E.	35
Figura 8. Linealidad del sistema para la cuantificación de la pentoxifilina en el medio de disolución (agua).	39
Figura 9 Linealidad del método analítico para la cuantificación del producto A.	43
Figura 10.Linealidad del método analítico para la cuantificación del producto B.	43
Figura 11.Linealidad del método analítico para la cuantificación del producto C.	44
Figura 12.Linealidad del método analítico para la cuantificación del producto D.	44
Figura 13.Linealidad del método analítico para la cuantificación del producto E.	45
Figura 14.Perfiles de disolución de las grageas de liberación prolongada (Lote 1).	48
Figura 15.Perfiles de disolución de las grageas de liberación prolongada (Lote 2).	49

ÍNDICE DE TABLAS.

	Pag.
Tabla I. Condiciones recomendadas para el ensayo de disolución para formas de dosificación de liberación controlada	14
Tabla II. Marcas comerciales de los medicamentos en estudio.	17
Tabla III. Elaboración de la curva de calibración para la pentoxifilina	24
Tabla IV. Elaboración de la curva del método con estándar adicionado.	27
Tabla V. Evaluación de la estabilidad de la pentoxifilina.	29
Tabla VI. Valoración de las grageas.	36
Tabla VII. Uniformidad de dosis.	36
Tabla VIII. Linealidad del sistema en dos días.	37
Tabla IX. Evaluación de la precisión del sistema.	38
Tabla X. Efecto del filtro (Nivel bajo).	40
Tabla XI. Efecto del filtro (Nivel medio).	40
Tabla XII. Efecto del filtro (Nivel alto).	41
Tabla XIII. Regresión lineal de las curvas del método.	41
Tabla XIV. % de recobro.	42
Tabla XV. % de diferencia de pentoxifilina presente en las soluciones que se evaluaron durante su estabilidad con respecto al tiempo inicial.	46
Tabla XVI. % Disuelto contra tiempo en cada producto en estudio.	47
Tabla XVII. Prueba de la f_2 de similitud para los dos lotes del producto de referencia.	53
Tabla XVIII. Valores de f_2 obtenidos de los lotes de prueba al ser comparados con el producto de referencia A.	54

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

ANDEVA	Análisis de varianza.
b.	Ordenada al origen de una curva.
cm.	centímetro.
C.V.	Coefficiente de variación.
D.E.	Desviación estándar.
D.E.R.	Desviación estándar relativa.
EAPO.	Enfermedad periférica oclusiva.
f_2	Factor de similitud.
F_{cal} .	F calculada.
F.D.A.	Food and Drug Administration.
FEUM.	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
Fr.	Factor de respuesta.
F_{Tab} .	F de tablas.
F.V.	Fuente de variación.
g.	gramo.
G.I.	Genérico Intercambiable.
Hr.	Horas.
H_0	Hipótesis nula.
H_1	Hipótesis alterna.
L. P.	Liberación prolongada.
LADME.	Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción.
m.	Pendiente de una curva.
M.C.	Media de cuadrados.
mg.	Miligramo.
mL.	Mililitro.
nm.	Nanometro.
Pag.	Pagina.
r	Coefficiente de correlación.
r^2	Coefficiente de determinación.
rpm.	Revoluciones por minuto.
S.C.	Suma de Cuadrados.

Abreviaturas.

$Sy/x,r$	Error relativo debido a la regresión.
T_0	Tiempo inicial.
USP	United Status Pharmacopeia.
$\mu g.$	Microgramo.
λ max.	Longitud máxima de Absorción.

1.0 INTRODUCCIÓN

Recientemente en México, se ha dado gran importancia a los estudios de biodisponibilidad de medicamentos, con la implementación de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1998. Esta norma hace referencia a la prueba de perfiles de disolución como parte de los estudios que se deben cumplir para que los medicamentos se consideren Genéricos Intercambiables (G.I.).

Desafortunadamente en México no se ha dado una mayor difusión de esta norma, ya que existen muchos medicamentos en el mercado que no cuentan con los estudios de biodisponibilidad ni bioequivalencia, o si cuentan con ellas dichas pruebas fueron realizadas en los países donde obtuvieron su registro.

Es importante hacer notar que esta norma no hace mención a los medicamentos de liberación prolongada, por lo que es de importancia fomentar la investigación en este tipo de medicamentos, para posteriormente normalizar sus requerimientos.

Es de suma importancia el desarrollo científico y tecnológico de las pruebas de disolución con el fin de encontrar las condiciones adecuadas de los perfiles de disolución para establecer un modelo de correlación *in vitro-in vivo* que nos permita ahorrar tiempo y dinero evitando las pruebas de bioequivalencia en voluntarios.

Por estas consideraciones, es que se decidió la realización de esta tesis, ya que el principio activo seleccionado (pentoxifilina), es relativamente nuevo, no existen especificaciones oficiales de cómo realizar su perfil de disolución. Se comercializa en forma de grageas de liberación prolongada y es un medicamento cuyo uso sigue en aumento, debido a que se han descubierto nuevas aplicaciones en la terapia de enfermedades desarrolladas a través de los malos hábitos de vida muy comunes en nuestra cultura moderna como son complicaciones debido a diversas vasculopatías.

2.0 GENERALIDADES.

2.1 Monografía de la pentoxifilina.

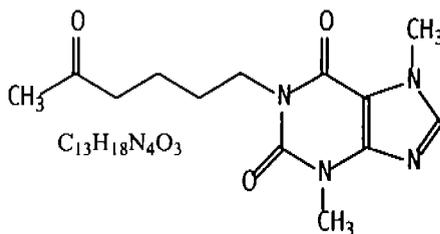


Figura 1. Estructura de la pentoxifilina.

1H-Purina-2,6-diona, 3,7-dihidroxi-3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-1-(5-oxohexil) teobromina

Peso molecular: 278.31.

Especificación del contenido de materia prima según USP:

Contiene pentoxifilina no menos del 98.0 por ciento y no más del 102.0 por ciento de $C_{13}H_{18}N_4O_3$

Categoría terapéutica: Agente hemorreológico

Nombres comerciales. Trental, Peridane, Kentadin, Sufisal, Xipen.

Nombre Genérico: Pentoxifilina.

Formas farmacéuticas comerciales:

*Grageas de liberación prolongada (400 y 600 mg).

*Solución Inyectable (300mg/5mL).

Características Físicoquímicas.

Es un derivado de la teobromina

Polvo cristalino blanco o casi blanco.

Solubilidad: En agua 77mg/mL a 27 °C y 191 mg/mL a 37 °C. En benceno 11 g/mL.

λ max en agua= 274 (7, 8, 9, 19)

2.2 Propiedades farmacológicas.

A pesar de que no se ha demostrado su utilidad como broncodilatador, si se ha probado su uso en Estados Unidos para tratar a sujetos con claudicación intermitente por arteriopatía oclusiva crónica.

La pentoxifilina también es útil para tratar otras vasculopatías, incluidas las ocasionadas por la diabetes. Una revisión reciente señaló que es eficaz en úlceras de extremidades inferiores en diabéticos.

Entre las enfermedades inflamatorias en que aun se estudia la utilidad de la pentoxifilina están la dermatitis por contacto, la vasculitis sistémica y síndromes de sepsis. La pentoxifilina se ha utilizado en infertilidad del factor masculino para auxiliar a la fecundación del óvulo durante métodos de fecundación *in vitro*, al estimular la motilidad de los espermatozoides. (9)

2.2.1 Indicaciones terapéuticas.

- 1) Insuficiencia vascular cerebral y manifestaciones concomitantes como dificultad en la concentración, alteraciones de la memoria, vértigo, estados isquémicos y posapoplécticos.
- 2) Enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO) y alteraciones arteriovenosas, de origen arteriosclerótico o diabético, por ejemplo, claudicación intermitente o dolor en reposo y alteraciones tróficas como úlceras o gangrena.
- 3) Trastornos circulatorios oculares o del oído interno, asociados a procesos vasculares degenerativos y alteraciones de la vista o el oído. (20)

2.2.2 Farmacodinamia.

La pentoxifilina mejora el flujo sanguíneo debido a que incrementa la deformabilidad de los eritrocitos patológicamente alterada, reduce la agregación de eritrocitos y plaquetas, disminuye los niveles de fibrinógeno, reduce la adherencia de leucocitos al endotelio, reduce la activación de leucocitos y daño endotelial resultante, y disminuye la viscosidad sanguínea. En consecuencia la pentoxifilina promueve la microcirculación al mejorar el flujo microcirculatorio y al ejercer efectos antitrombóticos. (20)

2.2.3 Farmacocinética.

Absorción.

Cuando se administra la pentoxifilina por vía oral, su absorción es rápida y casi completa. Después de ingerir la gragea de liberación prolongada, la sustancia activa es liberada lentamente durante 10 a 12 horas, de modo que se mantienen niveles plasmáticos constantes por aproximadamente 12 horas. (20)

Metabolismo.

Después de la absorción casi completa, la pentoxifilina experimenta metabolismo de "primer paso". La biodisponibilidad absoluta de la pentoxifilina es de 19 +/- 13 %. El metabolito activo principal es la 1-(5-hidroxihexil)-3,7-dimetilxantina (metabolito 1), el cual es el doble de la concentración plasmática de la pentoxifilina. (20)

Eliminación.

Después de la administración oral o intravenosa, la vida media de eliminación de la pentoxifilina es de aproximadamente 1.6 horas. La pentoxifilina se metaboliza totalmente y más de 90 % se elimina por vía renal en forma de metabolitos polares no conjugados, solubles en agua. Por su vida media corta no llega a acumularse. En caso de insuficiencia renal severa, la eliminación de metabolitos se retrasa. En los pacientes con insuficiencia hepática aumenta la vida media de eliminación y la biodisponibilidad absoluta de la pentoxifilina. (3, 20)

2.3 LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS.

En las últimas décadas las formulaciones de liberación modificada han tomado un gran auge en la industria farmacéutica.

En los últimos años se han realizado cambios en los sistemas de liberación de los principios activos, por ejemplo las tradicionales cápsulas o ungüentos se han reemplazado en algunos casos por microgránulos fabricados con resinas de intercambio iónico o por parches transdérmicos. En la actualidad uno de los objetivos más ambiciosos es la incorporación de la ingeniería biomédica a este tipo de sistemas. (18)

Existe gran confusión respecto a los términos utilizados en los sistemas de liberación de los fármacos, ya que reciben una amplia variedad de denominaciones, entre las más comunes se encuentran: Liberación sostenida, liberación controlada, liberación modificada, liberación retardada liberación programada; estos términos son utilizados normalmente como sinónimos, sin embargo esto es incorrecto.

Algunos términos se refieren a la liberación del fármaco o a su acción, otros, se refieren a la velocidad de liberación, algunos más a la frecuencia de administración aunque la USP (United States Pharmacopeia) y la FDA (Food and Drug administration) han decidido llamar a todo este grupo de medicamentos como formulaciones de liberación modificada (2, 17)

Todos estos términos pueden agruparse en dos grandes categorías: liberación retardada (L.R.) y liberación prolongada (L.P.). A continuación se señalan algunas definiciones:

Liberación retardada.- Este tipo de medicamentos retrasan el momento y sitio de liberación total del fármaco, quedan dentro de este sistema incluidas, las cápsulas de gelatina dura y por supuesto, las tabletas recubiertas con capa entérica. (18)

Liberación prolongada.- Este tipo de medicamentos tiene por objeto prolongar la acción del medicamento; es importante mencionar que para poder considerar oficialmente una forma farmacéutica como de liberación prolongada, es necesario que por lo menos, se reduzca a la mitad la frecuencia de administración del medicamento, en comparación con una forma convencional. Dentro de esta clase se pueden distinguir 3 subclases principales:

Generalidades.

Liberación sostenida.- Este tipo de medicamento está diseñado para liberar con rapidez, una fracción predeterminada del fármaco, para obtener la respuesta terapéutica normal (niveles plasmáticos con significancia terapéutica) y continuar con la liberación para mantener niveles y por ende la acción en un periodo prolongado y constante. (18)

Liberación controlada.- Este tipo de medicamento no liberan inicialmente una dosis elevada del fármaco, sino que desde el inicio lo liberan en una forma más lenta por un periodo específico. (18)

Liberación programada.- A diferencia de los de liberación sostenida y controlada, en este tipo de formulaciones la liberación es independiente del medio ambiente que los rodea, como es el caso del pH o motilidad gastrointestinal, y la velocidad de liberación del fármaco en forma prolongada está determinada, por el sistema mismo. (18)

2.3.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS FORMULACIONES DE LIBERACION MODIFICADA.

Algunas de las ventajas de este tipo de formulaciones son las siguientes:

- 1) Reducción en el número y frecuencia de la dosis administrada.
- 2) Eliminación de los cambios y fluctuaciones de la concentración sanguínea del fármaco que son inevitables al administrar dosis divididas.
- 3) Disminución de la posibilidad de que el paciente interrumpa su tratamiento por olvido y eliminación del inconveniente de administraciones nocturnas.
- 4) Mayor aceptación por parte del paciente.
- 5) Disminución de la cantidad de fármaco a administrar para mantener niveles terapéuticos por un periodo de tiempo prolongado sin alcanzar niveles tóxicos y evitando la acumulación del fármaco en terapias de uso crónico.
- 6) Reducción de irritación gastrointestinal y otros efectos colaterales relacionados con la dosis.
- 7) Se mejora la biodisponibilidad de algunos fármacos.

- 8) La posibilidad de repatentar fármacos que han tenido gran éxito a través de desarrollos farmacéuticos, en los cuales se controle la liberación de fármaco. (1, 13, 18, 22)

A continuación se mencionan algunas de las desventajas del uso de las formas de liberación modificada:

- 1) Pérdida en la flexibilidad en la dosificación: Esto debido a que el patrón de liberación no puede ser alterado para acomodarse a las necesidades individuales de cada paciente.
- 2) Existen productos donde el costo es mayor, debido a la tecnología que se involucra en la producción de la formulación y sólo se elegirán aquellos candidatos apropiados para formas de dosificación de liberación prolongada. (16, 17)

2.3.2 DISEÑO DE FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Existen ciertas limitaciones para el diseño de este tipo de formas farmacéuticas: Entre estas se encuentran principalmente, las propiedades fisicoquímicas y biológicas de cada fármaco, así como el desarrollo tecnológico adecuado para fabricar tales formas farmacéuticas.

Para controlar la liberación del fármaco se pueden emplear una variedad de métodos, tales como la disolución, la difusión, el intercambio de iones, etc., cuyas características unidas a las propiedades fisicoquímicas y biológicas del fármaco, determinan los perfiles de liberación. (10)

2.3.2.1 Propiedades del fármaco a considerar en una formulación de liberación prolongada.

La planeación de sistemas de liberación prolongada está sujeta a diversas variables de considerable importancia, como vía de administración del fármaco, tipo de sistema de suministro, enfermedad que se debe tratar, el paciente, duración del tratamiento y propiedades del fármaco. Estas últimas, son las que más influyen sobre el comportamiento del fármaco en el sistema de suministro y en el cuerpo. A continuación se describen dichas propiedades. (10, 15)

Propiedades fisicoquímicas.

Estas propiedades pueden a veces limitar el diseño de una forma farmacéutica de liberación prolongada, restringir la ruta de administración y determinar o incluso modificar el proceso de elaboración de un medicamento.

Dos de las propiedades fisicoquímicas más importantes de un fármaco que influyen sobre su absorción son su solubilidad en agua y su pka. Estas propiedades desempeñan un papel muy importante en los sistemas de liberación prolongada.

a) Solubilidad acuosa.- La solubilidad acuosa de un fármaco influye sobre su velocidad de disolución, que a su vez establece su concentración en la solución y, por ende, la fuerza propulsora para la difusión a través de las membranas. El tiempo de disolución se relaciona con la solubilidad acuosa, como indica la ecuación de Noyes-Whitney:

$$Dc/dt = K_0AC_s$$

Donde dc/dt es la velocidad de disolución, K_0 es la constante de disolución, "A" la superficie total de las partículas del fármaco y C_s la solubilidad de saturación acuosa del fármaco. La solubilidad acuosa de un fármaco puede usarse como primera aproximación de su velocidad de disolución. La baja solubilidad limita la velocidad de disolución y, por ende, la absorción de muchos fármacos.

Para el desarrollo de formas farmacéuticas de acción prolongada, los fármacos ligeramente solubles en agua, son los más adecuados. La baja solubilidad acuosa de un fármaco formulado en un producto de liberación prolongada, puede restringir el mecanismo de sostenimiento a utilizar.

b) Pka.- La teoría de la partición establece que la forma no iónica del fármaco será preferentemente absorbida a través de las membranas del cuerpo. Y puesto que la relación de la especie iónica con la no iónica está generalmente referida al pH, existe una significativa influencia de la formulación y el pH fisiológico sobre la absorción del fármaco.

Teóricamente, la liberación de un fármaco ionizable de un producto de liberación prolongada, debe ser controlada de acuerdo con las variantes que hay de pH en los diferentes segmentos del tracto gastrointestinal, de modo que la cantidad de fármaco no ionizado sea mayor, obteniéndose

así una concentración plasmática, aproximadamente constante, durante un periodo de tiempo prolongado.

Otras propiedades que deben considerarse son:

c) Coeficiente de partición.- Un importante criterio en la evaluación de la capacidad de un fármaco para penetrar en estas membranas lipídicas es su coeficiente de partición aparente aceite/ agua (K), que se define como:

$$K = C_o / C_w$$

Existe un coeficiente de partición óptimo para un fármaco, en el cual penetra a través de las membranas con mayor eficiencia y despliega así su máxima actividad. El valor de K en el cual se observa la actividad máxima es aproximadamente 1000/1 en 1-octanol/agua. Los fármacos con un coeficiente de partición mucho más altos o más bajo que el óptimo no suelen ser buenos candidatos para formular en formas farmacéuticas de L.P..

d) Estabilidad del fármaco.- En las formas farmacéuticas de acción prolongada, puede presentarse un problema de estabilidad adicional, originado por el tipo de excipientes o coadyuvantes que se incluyen en algunas formulaciones. Por ejemplo, en diversos productos se emplean diferentes tipos de sustancias grasas o ceras, que pueden presentar problemas en relación a su estabilidad, produciéndose cambios en sus características físicas a través del tiempo.

La mayoría de los sistemas de liberación prolongada que se usan en la actualidad liberan su contenido a lo largo del tracto gastrointestinal, en consecuencia, los fármacos que tienen problemas de estabilidad importantes en cualquier región del tracto en particular, se prestan menos para formularse en sistemas de liberación prolongada que los que suministran su contenido con uniformidad a todo lo largo de éste.

e) Tamaño molecular.- Esta propiedad es de suma importancia para sistemas de liberación prolongada, ya que el fármaco además de difundir a través de un variedad de membranas biológicas durante su permanencia en el cuerpo, en muchos casos debe pasar a través de una membrana o matriz polimérica que se usa para controlar su cinética de liberación.

f) Unión a proteínas.- Es bien sabido que muchos fármacos se unen a proteínas plasmáticas, teniendo una consecuencia en la duración de la acción terapéutica. Puesto que dichas proteínas son recirculadas y no eliminadas, la unión fármaco proteína pueden servir como un

depósito para el fármaco, pudiendo producirse así un mecanismo de liberación prolongada, pero sólo para fármacos que exhiben un alto grado de fijación. (10, 11, 14)

Propiedades biológicas.

El diseño de medicamentos de liberación controlada debe basarse en el proceso farmacocinético que determina la etapa que tienen lugar durante el recorrido del fármaco en el organismo. A este proceso se le conoce con el nombre de sistema LADME –Liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación-.

a) Margen de seguridad.- La medida que más se usa para el margen de seguridad de un fármaco es un índice terapéutico IT, que se define con la siguiente ecuación:

$$IT = DT_{50} / DE_{50}$$

Donde DT_{50} es la dosis tóxica media y DE_{50} la dosis efectiva media. En general, cuando más alto es el IT más inocuo es el fármaco. Con valores de IT muy bajos no suelen ser buenos candidatos para formular en productos de liberación prolongada, en particular por las limitaciones tecnológicas para controlar con exactitud las velocidades de liberación.

b) Efectos colaterales del fármaco.- Para algunos fármacos la incidencia de efectos colaterales, además de la toxicidad, se relaciona con su concentración plasmática. En ocasiones, con la liberación prolongada puede reducir a un mínimo los efectos colaterales de un determinado fármaco controlando su concentración plasmática y utilizando menos cantidad total de fármaco en el curso del tratamiento.

c) Magnitud de la dosis.- Un problema frecuente en el desarrollo de productos de acción prolongada es la cantidad de fármaco (dosis) que debe ser administrada.

Dado que el sistema de liberación prolongada tiene la finalidad de repetir menos la dosificación, es natural que contenga mayor cantidad de fármaco que la respectiva forma convencional. Para fármacos que requirieran grandes dosis en la forma convencional, el volumen de la dosis sostenida podría ser tan grande que no resultaría ser práctico o aceptable. Este volumen depende de la

densidad del fármaco, de la duración de la dosis y del tipo de mecanismo ideado para mantener constante la concentración. (10, 11)

2.3.3 SISTEMAS QUE SE UTILIZAN EN EL DISEÑO DE MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA ENTERALES.

2.3.3.1 Sistemas que utilizan disolución.

El fármaco que se disuelve con lentitud produce de por sí un nivel sanguíneo sostenido. En principio, sería posible preparar productos de liberación prolongada reduciendo la velocidad de disolución de los fármacos que son muy solubles en agua. Esto puede hacerse preparando una sal o derivados apropiados, revistiendo el fármaco con un material que se disuelve con lentitud o incorporándolo en una tableta que tenga un vehículo que tarda en disolverse (matriz polimérica).

(15, 16, 18)

2.3.3.2 Sistemas osmóticos.

La presión osmótica puede emplearse como fuerza propulsora para generar la liberación constante de un fármaco, siempre que se mantenga una presión osmótica constante y que se restrinjan algunos otros rasgos del sistema físico. Consideremos una tableta que consiste en un núcleo de fármaco rodeado por una membrana semipermeable que presenta un pequeño orificio. La membrana permitirá la libre difusión del agua, pero no del fármaco. Al exponerse la tableta al agua, o cualquier líquido del cuerpo, entrará agua en la tableta por la diferencia de presión osmótica. Así la magnitud del flujo de agua que entra en la tableta está dada por la permeabilidad, el área y el espesor de la membrana. El fármaco será bombardeado hacia el exterior de la tableta por el orificio a una velocidad controlada dM/dt , igual al volumen de agua que entra en la tableta multiplicado por la concentración del fármaco C_s . (15, 16, 18)

2.3.3.3 Sistemas difusionales.

En los sistemas difusionales la velocidad de liberación del fármaco está dada por su difusión a través de un polímero insoluble en agua. Hay dos tipos de dispositivos difusionales, los dispositivos de reservorio, en el que el centro de fármaco está rodeado por una membrana polimérica, y los dispositivos de matriz, en el que el fármaco disuelto o disperso se distribuye con uniformidad a través de una matriz polimérica inerte. Muchos dispositivos basados en la difusión también dependen de cierta medida de la disolución para determinar la velocidad de liberación.

(15, 16, 18)

2.3.3.4 Resinas de intercambio iónico.

Las resinas de intercambio iónico son unos polímeros con enlaces cruzados insolubles en agua que contienen grupos formadores de sales en posiciones repetidas de la cadena del polímero. El fármaco se fija a la resina mediante exposición repetida de la resina al fármaco en una columna cromatográfica o mediante contacto prolongado de la resina con la solución del fármaco. La liberación del fármaco a partir del complejo fármaco-resina depende del medio iónico, es decir del pH y de la concentración electrolítica dentro del tracto gastrointestinal, así como de las propiedades de la resina. (12, 15, 16, 18)

2.4 ESTUDIOS IN VITRO DE MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Un medicamento de acción prolongada debe ser evaluado en forma cuidadosa en la liberación del principio activo que contiene, en relación con el tiempo. La investigación farmacéutica ha efectuado un amplio esfuerzo para desarrollar procedimientos que permitan efectuar este tipo de control.

Para controlar y evaluar las características de cesión de los preparados de acción prolongada de uso oral, se efectúan controles *in vitro* e *in vivo*. Las pruebas *in vitro* son de gran utilidad durante la etapa de desarrollo y diseño de la formulación; además tienen importancia, como control de fabricación, para asegurar que los diferentes Lotes de un mismo producto responden efectivamente a los requisitos de liberación que se han programado para esta forma farmacéutica,

una vez que se ha establecido una correspondencia adecuada entre un método de control específico y el comportamiento del preparado en el organismo. (1, 12)

2.4.1 PROCEDIMIENTOS PARA DETERMINAR EL % DISUELTO DEL FÁRMACO EN MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Los procedimientos consisten, en general, en mantener la forma farmacéutica durante un tiempo determinado en un medio líquido con características especiales de pH. El producto se mantiene en movimiento, mediante la introducción de un sistema apropiado de agitación, y en una temperatura igual a la del organismo. Durante el transcurso de la prueba se toman muestras a intervalos convenientes de tiempo, para efectuar una evaluación de la velocidad de liberación del principio activo desde la forma farmacéutica.

No existe un procedimiento universal que sea aplicable a cualquier tipo de forma farmacéutica de L.P.. Esto se debe a la gran diversidad de mecanismos en los que se basa la liberación de los principios activos desde las diferentes formas farmacéuticas. Es poco probable, que se llegue a un procedimiento que sea de aplicación universal. En este sentido, es importante enfatizar que el sistema de control para un producto, deberá ser determinado específicamente para esa forma farmacéutica y en correlación con un procedimiento *in vivo*, que efectivamente refleje la liberación del medicamento en el tubo gastrointestinal, y la efectividad terapéutica del preparado. La elección del aparato se basa en el conocimiento del diseño de la formulación y en el desempeño de la formas farmacéuticas en el sistema de prueba *in vitro*. El aparato 1 (canastillas) o aparato 2 (paletas) pueden ser más útiles en frecuencias de rotación más altas. El aparato 3 (cilindros recíprocos) es, especialmente útil para formas farmacéuticas de liberación modificada que requieren cambios de medio durante la prueba. El aparato IV (método de fluidos a través de celdas) pueden ofrecer ventajas para formas farmacéuticas de liberación modificada, que contengan ingredientes activos con solubilidad muy limitada. (5, 6, 21)

Los métodos de disolución comúnmente usados en la USP que son recomendados para determinar la liberación del fármaco para formas farmacéuticas de liberación modificada son:

- 1) Aparato I (método de canastillas) preferentemente para capsulas y formas farmacéuticas que tienden a flotar o desintegrarse lentamente.
- 2) Aparato II (método de paletas) preferentemente para tabletas.

Generalidades.

- 3) Aparato III (Bio-Dis, método de disolución o desintegración modificada), usualmente para formas de dosificación tipo gránulos de liberación prolongada.
- 4) Aparato IV. (método de fluido a través de celdas) para fármacos insolubles.

Tabla I. Condiciones recomendados para el ensayo de disolución para formas de dosificación de liberación prolongada.

Medio.	1) Buffer en un rango fisiológico (1-1.5, 4-4.5, 6-6.5, 7-7.5). 2) Fluido gástrico intestinal simulado. 3) Soluciones de gradientes de pH: 1.2, 2.1, 5.5, 6.5, 6.7, 7.4. 4) Agua.
Volumen del medio.	Suficiente para mantener las condiciones "Sink".
Mezclado.	Diferentes velocidades de agitación incluyendo las estandarizadas (Aparato I y II, usualmente es de 100 RPM).
Tiempos de muestreo.	1) En un mínimo de 3 tiempos 1-2 h, t50 y t80. 2) Muestras para obtener la liberación prematura 1, 2, 4 h. y cada 2 horas después hasta el 80 % del fármaco liberado.
Unidades empleadas.	12 unidades.
Temperatura.	37 +/- 0.5 ° C.

(4)

3.0 PARTE EXPERIMENTAL.

3.1 OBJETIVOS:

- Realizar el control de calidad de los productos comerciales en estudio.
- Validación del método analítico para cuantificar la pentoxifilina en el medio de disolución (agua).
- Realizar el perfil de disolución de los medicamentos en estudio.
- Calcular el factor de similitud de cada uno de los productos de prueba en estudio, con el medicamento de referencia (innovador).

3.2 MATERIALES Y EQUIPOS:

Equipos:

- Disolutor Hanson Research.
- Espectrofotómetro Simadzu.
- Balanza analítica Ohaus.
- Sonificador.
- Vortex.
- Par de celdas de cuarzo de 0.5 cm.
- Matraces volumétricos de 25 y 50 mL.
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4 y 5 mL.
- Embudos de filtración rápida.
- Tubos de ensayo.
- Papel filtro.
- Gradillas para tubos de ensayo de 10 mL.
- Matraces erlenmeyer de 250 mL.
- Equipo desgasificador de medios de disolución.
- Muestreadores de 9 cm. de longitud Millipore.

Parte experimental.

- Filtros de teflón Millipore tamaño de poro 0.1 μm .

Reactivos e insumos:

- Agua destilada.
- Grageas a evaluar.

Estándar utilizado:

- Estándar secundario de pentoxifilina. Lote: 0008000118. Laboratorios Columbia S.A. de C.V.

3.3 SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS:

En el siguiente trabajo se evaluaron 5 productos comerciales que contienen pentoxifilina como principio activo. La forma farmacéutica de estas, son grageas de liberación prolongada que contienen 400 mg de pentoxifilina. La adquisición de estas ha sido por donación y/o compra.

A continuación en la tabla II, se indican las marcas comerciales de los medicamentos del estudio.

Tabla II. Marcas comerciales de los medicamentos en estudio.

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO	LOTE	CLAVE ASIGNADA
Tentral 400®	Aventis Pharma S.A de C.V.	BCX4002	A 1
		BCX4004	A 2
Kentadin®	Laboratorios Kendrick S.A.	3GS444	B 1
		3ES317	B 2
Peridanc®	Laboratorios Columbia S.A. de C.V.	301027	C 1
		402067	C 2
Sufisal®	Laboratorios Silanes S.A. de C.V.	03E081	D 1
		03D057	D 2
Xipen® (farmacias similares)	Laboratorios Best S.A.	031046	E 1
		031047	E 2

3.4 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD:

De manera previa a las pruebas de los perfiles de disolución, se evaluaron las siguientes pruebas de calidad para los medicamentos en estudio:

- * Identidad.
- * Valoración.
- * Uniformidad de dosis (variación de masa).

3.4.1 Prueba de identidad:

Solución de la muestra problema.

- 1) Se pesaron 10 tabletas independientemente, se obtuvo su peso promedio, se trituraron hasta polvo fino y se homogenizó.
- 2) Se pesó el equivalente a 30 mg de pentoxifilina.
- 3) Se transfirió dicha masa a un matraz volumétrico de 25 mL, se agregó aproximadamente 20 mL de agua y se sonicó hasta disolución total. Se aforó con agua y se agitó con el vortex durante 1 min.
- 4) Se filtró la solución anterior y se descartaron los primeros 5 mL.
- 5) Se tomó una alícuota de 3 mL del filtrado y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL se aforó con agua destilada y se agitó con el vortex durante 1 min.

La concentración resultante fue de 75 µg/mL.

Solución estándar:

- 1) Se pesó con exactitud 30 mg del estándar de pentoxifilina.
- 2) Se transfirió dicha masa a un matraz volumétrico de 25 mL. Se disolvió con agua, se aforó y se agitó con el vortex.

- 3) Se tomó una alícuota de 3 mL de la solución anterior y se pasó a un matraz volumétrico de 50 mL. Se aforó con agua y se agitó con el vortex.

La concentración resultante fue de 75 µg/mL

Procedimiento analítico:

Se realizó un barrido de 200-400 nm, tanto de la solución del estándar como de las muestras problemas. Se caracterizaron los picos y los valles del espectro.

Criterio de aceptación: Se consideró que el espectro de absorción de las muestras fuera semejante a la de la solución del estándar de pentoxifilina.

3.4.2 Valoración.

Solución de la muestra problema.

- 1) Se pesaron 10 tabletas independientemente, se obtuvo su peso promedio, se trituraron hasta polvo fino y se homogenizó.
- 2) Se pesó por triplicado lo equivalente a 30 mg. de pentoxifilina.
- 3) Se transfirió dicha masa a matraces volumétricos de 25 mL., se agregó aproximadamente 20 mL de agua y se sonicó hasta disolución total, se aforó con agua y se agitó con el vortex durante 1 min.
- 4) Se filtró la solución anterior y se descartaron los primeros 5 mL.
- 5) Se tomó una alícuota de 3 mL del filtrado y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL., se aforó con agua destilada y se agitó con el vortex durante 1 minuto.

La concentración resultante fue de 75 µg/mL.

Solución estándar:

- 1) Se pesó con exactitud 30 mg. del estándar secundario de pentoxifilina.
- 2) Se transfirió dicha masa a un matraz volumétrico de 25 mL. Se disolvió con agua, se aforó y se agitó con el vortex.

Parte experimental.

3) Se tomó una alícuota de 3 mL de la solución anterior y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL. Se aforó con agua y se agitó con el vortex.

La concentración resultante fue de 75 µg/mL

Procedimiento analítico:

Se leyeron ambas soluciones en el espectrofotómetro utilizando una celda de 0.5 cm. a una longitud de 254 nm., haciendo una corrección con un blanco de agua destilada.

Cálculos

Se calcularon los miligramos de pentoxifilina presente en la gragea por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{Mg de P.a. / tableta} = (\text{AM} / \text{AS}) * [\text{Std}] * (\text{PBHstd} / 100) * (\text{Af1M} / \text{a1M}) * (\text{Af2M} / \text{PM}) * (\text{PPT})$$

De donde:

AM = Absorbancia de la muestra.

AS = Absorbancia del estándar.

[Std] = Concentración del estándar.

PBHstd = Pureza en base húmeda del estándar.

Af1M = Primer aforo de la muestra.

a1M = alícuota tomada.

Af2M = Segundo aforo de la muestra.

PM = Peso de la muestra.

PPT = Peso promedio de la gragea.

Para calcular el % de pentoxifilina presente por gragea se utilizo la siguiente relación:

$$\begin{array}{l} \text{mg de pentoxifilina (marbete)}\text{-----}100 \% \\ \text{mg de pentoxifilina (Muestra)}\text{-----} X \% \end{array}$$

Criterio de aceptación: El promedio del % de pentoxifilina presente por gragea debe de estar entre 90 y 110 % según lo indicado en el marbete con un coeficiente de variación igual o menor al 2 %.

3.4.3 Uniformidad de dosis (variación de masa).

Para realizar este cálculo se consideró el peso promedio de la gragea y la cantidad de principio activo presente de acuerdo al resultado de la valoración. Se determinó la cantidad de principio activo que correspondería por gragea según su peso, tomando en consideración la siguiente relación:

$$\text{mg presente en la tableta X} = \frac{\text{Peso de la gragea X} * \text{mg de pentoxifilina (resultado valoración)}}{\text{Peso promedio de la gragea}}$$

Posteriormente con la siguiente relación se determina el % de principio activo presente por gragea:

$$\% \text{ de P.A. presente en la gragea X} = \frac{\text{mg presente en la tableta X} * 100 \%}{\text{mg de pentoxifilina (marbete)}}$$

Esta relación se realizó para cada una de las 10 grageas pesadas en el apartado de la prueba de identidad, se obtiene la DER (desviación estándar relativa) correspondiente.

Criterio de aceptación: No menos de 9 de las 10 unidades deben de estar dentro del intervalo de 85 – 115 % de la cantidad teórica indicada en el marbete y con un DER menor o igual al 6 %.

3.5 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

El método para cuantificar la pentoxifilina fue espectrofotométrico y se realizó conforme a las recomendaciones de la NOM-177-SSA1-1998, donde se establece la validación del sistema y del método.

Los parámetros evaluados para validar el sistema fueron:

- * Linealidad.
- * Precisión evaluada como repetibilidad y reproducibilidad.

Los parámetros evaluados para validar el método fueron:

- * Efecto del filtro
- * Linealidad del método.
- * Exactitud como % de recobro.
- * Precisión.
- * Estabilidad del estándar.

3.5.1 Validación del sistema.

3.5.1.1 Determinación de la λ máxima.

Se determinó el espectro que presenta la pentoxifilina en la región U.V., disuelta en el medio de disolución (agua). Se seleccionó la longitud de máxima absorción para la cuantificación del analito de interés.

Metodología:

Se pesó con exactitud 30 mg del estándar de pentoxifilina, se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL. Se disolvió y se aforó con agua. Por último se agitó en el vortex durante 1 minuto.

De la solución anterior se tomó una alícuota de 3 mL y se pasaron a un matraz volumétrico de 50 mL, se agregó agua hasta el aforo y se agitó con el vortex durante un minuto.

La concentración resultante es de 75 µg/mL

Procedimiento analítico:

Se leyó la solución en el espectrofotómetro utilizando una celda de 0.5 cm. realizando un barrido de 200 a 400 nm. y caracterizando los picos y valles del espectro obtenido.

3.5.1.2 Linealidad del sistema:

Para evaluar este parámetro se preparó una curva con 5 niveles de concentración (por triplicado) de 24, 48, 72, 96 y 120 µg/mL.

Metodología:

Elaboración de la solución estándar de pentoxifilina.

Se pesó con exactitud 30 mg. de pentoxifilina estándar secundario, se transfirió dicha masa a un matraz volumétrico de 25 mL. Se disolvió y se aforó con agua. Por último se agitó en el vortex durante 1 minuto.

La solución resultante tuvo una concentración de 1200 µg/mL.

Elaboración de las diluciones para la curva patrón.

Tabla III. Alícuotas y aforos para la elaboración de la curva de calibración de pentoxifilina:

NIVEL	Alícuota tomada de la solución stock. (mL)	Aforo con agua destilada (mL)	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)
1	1	50	24
2	2	50	48
3	3	50	72
4	4	50	96
5	5	50	120

Procedimiento analítico:

Leer las soluciones en el espectrofotómetro utilizando una celda de 0.5 cm. a una longitud de 254 nm, (longitud de onda seleccionada según el punto 3.3.1.1) haciendo una corrección con un blanco de agua destilada.

Cálculos:

Se realizó la regresión lineal relacionando la concentración nominal y la absorción obtenida y se determinaron los parámetros: m , b , r , r^2 y $S_{y/x,r}$

Criterio de aceptación: el coeficiente de regresión debe de ser igual o mayor de 0.99 y un error relativo debido a la regresión ($S_{y/x,r}$) menor al 2%.

3.5.1.3 Precisión evaluada como repetibilidad y reproducibilidad:

Para evaluar la repetibilidad se prepararon 3 curvas independientemente de una misma solución stock en un mismo día, y para evaluar la reproducibilidad se realizó lo mismo pero en diferente día.

Se leen las soluciones en el espectrofotómetro utilizando una celda de 0.5 cm a una longitud de 254 nm, haciendo una corrección con un blanco de agua destilada.

Cálculos:

Se cálculo el Fr de cada uno de los niveles de cada curva, de los dos días. Se calculo su promedio, D.E. y C.V. de los Fr.

Criterio de aceptación:

El C.V. de los Fr de los 5 niveles de las 6 curvas, debe ser menor o igual al 2%.

3.5.2 Validación del método.

3.5.2.1 Efecto del filtro.

Metodología:

Se elaboraron por quintuplicado, las soluciones de los niveles que corresponden a las concentraciones de 48, 96, 120 µg/mL.

Se dividieron en dos partes, la primera se depositarán en tubos de ensaye para posteriormente leerlas en el espectrofotómetro.

La segunda se filtrarán pasándolos por filtros de teflón desechando los primeros 2 mL.

Procedimiento analítico:

Leer las soluciones filtradas y sin filtrar en el espectrofotómetro utilizando una celda de 0.5 cm. a una longitud de 254 nm, haciendo una corrección con un blanco de agua destilada.

Cálculos: Se calculo el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación para las soluciones filtradas y directas. De determino el % de diferencia por medio de la siguiente formula:

$$\% \text{ de Diferencia} = ((SD - SF) / SD) * 100$$

De donde:

SD = promedio de las soluciones directas.

SF = promedio de las soluciones filtradas.

Criterio de aceptación: La diferencia entre el promedio de las soluciones directas y el promedio de las soluciones filtradas no debe ser mayor al 2 %.

3.5.2.2 Linealidad del método:

La linealidad del método se determinó utilizando la técnica del estándar adicionado, el cual consiste en realizar una curva del sistema tomando los niveles de concentración y elaborar otra curva, solo que en vez de pesar el estándar se pesa el polvo equivalente de estándar proveniente de la gragea triturada y se le adiciona una cantidad conocida y constante de estándar, de tal forma que la última curva debe de ser paralela a la del sistema.

Metodología:

Preparación de la solución stock de muestra:

Del polvo proveniente de la trituración de la gragea:

1. Se pesó lo equivalente a 30 mg de pentoxifilina.
2. Se transfirió dicha masa a un matraz volumétrico de 25 mL, se agregó aproximadamente 20 mL de agua y se colocó en el baño de ultrasonido hasta disolución total, se aforó con agua y se agitó con el vortex durante 1 minuto.
3. Se filtró la solución anterior y se descartaron los primeros 5 mL.

La solución resultante tuvo una concentración de 1200 µg/mL

Preparación de la solución de estándar adicionado:

De la solución stock (1200 µg/mL), se tomó una alícuota de 4 mL y se llevó a un matraz volumétrico de 50 mL, se aforo con agua y se agitó con el vortex.

La solución resultante tuvo una concentración de 96 µg/mL.

Elaboración de las diluciones para la curva de calibración del método con estándar adicionado:

Tabla IV. Descripción de las alícuotas y aforos en cada nivel para elaborar la curva del método con estándar adicionado:

Alícuota de la solución stock muestra (mL.)	Alícuota de la solución de estándar Adicionado. (mL)	Aforo final (mL)	Concentración final ($\mu\text{g/mL}$)
1	4	50	33.6
2	4	50	57.6
3	4	50	81.6
4	4	50	105.6
5	4	50	129.6

Se preparó además una curva del sistema de acuerdo al procedimiento indicado en la Tabla III.

Procedimiento analítico:

Se leyeron las soluciones tanto de la curva del método como del sistema en el espectrofotómetro utilizando una celda de 0.5 cm. a una longitud de 254 nm, se utilizó agua destilada como blanco.

Cálculos:

Se graficaron las absorbancias vs [Pentoxifilina] de las dos curvas.

Se obtuvo la regresión lineal y se calcularon sus pendientes, ordenada al origen, r , r^2 y $S_{y/x,t}$

Criterio de aceptación: Las pendientes de las dos curvas deben de ser similares, sus coeficientes de determinación mayor o igual a 0.99 y un error relativo debido a la regresión ($S_{y/x,t}$) menor al 3%.

3.5.2.3 Exactitud evaluada como % de recobro.

Para calcular el % de recobro se utilizaron las gráficas de la linealidad del método.

Cálculos: De las absorbancias obtenidas de la curva del método éstas se interpolaron en la curva del sistema obteniéndose así las concentraciones recuperadas. Las concentraciones adicionadas son aquéllas que teóricamente suman la cantidad de principio activo de la gragea que adicionamos a cada matraz, mas la cantidad de estándar adicionado.

Con la siguiente fórmula se calculó el % de recobro en cada uno de los 5 puntos de la curva del método.

$$\% \text{ de recobro} = (\text{Cantidad recuperada} / \text{Cantidad adicionada}) * 100$$

Con los 5 niveles se obtuvo el promedio del % de recobro para cada uno de los productos comerciales en estudio

Criterio de aceptación: El promedio del % de recobro debe de estar en el intervalo de 97 – 103 %.

3.5.2.4 Precisión del método:

Este parámetro se calculó, obteniéndose el coeficiente de variación del % de recobro en los cinco niveles.

Criterio de aceptación: El C.V. para el promedio del % de recobro debe de ser menor al 3 %.

3.5.2.5. Estabilidad de la pentoxifilina.

Las condiciones en que se estudió la estabilidad fueron las siguientes:

- Temperatura de 37 °C con luz.
- Refrigeración con luz.
- Refrigeración sin luz.

Metodología.

Preparación de la solución estándar a evaluar su estabilidad.

Para evaluar la estabilidad, se elaboró una solución del estándar cuya concentración fuera 72 µg/mL., y ésta se dividió en tres partes para ponerla en las condiciones antes descritas.

Preparación de las soluciones estándar t=0.

Cada vez que se leía en el espectrofotómetro la solución para evaluar su estabilidad, en el intervalo de tiempo propuesto se realizaba una solución nueva a la misma concentración (solución tiempo 0).

Procedimiento analítico:

Se leyeron las soluciones a evaluar su estabilidad junto con soluciones t=0 en el espectrofotómetro utilizándose una celda de 0.5 cm. a una longitud de 254 nm, utilizando agua destilada como blanco.

Tabla V. Evaluación de la estabilidad de la pentoxifilina.

Condiciones	Temperatura 37 °C (hr)	Refrigeración con luz (Días)	Refrigeración sin luz (Días)
Tiempos	0	0	0
	4	1	1
	10	2	2
	24	4	4
		7	7

Cálculos:

Se calculó la concentración presente en la solución a evaluar su estabilidad con la siguiente relación:

$$[S.e.] = ([ST_0] * Absorbancia de la S.e.) / absorbancia de la ST_0$$

ST₀ = Solución tiempo 0.

S.e. = Solución a evaluar su estabilidad.

[ST₀] = Concentración de la solución tiempo 0.

[S.e.] = Concentración de la solución a evaluar su estabilidad.

Se calculó del % de diferencia de pentoxifilina presente en el tiempo X con relación al tiempo 0.

$$\% \text{ de diferencia de Pentoxifilina en el } t_x = ([S.e.]_{t0} - [S.e.]_{t_x}) / [S.e.]_{t0} * 100$$

[S.e.]_{t_x} = Concentración de la solución en el tiempo x.

[S.e.]_{t0} = Concentración de la solución en el tiempo 0, o sea el calculado a través de lo que se pesó en la balanza.

Criterio de aceptación: El % de pentoxifilina presente no debe tener una diferencia del 3 % con respecto al tiempo 0.

3.6 PRUEBA DE PERFIL DE DISOLUCIÓN.

Al término de la validación de nuestro método analítico y el desarrollo del control de calidad de nuestros productos en estudio se procedió a la evaluación del perfil de disolución. Previamente se verifico la calibración del disolutor.

Condiciones del disolutor:

Aparato: aparato II (paletas).

Medio de disolución: agua destilada desgasificada.

Volumen de medio: 900 mL.

Velocidad: 75 rpm.

Temperatura: 37°C +/- 0.5°C.

Tiempos de muestreos: (0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 7.0, 10.0, 22.5 y 24.0 horas)

Metodología:

- 1) Se preparó el baño de agua (agua desionizada)
- 2) Se encendió el equipo poniendo en el controlador las condiciones de trabajo (temperatura, rpm y tiempo de disolución).
- 3) Se coloca en cada vaso 900 mL. del medio previamente desgasificado, procurando no producir burbujas al depositarlos en el vaso.
- 4) Se checó la temperatura del medio cuidando que se mantuviera a 37°C +/- 0.5°C así como la velocidad de agitación (75 rpm).
- 5) Al tener las condiciones establecidas se procedió a colocar una gragea en cada vaso simultáneamente, y se accionó la rotación de las paletas.
- 6) Se procedió a tomar las muestras (3 mL. del medio) a los tiempos establecidos anteriormente sin reposición de volumen.
- 7) Se realizaron las diluciones necesarias para cada muestra con el fin de que las absorbancias estuvieran dentro de la curva del sistema.
- 8) Se leyeron las muestras en el espectrofotómetro a 254 nm conjuntamente con una curva patrón hecha en el día de trabajo.

Cálculos:

- 1) Se calcularon las concentraciones de las muestras interpolando las absorbancias de muestras en la curva patrón.
- 2) Se determinó la cantidad disuelta del principio activo tomando el volumen total del medio.
- 3) Se calculó % disuelto en cada tiempo, de acuerdo a lo indicado en el marbete y se determinó su promedio, desviación estándar y % C.V., para las 12 unidades estudiadas en cada tiempo.
- 4) Se construyeron las curvas de promedio del % disuelto vs tiempo de cada lote en estudio.
- 5) Se calculó el factor de similitud (f_2) con la siguiente fórmula:

$$F_2 = 50 \log \{ [1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

De donde :

n = Número de tiempos tomados en el perfil.

R_t = Promedio del % disuelto del medicamento de Referencia en el tiempo t .

T_t = Promedio del % disuelto del medicamento de Prueba en el tiempo t .

Criterio de aceptación: dos perfiles de disolución se consideran similares si el valor de f_2 es mayor a 50. Para utilizar los datos de los perfiles, el coeficiente de variación no debe ser mayor al 20 % para el primer punto, y al 10 % en los siguientes puntos.

4.0 RESULTADOS.

4.1 CONTROL DE CALIDAD:

4.1.1 Identidad.

El espectro de absorción ultravioleta de cada producto comercial en estudio, presentó los mismos máximos y mínimos que la solución de referencia de pentoxifilina.

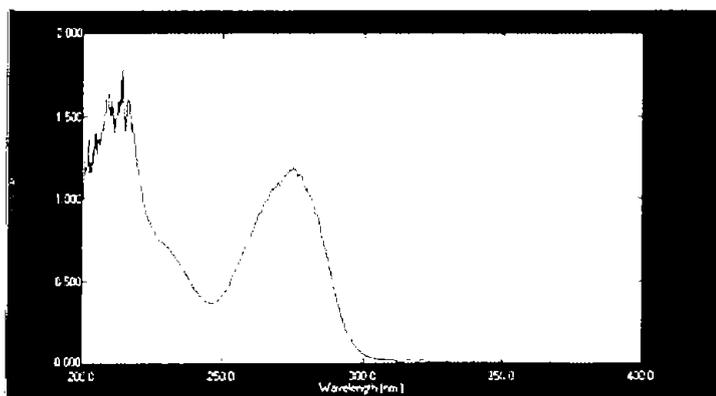


Figura 2. Espectro de la pentoxifilina sustancia de referencia.

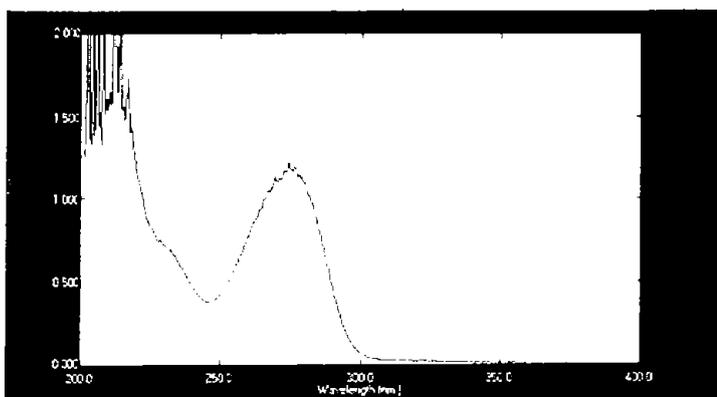


Figura 3. Espectro de las grageas de liberación prolongada del producto A.

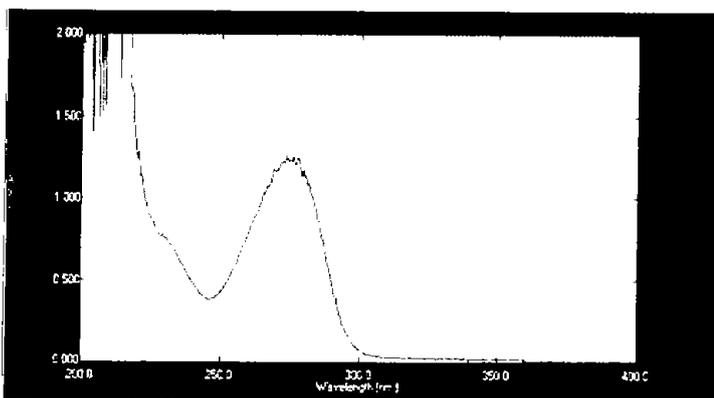


Figura 4. Espectro de las grageas de liberación prolongada del producto B.

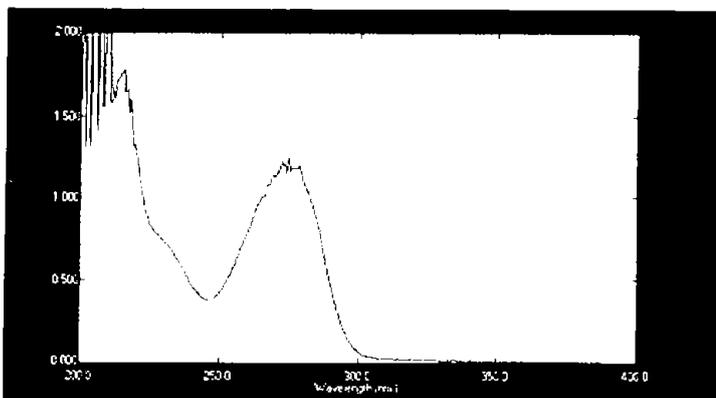


Figura 5. Espectro de las grageas de liberación prolongada del producto C.

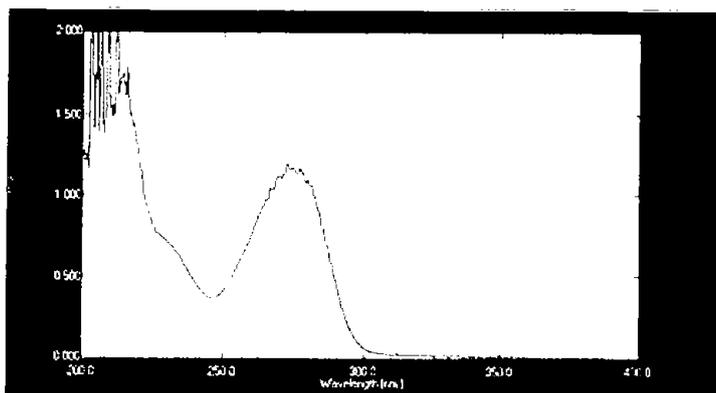


Figura 6. Espectro de las grageas de liberación prolongada del producto D.

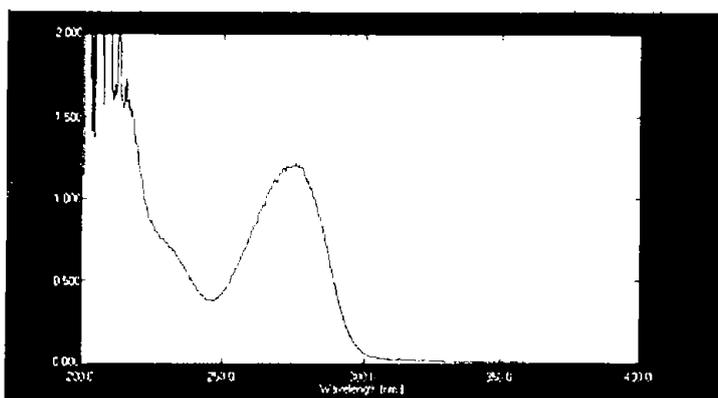


Figura 7. Espectro de las grageas de liberación prolongada del producto E.

4.1.2 Valoración.

En la tabla VI se presentan los resultados de la valoración de los productos comerciales en estudio:

Tabla VI. Resultados de la valoración de las grageas de liberación prolongada:

Producto	A %	B %	C %	D %	E %
Lote 1	96.2	99.2	101.1	93.2	97.4
Lote 2	96.8	95.2	93.7	96.7	97.0

4.1.3 Uniformidad de dosis.

En la tabla VII se presentan los resultados de uniformidad de dosis por el método de variación de masa de los productos comerciales.

Tabla VII. Resultados de la uniformidad de Dosis.

Marca	A		B		C		D		E	
Lote	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2	E1	E2
Unidad	%		%		%		%		%	
1	95.8	96.1	98.7	95.4	102.0	91.0	94.4	95.1	97.1	95.9
2	96.5	96.3	99.7	95.7	100.7	92.7	93.7	94.9	96.8	96.3
3	96.3	96.7	97.7	95.5	101.5	94.7	93.5	96.1	97.3	97.4
4	95.7	96.5	100.6	95.4	100.1	95.2	92.1	96.7	99.8	97.9
5	94.8	96.7	98.0	95.8	100.8	93.1	93.6	97.9	96.6	96.9
6	95.4	100.0	98.7	94.7	103.0	93.5	92.5	97.3	97.7	97.3
7	96.6	96.4	99.3	95.3	100.2	94.8	94.1	97.4	96.9	97.1
8	97.1	96.4	100.0	96.3	100.7	94.0	92.2	97.3	96.8	97.0
9	96.7	97.3	99.6	93.8	101.5	94.3	92.8	98.5	97.5	97.2
10	97.5	96.1	100.0	94.1	100.4	94.1	93.1	95.4	97.4	97.0
Promedio	96.2	96.9	99.2	95.2	101.1	93.7	93.2	96.7	97.4	97.0
% C.V.	0.85	1.19	0.93	0.81	0.89	1.31	0.84	1.27	0.94	5.85

4.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LA PENTOXIFILINA EN AGUA.

4.2.1 Validación del sistema.

Tabla VIII. RESULTADOS DE LA LINEALIDAD DEL SISTEMA EN DOS DÍAS.

Día	Concentración (µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3
1	24	0.176	0.179	0.183
	48	0.356	0.370	0.364
	72	0.535	0.542	0.530
	96	0.708	0.699	0.723
	120	0.887	0.889	0.899
	m	0.0074	0.0073	0.0075
	b	0.0002	0.0111	0.0025
	r	0.99998	0.99948	0.99980
	r2	0.99996	0.99896	0.99961
	Sy/x,r	0.21	1.03	0.65
2	24	0.174	0.178	0.180
	48	0.353	0.351	0.355
	72	0.520	0.524	0.523
	96	0.677	0.676	0.680
	120	0.853	0.871	0.870
	m	0.0070	0.0071	0.0071
	b	0.0108	0.0067	0.0101
	r	0.99978	0.99944	0.99962
	r2	0.99956	0.99889	0.99925
	Sy/x,r	0.64	1.04	0.85

Tabla IX. Evaluación de la precisión del sistema (repetibilidad y reproducibilidad).

Concentración (µg/mL)	Día	Curva	Absorbancia	Factor de Respuesta
24	1	1	0,176	0,0073
		2	0,179	0,0075
		3	0,181	0,0075
	2	1	0,174	0,0073
		2	0,178	0,0074
		3	0,180	0,0075
48	1	1	0,356	0,0074
		2	0,361	0,0075
		3	0,362	0,0075
	2	1	0,353	0,0074
		2	0,351	0,0073
		3	0,355	0,0074
72	1	1	0,535	0,0074
		2	0,542	0,0075
		3	0,530	0,0074
	2	1	0,520	0,0072
		2	0,524	0,0073
		3	0,523	0,0073
96	1	1	0,708	0,0074
		2	0,699	0,0073
		3	0,723	0,0075
	2	1	0,677	0,0071
		2	0,678	0,0071
		3	0,680	0,0071
120	1	1	0,887	0,0074
		2	0,889	0,0074
		3	0,899	0,0075
	2	1	0,853	0,0071
		2	0,871	0,0073
		3	0,870	0,0073
Promedio:				0,0073
D. E.:				0,0001
% C.V.:				1,97

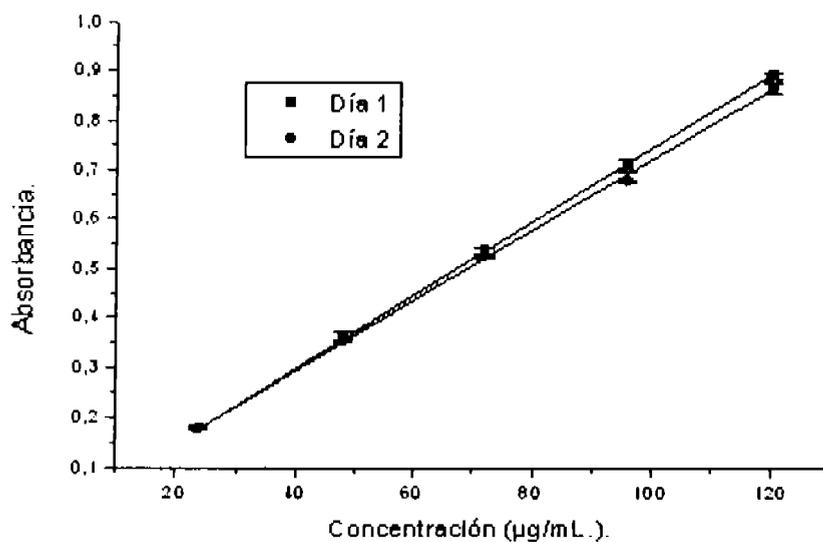


Figura 8. Linealidad del sistema para la cuantificación de la pentoxifilina en el medio de disolución (agua).

4.2.2 Validación del método.

4.2.2.1 Efecto del filtro.

Tabla X. Efecto del filtro (Nivel bajo):

48 µg/mL		
	Directa	Filtrada
	0,3589	0,3634
	0,3557	0,3640
	0,3563	0,3583
	0,3591	0,3645
	0,3535	0,3607
Promedio:	0,3589	0,36218
Desviación estándar	0,003	0,003
% C.V.	0,73	0,72
% Diferencia	1,48	

Tabla XI. Efecto del filtro (Nivel medio):

96 µg/mL		
	Directa	Filtrada
	0,7035	0,7032
	0,7074	0,7102
	0,7019	0,7012
	0,7012	0,7047
	0,7078	0,7098
Promedio:	0,70432	0,70582
Desviación estándar.	0,003	0,004
% C.V.	0,43	0,57
% Diferencia	0,21	

Tabla XII. Efecto del filtro (Nivel alto):

120 µg/mL	
Directa	Filtrada
0,8708	0,8724
0,8855	0,8984
0,8776	0,8844
0,8816	0,8844
0,8823	0,8943
Promedio:	0,87956
Desviación estándar.	0,010
% C.V.	1,14
% Diferencia	0,82

4.2.2.2 Linealidad del método.

A continuación se muestran los resultados de la linealidad del método por la técnica del estándar adicionado.

Tabla XIII. Resultados de la regresión lineal de las curvas del método de los productos comerciales.

MARCA	A	B	C	D	E
m	0.0070	0.0071	0.0069	0.0072	0.0071
b	0.0629	0.0937	0.0757	0.0669	0.0519
r	0.99963	0.99979	0.99816	0.99954	0.99979
r ²	0.99925	0.99957	0.99631	0.99908	0.99958
Sy/x,r	0.84	0.64	1.85	0.96	0.64

4.2.2.3 Exactitud y precisión del método..

Resultados.

Tabla XIV. Resultados del promedio del % de recobro.

MARCA	% PROMEDIO.	% C.V.
A	100.2	1.4
B	102.8	1.2
C	99.4	1.4
D	98.5	1.3
E	98.2	1.2

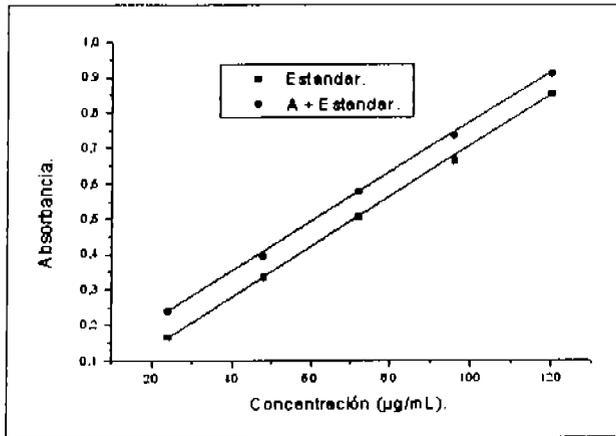


Figura 9. Linealidad del método analítico para la cuantificación del producto A.

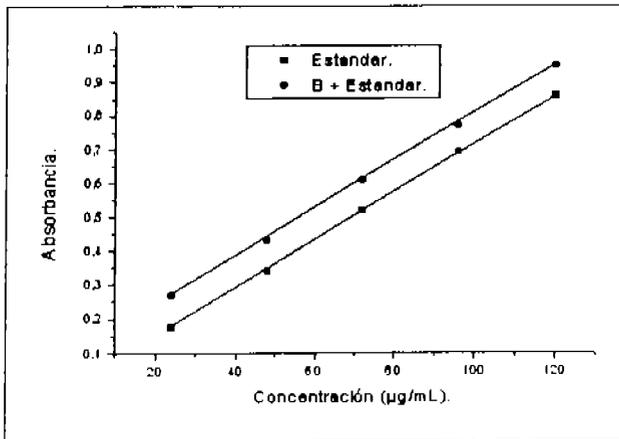


Figura 10. Linealidad del método analítico para la cuantificación del producto B.

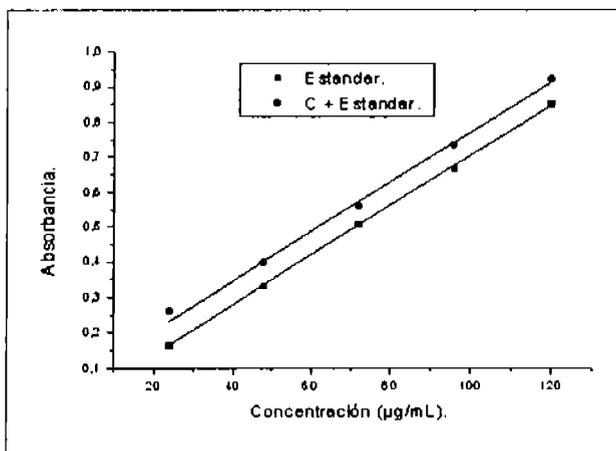


Figura 11. Linealidad del método analítico para la cuantificación del producto C.

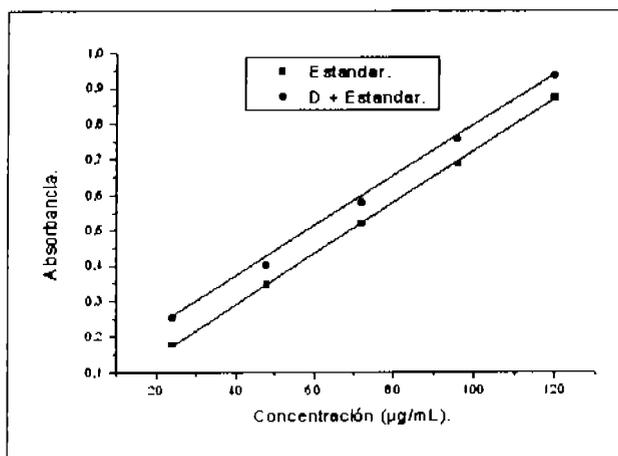


Figura 12. Linealidad del método analítico para la cuantificación del producto D.

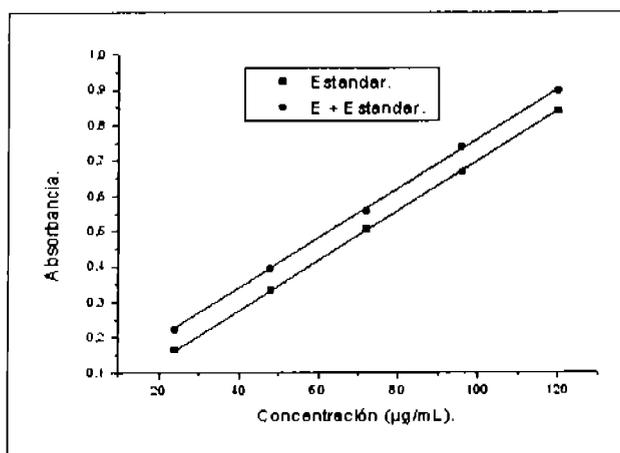


Figura 13. Linealidad del método analítico para la cuantificación del producto E.

4.2.2.4 Estabilidad de la Pentoxifilina.

A continuación se dan los resultados de la estabilidad de la pentoxifilina, como % de pentoxifilina encontrado en la solución con referencia al tiempo $t=0$, calculando las concentraciones en cada tiempo con la ayuda de una solución recién preparada de estándar a la misma concentración de las soluciones a evaluar su estabilidad.

Tabla XV. % de diferencia de pentoxifilina presente en las soluciones que se evaluaron su estabilidad con respecto al tiempo inicial.

Tiempo (hr)	Condiciones evaluadas		
	37 °C	Refrigeración con luz	Refrigeración sin luz
0	0	0	0
4	0.1		
10	0.3		
24	0.7	0.8	0.6
48		1.5	1.2
72		2.5	2.1
144		3.8	2.8

4.3 RESULTADOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN.

La tabla XVI muestra el % disuelto contra tiempo de cada producto comercial así como de sus lotes respectivos.

Tabla XVI. % Disuelto contra tiempo en cada producto en estudio.

Marca	A		B		C		D		E	
Lote	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2	E1	E2
% Disuelto	%		%		%		%		%	
Tiempo (hrs).										
0.5	9.6 [5.1]	9.8 [4.5]	11.3 [9.9]	11.4 [11.14]	7.3 [7.7]	7.6 [7.9]	7.2 [17.6]	7.4 [12.3]	10.4 [10.3]	11.9 [10.2]
1.0	14.5 [4.1]	14.6 [3.5]	17 [8.9]	17.1 [10.0]	13.4 [9.7]	13.5 [9.0]	11.7 [8.3]	11.9 [8.7]	17.2 [5.1]	17.9 [6.9]
2.0	21.5 [4.0]	21.8 [2.7]	26.6 [6.7]	27.9 [8.6]	21.8 [5.8]	24.2 [7.2]	18.9 [9.9]	19.6 [10.7]	25.9 [6.0]	28.3 [4.7]
4.0	34.3 [2.7]	34.4 [2.0]	41.7 [5.4]	40.9 [6.8]	37.1 [3.6]	39.6 [8.7]	32.1 [7.0]	33 [8.7]	43 [4.5]	42.6 [3.5]
7.0	50.2 [3.0]	50 [2.1]	60.1 [5.9]	58.2 [8.2]	56.5 [3.6]	58.4 [7.6]	48.9 [6.5]	51.3 [8.4]	62.4 [6.0]	63 [3.6]
10.0	63.4 [2.8]	65.2 [2.7]	75 [5.8]	70.9 [7.0]	74.3 [4.2]	74.7 [6.3]	64.6 [5.3]	67.2 [7.7]	77.4 [4.9]	79.3 [3.9]
22.5	96 [1.3]	96.9 [1.7]	100.2 [1.4]	98.6 [2.1]	96 [1.5]	94.6 [1.1]	96.6 [3.2]	101.6 [3.1]	98.1 [1.3]	98.1 [0.6]
24.0	96.4 [1.2]	97.1 [1.7]	100.9 [1.1]	98.7 [1.5]	96.1 [2.0]	95.0 [1.1]	98.4 [3.1]	101.6 [2.8]	98.7 [1.1]	98.3 [0.7]

Nota: los números dentro de los corchetes indican las desviaciones estándares.

Resultados.

En la figura 14, se muestra el comportamiento de los perfiles de disolución de los lotes asignados 1, y en la figura 15 se muestran los de los lotes asignados 2.

Nota: Los medicamentos innovadores están asignados como A1 y A2.

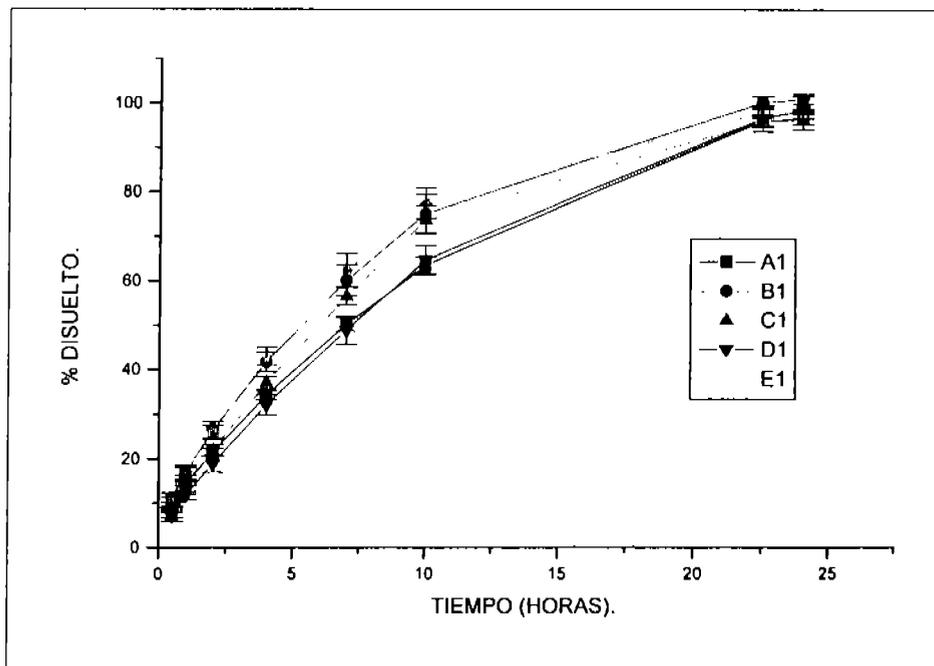


Figura 14. Perfiles de disolución de las grageas de liberación prolongada (Lote 1).

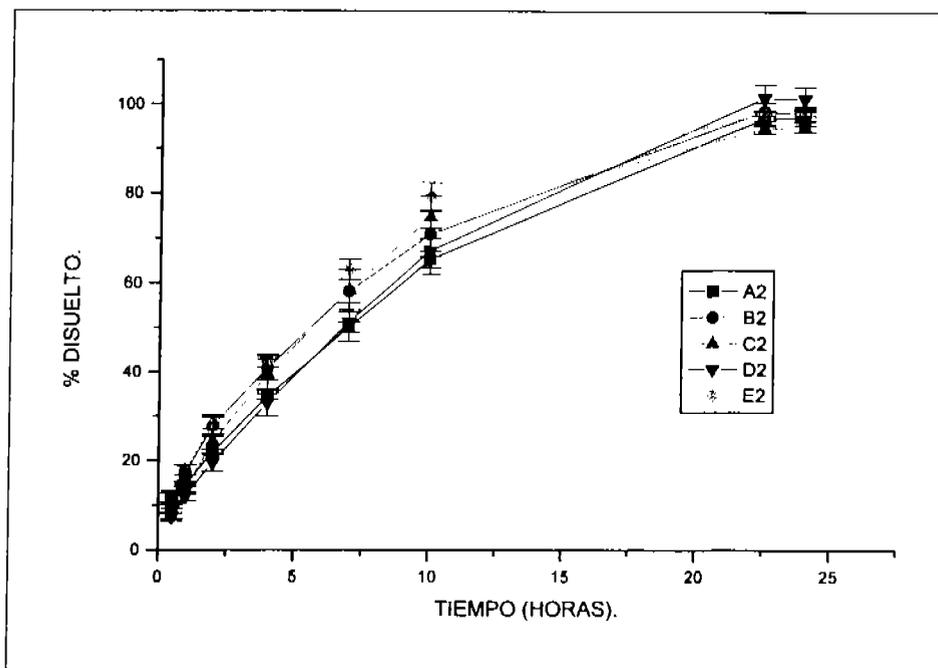


Figura 15. Perfiles de disolución de las grageas de liberación prolongada (Lote 2).

5.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS.

5.1 Control de calidad de los productos comerciales en estudio.

De acuerdo con los resultados obtenidos de los 10 lotes en el estudio descritos en las figuras 2, 3, 4, 5, 6 y 7 y de las tablas VI y VII para las pruebas de identidad, valoración y uniformidad de dosis, todos los productos pasan la prueba de control de calidad, ya que los resultados se encuentran dentro de los criterios de aceptación indicados en la parte correspondiente.

Cabe mencionar que existe un punto crítico, para la valoración, que fue el tratamiento de la muestra en el caso del producto E, ya que éste cuenta con un tipo de excipiente que formaba grumos al adicionarle el agua y esto dificultaba la adecuada disgregación de estos y por consiguiente la liberación del principio activo. En todos los demás productos era suficiente la incubación en baño de ultrasonido durante 15 minutos para la disgregación de estos grumos y la solubilidad del principio activo, en cambio en el producto E se requirieron hasta 2 veces la sonicación de 15 minutos cada uno.

5.2 Validación del método analítico.

5.2.1 Validación del sistema.

Los resultados de la tabla VIII, muestran que la linealidad del sistema fue apropiada ya que se obtuvo una r mayor a 0.99 y un error relativo debido a la regresión menor al 2 % en el intervalo de concentración de 24 a 120 $\mu\text{g/ml}$.

En la tabla IX se puede apreciar que la precisión tanto evaluada como repetibilidad como reproducibilidad en el sistema es la adecuada ya que el coeficiente de variación en el factor de respuestas es menor del 2 %

5.2.2 Validación del método.

5.2.2.1 Efecto del filtro.

Como se puede apreciar en las tablas X, XI y XII, no existe diferencia significativa entre las absorbancias de las soluciones filtradas y de las soluciones directas, en los tres niveles evaluados, ya que el % de diferencia fue menor a 2.

Para llegar a garantizar que no exista diferencia significativa entre las absorbancias (mayor al 2 %), se tienen que tomar en cuenta las siguientes indicaciones, según lo observado experimentalmente:

- a) Deben de ser filtros de 0.1 micras.
- b) Deben de ser nuevos sí no, se requiere un lavado de metanol : agua, (1:1), en el sonicador durante 15 minutos y después de otros 2 lavados con agua durante 10 minutos cada uno.
- c) Se debe de tomar en cuenta que para cuantificar las soluciones se debe primero saturar el filtro con 2 mL. de la solución problema para desecharla y posteriormente tomar otra cantidad de la misma solución para leerla.
- d) En el ensayo de la disolución, solo se requiere hacer la metodología anterior para la saturación en primer muestreo y posteriormente se toman las muestras sin desecharlas.

5.2.2.2 Linealidad del método.

En la linealidad del método para los 5 productos comerciales en estudio por el ensayo del estándar adicionado, se llegó al siguiente análisis de resultados:

- a) Las curvas del método para las 5 marcas comerciales fueron lineales ya que su coeficiente de correlación era igual o mayor al 0.99 con un error relativo debido a la regresión menor al 3 % como se puede observar en la tabla XIII.
- b) Son paralelas entre si, ya que sus pendientes fueron muy similares a la pendiente del sistema.
- c) Por último se puede mencionar que no hay alguna evidencia, para poder afirmar que exista alguna interferencia entre los excipientes de los productos en estudio y el principio activo, en la determinación espectrofotométrica, a la longitud de onda trabajada.

5.2.2.3 Exactitud y precisión del método.

La exactitud (% de recobro) obtenido en las cinco marcas en estudio con sus respectivos niveles fueron aceptables ya que todos se encontraron entre el rango de 97 – 103 %; como lo indica la tabla XIV. La precisión fue aceptable también, ya que el % C.V. del promedio del por ciento de recobros de cada producto es menor a 2.

5.2.2.4 Estabilidad de la pentoxifilina.

Según los resultados de la tabla XV de la determinación de la estabilidad de la pentoxifilina en diferentes condiciones, se tiene que:

- a) La pentoxifilina no sufrió una degradación significativa a 37 °C durante las 24 horas de estudio, garantizando así que los ensayos de los perfiles de disolución no existe una degradación significativa del principio activo.
- b) En la condición de refrigeración sin luz, no se observó degradación significativa durante los 6 días de estudio en que se realizó esta prueba. En cambio en la condición de refrigeración con luz en el sexto día se observa una degradación mayor al 3 %, y el tercer día se observa que todavía es estable ya que el % de diferencia es del 2.5 %, aunque se tendría que evaluar el cuarto y el quinto día para establecer hasta que día es estable.
- c) Tomando en cuenta lo anterior, la condición de refrigeración sin luz es la más adecuada para conservar las soluciones sin una degradación significativa hasta durante 6 días.

5.3 Perfiles de disolución.

De los datos que se presentan en la tabla XVI y de las figuras 14 y 15, se observa que los productos de prueba (B, C, D y E), se disuelven mas rápidamente que el producto de referencia (A).

5.3.1 Similitud entre los lotes de referencia.

Para calcular el factor de similitud de los perfiles de disolución de cada lote de los productos de prueba comparados con el producto de referencia, se realizó el cálculo de similitud entre los dos lotes del producto de referencia, para determinar que no exista diferencia entre éstos.

Tabla XVII. Prueba de la f_2 de similitud para los dos lotes del producto de referencia.

Tiempo	% disuelto lote1	% disuelto lote2
0,5	9,6	9,8
1	14,5	14,6
2	21,5	21,8
4	34,3	34,4
7	50,2	50,0
10	63,4	65,2
22,5	96,0	96,9
24	96,4	97,1
Suma $(A_1-A_2)^2$:		4,575
f_2 :		95,1

De la tabla anterior podemos decir que los 2 lotes de referencia, son muy similares en su perfil de disolución y por consiguiente se puede considerar cualquiera de ellos para el cálculo del factor de similitud (f_2) de los lotes de los productos de prueba. Se optó por tomar el lote A1 para realizar el cálculo.

5.3.2 Cálculo de la f_2 (factor de similitud) para los lotes de prueba.

Para el cálculo del factor de similitud para los 8 lotes de prueba, se utilizó la fórmula matemática, antes descrita en la parte experimental.

Tabla XVIII. Valores de f_2 obtenidos de los lotes de prueba al ser comparados con el producto de referencia A.

Producto	Lote 1	Lote 2
B	58.4	63.5
C	67.0	62.7
D	82.4	73.2
E	56.0	53.8

En la tabla anterior se puede observar, que todos los lotes en estudio pasan la prueba de similitud, aún cuando se disuelvan más rápidamente que el medicamento de referencia, ya que el valor de " f_2 " se encuentra entre el valor de 50-100.

6.0 Conclusiones.

Con base a los resultados obtenidos y sus respectivos análisis de éstos, se puede concluir lo siguiente:

- Los productos comerciales estudiados de pentoxifilina, cumplen con las especificaciones farmacopéicas de identidad, valoración y uniformidad de dosis.
- El método espectrofotométrico para la cuantificación de la pentoxifilina en agua, es adecuado para la realización de los perfiles de disolución.
- La metodología espectrofotométrica propuesta para la valoración de los productos en estudio es adecuada, aunque el punto crítico de éstas es el tratamiento de las muestras.
- Los perfiles de disolución de los productos de prueba (B, C, D y E) son similares al producto de referencia A.
- Dado que no se observaron diferencias entre los perfiles de disolución, se recomienda realizar un estudio de bioequivalencia para concluir si los resultados *in Vitro* corresponden a un posible comportamiento *in vivo*. Si no lo es, se recomienda utilizar otras condiciones (medio, pH, velocidad de agitación etc.) para la prueba de disolución.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Aiche J.M. "Biofarmacia". El manual moderno México (1983).
- 2) Cohen J., Hubert B., "The development of USP, dissolution and drug release standard". Pharm. Research Vol. 7. N. 10. 1983-1987 (1990).
- 3) Diccionario de Especialidades Farmacéuticas Pag. 17-18.
- 4) Donald L. Wise. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. Ed. Marcel Dekker Inc.
- 5) Drug Information American Hospital Formulary Service American Society of Hospital Pharmacists U.S.A. 1992. pp. 905-909.
- 6) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7^{ma} Edición. Secretaria de Salud México, 2000.
- 7) Farmacopea de los Estados Unidos. USP 26. United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Twinbrook Parkway, Rockville, EUA pp. 1432-1433.
- 8) Farmacopea Europea. 3^{ra} Edición 1996.
- 9) Goodman and Gilman, "Las bases farmacológicas de la terapéutica" (1996), Interamericana-Mc Graw-Hill. 9^{na} edición en español, Vol. I, capítulo 28. pp. 725-726.
- 10) Guerrero, Raymundo. "Estudio de disolución de TNPE en medicamentos de acción controlada". Tesis UNAM, Facultad de Química. (1993).
- 11) Guerrero Mota, Gerardo. "Estudio Comparativo de perfiles de Disolución de tabletas de Liberación Sostenida conteniendo Diclofenaco Sódico como monofarmaco". Tesis UNAM, Facultad de Química (2000).
- 12) Helman, Jose. Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo VII. México, Compañía Editorial Continental, S.A., 1981, pag. 2137-2157.
- 13) Lieberma H. "Pharmaceutical dosage form Tablets". Vol. III. Marcel Dekker Inc. New York (1982).
- 14) Maldonado Hernández Eduardo: "Estudio de Disolución para formulaciones de liberación sostenida conteniendo teofilina utilizando aparato II y III USP XXIII". Tesis UNAM. Facultad de Química (1997).
- 15) Orduña, S. "Aspectos Biofarmacéuticos sobre liberación sostenida de Aminofilina". Tesis UNAM, Facultad de Química, 1993.

Bibliografía.

- 16) Remington, "Farmacía 2", Ed. Medica Panamericana 17ª Edición. Buenos Aires, (1992).
- 17) Robinson, J., Lee V. "Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications" Vol. 29, 2ª Edición, Marcel Dekker Inc. New York, 1987.
- 18) Roman F. "Innovación y Desarrollo Farmacéutico" "Asociación Farmacéutica Mexicana 1990.
- 19) The Merck Index, thirteenth Edition. Editorial Staff pp. 7212.
- 20) Vademecum Pharmaceutico. (1994). Rezza Editores, S.A. de C.V. 3ª edición, monografía Trental 400 y 600.
- 21) Vilchis R. "Estudios de disolución de productos nacionales de liberación prolongada conteniendo Teofilina". Tesis UNAM 1996.
- 22) Welling P., Dobrinska M. "Controlled Drug Delivery" Vol. 29, Cap. 6. 2ª Edición Marcell Dekker, Inc. New York 1987 pp. 254-289.