

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**USO DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN EN EL  
DESARROLLO PRELIMINAR DE TABLETAS DE  
LIBERACIÓN SOSTENIDA DE AMINOFILINA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A:**

**FELIPE RODRÍGUEZ CONTRERAS**

**CIUDAD UNIVERSITARIA.**

**MÉXICO, D. F. 2007.**



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: Profa. Inés Fuentes Noriega.  
Vocal: Profa. Helgi Jung Cook  
Secretario: Profa. Honoria Fuentes Sixtos  
Primer Suplente: Prof. Arturo Rodríguez Peñaloza  
Segundo Suplente: Prof. Luis Jesús García Aguirre

Sitio donde se desarrolló el tema:

U. N. A. M.

Facultad de Química

Conjunto E, Lab. 112, Laboratorio de Biofarmacia

**Asesora**

**Dra. Inés Fuentes Noriega**

**Sustentante**

**Felipe Rodríguez Contreras**

## AGRADECIMIENTOS

A la **Dra. Helgi Jung** con respeto y admiración por el apoyo que me brindó para la realización de este trabajo y por ser un ejemplo digno a seguir.

A la **Dra. Inés Fuentes** por su valiosa dirección que hizo posible que este proyecto se hiciera realidad, por la confianza y paciencia que siempre me brindó, ya que no tengo palabras con que agradecerle.

Al **Profesor Manolo**, a la **Profesora Margarita Rodríguez**, al **Profesor Benjamín Sandoval**, por sus orientaciones en el estudio que se llevó a cabo.

A los miembros del Jurado **Profesora Honoria Fuentes**, **Profesor Arturo Rodríguez**, **Profesor Luis Jesús García**, por la revisión de esta tesis y por sus importantes comentarios al respecto.

A la **U. N. A. M.** por todo lo que me proporcionó para el estudio de mi carrera

## DEDICATORIA

Especialmente a mi hija **María** y a mi esposa **Alicia**, por ser lo más importante que representan en mi vida.

A mis padres **Juanita** y **Rafael** con todo el amor y respeto que se merecen.

A la **Sra. Hermelinda** y al **Sr. Fernando** por su apoyo incondicional.

A mis hermanos y sus familias **María Ofelia, Abel, Rosa María, María Elena, María del Carmen, Juanita, Arturo, Pepe, Agustín y Rafael.**

A mis compañeros de trabajo **Héctor, Jesús, Margarita, Mario, Ivette, Guillermo, Lola, Adriana, Toño, David, Enrique, Verónica, Irma y Mercedes,**

A **Martha, Salvador y familia** por su amistad y ayuda.

A mis amigos **Laura, Nacho, Humberto, Pablo, Héctor y Toño**

A **Juani, Enrique** y familia.

A todos mis compañeros del laboratorio 112, por su colaboración, amistad y experiencias que pasamos, en especial a **Julio César, Roberto Carlos, Lupita y Arturo.**

# I N D I C E

		<b>Págs.</b>
	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	13
	<b>RESUMEN DE LA TESIS</b> .....	14
<b>CAPITULO I.</b>	<b>ANTECEDENTES</b>	
<b>I.1</b>	Asma; definición y generalidades. ....	15
<b>I.1.1</b>	Principales causas del asma alérgica. ....	16
<b>I.1.2</b>	Principales causas del asma no alérgica. ....	16
<b>I.2</b>	Generalidades de las xantinas. ....	17
<b>I.2.1</b>	Generalidades de la Teofilina. ....	18
<b>I.2.2</b>	Generalidades de la Aminofilina. ....	20
<b>I.3</b>	Formulaciones de liberación sostenida. ....	21
<b>I.3.1</b>	Factores que influyen en el diseño de los sistemas de liberación sostenida de los fármacos. ....	24
<b>I.3.2</b>	Tipos de fármacos utilizados en tabletas de liberación sostenida .....	25
<b>I.3.3</b>	Métodos de formulación para tabletas de liberación sostenida. ....	26
<b>I.3.4</b>	Ventajas de las formulaciones de los sistemas de liberación sostenida. ....	29
<b>I.3.5</b>	Desventajas de las formulaciones de los sistemas de liberación sostenida .....	30
<b>I.4</b>	Estudios de disolución y evaluación de la cinética. ....	30
<b>I.4.1</b>	Reacciones de primer orden. ....	31
<b>I.4.2</b>	Factores que afectan la velocidad de disolución del fármaco. ....	32

<b>CAPITULO II.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL.</b> . . . . .	<b>35</b>
<b>II.1</b>	Materias primas, fármacos y reactivos utilizados en el desarrollo de las tabletas . . . . .	35
<b>II.2</b>	Instrumentos y equipos utilizados en el laboratorio. . . . .	37
<b>II.3</b>	Método de manufactura de las tabletas de liberación sostenida. . . . .	37
<b>II.4</b>	Estudios de perfil de disolución. Preparación de los medios de disolución. . . . .	38
<b>II.5</b>	Condiciones de disolución de las tabletas de liberación sostenida. . . . .	39
<b>CAPITULO III.</b>	<b>RESULTADOS.</b> . . . . .	<b>42</b>
<b>III.1</b>	Linealidad del sistema para la cuantificación de teofilina en jugo gástrico del primer día. . . . .	47
<b>III.2</b>	Linealidad del sistema para la cuantificación de teofilina en jugo gástrico del segundo día . . . . .	49
<b>III.3</b>	Linealidad del sistema para la cuantificación de teofilina en jugo intestinal primer día. . . . .	51
<b>III.4</b>	Linealidad del sistema para la cuantificación de teofilina en jugo intestinal del segundo día . . . . .	53
<b>III.5</b>	Cálculo de los valores del factor de similitud Prueba F2 Lote 2-1 . . . . .	85
	Prueba F2 Lote 2-2 . . . . .	86
	Prueba F2 Lote 2-3 . . . . .	87
<b>CAPITULO IV.</b>	<b>ANÁLISIS DE RESULTADOS.</b> . . . . .	<b>88</b>
<b>CAPITULO V.</b>	<b>CONCLUSIONES.</b> . . . . .	<b>92</b>
<b>CAPITULO VI.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.</b> . . . . .	<b>93</b>

## INDICE DE FIGURAS

Figura		Páginas
1	Estructura de la Teofilina.....	18
2	Estructura de la Aminofilina.....	21
3	Concentración del fármaco en sangre contra tiempo.....	28
4	1ª. Curva de calibración de Teofilina estandar secundario, del 1er. día en jugo gástrico.....	47
5	2ª. Curva de calibración de Teofilina estandar secundario, del 1er. día en jugo gástrico.....	47
6	3ª. Curva de calibración de Teofilina estandar secundario, del 1er. día en jugo gástrico.....	48
7	1ª. Curva de calibración de Teofilina estandar secundario, del 2º día en jugo gástrico .....	49
8	2ª. Curva de calibración de Teofilina estandar secundario, del 2º día en jugo gástrico .....	49
9	3ª. Curva de calibración de Teofilina estandar secundario, del 2º día en jugo gástrico .....	50
10	1ª. Curva de calibración de Teofilina estandar secundario, del 1er. día en jugo intestinal.....	51
11	2ª. Curva de calibración de Teofilina estandar secundario, del 1er. día en jugo intestinal.....	51

<b>Figura</b>		<b>Páginas</b>
12	3ª. Curva de calibración de Teofilina estandar secundario, del 1er. día en jugo intestinal.....	52
13	1ª. Curva de calibración de Teofilina estandar secundario, del 2º. día en jugo intestinal.....	53
14	2ª. Curva de calibración de Teofilina estandar secundario, del 2º. día en jugo intestinal.....	53
15	3ª. Curva de calibración de Teofilina estandar secundario, del 2º. día en jugo intestinal.....	54
16	Precisión del estándar de Teofilina en jugo gástrico del 1er. día.....	55
17	Precisión del estándar de Teofilina en jugo gástrico del 2o. día.....	56
18	Precisión del estándar de Teofilina en jugo intestinal del 1er. día.....	57
19	Precisión del estándar de Teofilina en jugo intestinal del 2o. día.....	58
20	Perfil de disolución en jugo gástrico de las tabletas Theo-Dur 200 mg.....	59
21	Gráfica de Theo-Dur 200 mg, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.....	59

<b>Figura</b>		<b>Páginas</b>
22	Perfiles de disolución en jugo intestinal de las tabletas de Theo-Dur 200 mg.....	60
23	Gráfica de Theo-Dur 200 mg, tiempo contra Ln % remanente, jugo intestinal. ....	61
24	Perfil de disolución del lote 1-1 en jugo gástrico .....	62
25	Gráfica del lote 1-1, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.....	62
26	Perfil de disolución del lote 1-2 en jugo gástrico.....	63
27	Gráfica del lote 1-2, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.....	63
28	Perfil de disolución del lote 1-3 en jugo gástrico .....	64
29	Gráfica del lote 1-3, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.....	64
30	Perfil de disolución del lote 2-1 en jugo gástrico.....	65
31	Gráfica del lote 2-1, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.....	65
32	Perfil de disolución del lote 2-2 en jugo gástrico .....	66
33	Gráfica del lote 2-2, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.....	66

<b>Figura</b>		<b>Páginas</b>
34	Perfil de disolución del lote 2-3 en jugo gástrico .....	67
35	Gráfica del lote 2-3, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.....	67
36	Perfil de disolución del lote 3-1 en jugo gástrico .....	68
37	Gráfica del lote 3-1, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.....	68
38	Perfil de disolución del lote 3-2 en jugo gástrico .....	69
39	Gráfica del lote 3-2, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.....	69
40	Perfil de disolución del lote 3-3 en jugo gástrico .....	70
41	Gráfica del lote 3-3, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.....	70
42	Perfil de disolución del lote 3-4 en jugo gástrico.....	71
43	Gráfica del lote 3-4, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.....	71
44	Perfil de disolución del lote 2-1 en jugo intestinal.....	72
45	Gráfica del lote 2-1, tiempo contra Ln % remanente, jugo intestinal.....	73

<b>Figura</b>		<b>Páginas</b>
46	Perfil de disolución del lote 2-2 en jugo intestinal .....	74
47	Gráfica del lote 2-2, tiempo contra Ln % remanente, jugo intestinal.....	75
48	Perfil de disolución del lote 2-3 en jugo intestinal.....	76
49	Gráfica del lote 2-3, tiempo contra Ln % remanente, jugo intestinal.....	77
50	Perfiles de disolución en jugo gástrico de las tabletas de los lotes 1-1, 1-2 y 1-3 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg .....	78
51	Perfiles de disolución en jugo gástrico de las tabletas de los lotes 2-1, 2-2 y 2-3 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg .....	79
52	Perfiles de disolución en jugo intestinal de las tabletas de los lotes 2-1, 2-2 y 2-3 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg .....	80
53	Perfiles de disolución en jugo gástrico de las tabletas de los lotes 3-1, 3-2 y 3-3 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg .....	81
54	Perfiles de disolución en jugo gástrico de las tabletas del lote 3-4 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg .....	82

## ÍNDICE DE TABLAS

		<b>Página</b>
<b>Tabla</b>		
1	Formulaciones preparadas de Aminofilina correspondiente a 200 mg de Teofilina, variando la cantidad de talco del lote 1-1, 1-2 y 1-3.....	43
2	Formulaciones preparadas de Aminofilina correspondiente a 200 mg de Teofilina, variando cantidad de azúcar blanca granulada del lote 2-1, 2-2 y 2-3.....	44
3	Formulaciones preparadas de Aminofilina correspondiente a 200 mg de Teofilina, variando la fuerza de compresión del lote 3-1, 3-2 y 3-3.....	45
4	Formulación preparada de Aminofilina correspondiente a 200 mg de Teofilina, variando lactosa del lote 3-4.....	46
5	Resumen de tiempos de vida media y constantes de disolución.....	84
6	Reproducibilidad de las formulaciones.....	89
7	Constantes de disolución y vida media de primer orden..	91

## INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica existe cada vez más interés en el desarrollo de formulaciones que liberen el fármaco, de manera lenta y sostenida en el organismo, por lo que se ha obtenido un gran avance en el diseño y desarrollo de nuevas formulaciones, que permitan al paciente mantener niveles del fármaco durante un periodo mas largo de tiempo, ya que una administración oral de liberación sostenida, produce una forma de dosificación, que permite su liberación entre 8 y 12 h.

Considerando la alta prevalencia del asma y al incremento de síntomas principalmente en época de lluvias, en el presente estudio se desarrollaron una formulación de Aminofiliana en tabletas de liberación sostenida, utilizando cera de abeja y cera de carnauba como matriz en la formulación, con una dosis dirigida a pacientes jóvenes con una función específica para detener el proceso asmático.

Cada una de las formulaciones fueron evaluadas de acuerdo a sus perfiles de disolución en jugo gástrico y jugo intestinal, y se compararon con los perfiles de disolución de las tabletas innovadoras, Theo-Dur, obteniéndose una formulación de liberación sostenida según los objetivos planteados.

## RESUMEN DE LA TESIS

En la industria farmacéutica existe cada vez más interés en el desarrollo de formulaciones que liberen adecuadamente el fármaco lentamente y sostenidamente en el organismo, por lo que se ha obtenido gran avance en el diseño y desarrollo de dichas formulaciones, para ayudar al paciente a protegerse de su enfermedad, por un tiempo relativamente largo.

Con el presente estudio se desarrolló una formulación preliminar de tabletas de liberación sostenida con un fármaco antiasmático (Aminofilina), utilizando cera de abeja y cera de carnauba como matriz. A cada una de las formulaciones se evaluaron sus perfiles de disolución en jugo gástrico y jugo intestinal y se compararon los perfiles con los obtenidos con las tabletas innovadoras.

Se ajustaron las formulaciones de acuerdo a los resultados de los perfiles, comparándolos con las tabletas innovadoras de tal manera que se cumplan con las especificaciones.

## **CAPITULO I.**

### **ANTECEDENTES**

#### **I.1 Asma; definición y generalidades**

El asma es la enfermedad crónica más frecuente y peligrosa de las vías respiratorias que se presenta tanto en adultos, como en niños, siendo más frecuente en los preescolares y escolares. El asma no se cura desafortunadamente, solamente se puede controlar, y en época de lluvia se incrementan más los síntomas en los pacientes. (8, 28)

Al asma se le conoce también como bronquitis astiforme silbante o bronquitis obstructiva y es una enfermedad crónica del aparato respiratorio producida por la contracción rápida de los bronquios, provocada por una alergia que trae consigo una hiper respuesta en las vías respiratorias, disminuyendo el calibre de las vías aéreas, donde puede haber inflamación y mucosidad espesa, y por consecuencia el aire no circula libremente por los pulmones, produciendo una dificultad para respirar, siendo mas difícil expulsar el aire por lo que llega la tos y el característico silbido de pecho, que en crisis muy intensa el paciente presenta ansiedad y se torna irritable ya que los sujetos que la padecen, tienen vías aéreas muy sensibles a ciertas sustancias o agentes por lo que fácilmente presentan dificultad para respirar debido al bronco espasmo, afortunadamente, son raros los casos en que peligre la vida del asmático, ya que se trata de un ataque transitorio, siendo el jadeo, el único rasgo clínico constante. (8, 18, 24)

### **I.1.1 Principales causas del asma alérgica**

El alérgeno que provoca el asma generalmente es de gran tamaño molecular y la mayoría de las veces de naturaleza proteica, que estimula la producción de niveles anormales elevados de inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a la exposición a agentes ambientales. (6, 8)

Los principales alérgenos que provocan el asma son, el polen, algunos alimentos, hongos, ropa de cama con borra, lana, plumas, excretas de mascotas, polvo doméstico (residuos de ácaros, en especial el *Dermatophagoides pteronyssinus*, que se alimentan de la piel que se descama del epitelio de los animales)

### **I.1.2 Principales causas del asma no alérgica**

Factores químicos: fármacos anestésicos, salicilatos (aspirina)

Factores ambientales: humo del cigarro, vapores de gases de la industria.

Factores climatológicos: frío, lluvia, viento.

Factores físicos: temperatura, presión, humedad.

Factores infecciosos: especialmente viral, (infecciones de las vías respiratorias superiores), micoplasma.

Factores neurogénicos: ejercicio excesivo (la fatiga)

Factores psicológicos: estrés emocional, el temor, la angustia, coraje, la risa, la sobreprotección.

## **I.2 Generalidades de las xantinas**

Los medicamentos broncodilatadores como los simpático-miméticos y xantinas, están indicados particularmente contra el espasmo del músculo liso. Los medicamentos simpático-miméticos, producen una reacción semejante a la excitación de los nervios adrenérgicos; las xantinas muy empleados en el tratamiento de estados crónicos y agudos de bronco constricción debido a su acción rápida y eficaz que, estimulan al sistema nervioso central, pero relajan la musculatura bronquial y pueden actuar también como diurético (8,29), empleado también para la apnea del recién nacido, para episodios agudos de falta cardiaca congestiva, edema pulmonar agudo, enfisema pulmonar con componente de obstrucción respiratoria reversible y también muy usado como bronco dilatador en el tratamiento del asma bronquial.

La acción broncodilatadora de las xantinas se debe al efecto inhibitor que poseen sobre la fosfodiesterasa, enzima que destruye el adenosin 3'- 5' monofosfato (AMP cíclico) el cual es el responsable de la relajación del músculo liso. Las metil-xantinas, como la cafeína, la teobromina y la Teofilina, son sustancias blancas y clasificadas como alcaloides, porque contienen nitrógeno en el anillo aromático y se encuentran en plantas, siendo fisiológicamente activas, aún así de que no son ópticamente activas puesto que ellas no tienen átomo de carbono asimétrico. La posición del doble enlace, da a la molécula una estructura muy rígida, contribuyendo a una resonancia en las xantinas que se demuestra como una fuerte banda en la región del ultravioleta en el espectro, que es usada como una herramienta analítica para la detección y determinación de xantinas. (4, 5, 16,18)

La teofilina se puede analizar químicamente por espectrofotometría, fluorometría, cromatografía de líquidos de alta resolución. (29)

## I.2.1 Generalidades de la Teofilina

Punto de fusión de 270 a 274 °C. (2)

No presenta actividad óptica.

Constante de disociación:

pKa = 8.6

Ka =  $1.6 \times 10^{-9}$

La Teofilina se comporta como un ácido débil, por el protón del nitrógeno en la posición 7, pero también es considerado como una base débil, teniendo valores de pKb de 11.5 y 13.5

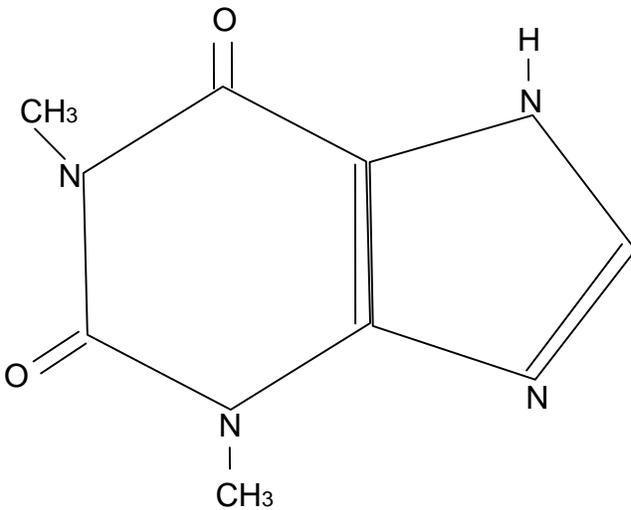


Fig. 1 Estructura de la Teofilina.

Usos: La Teofilina es un fármaco analéptico broncodilatador utilizado para el tratamiento de estados agudos y crónicos del asma, en el tratamiento de la apnea neonatal, diurético, antiespasmódico y estimulante respiratorio. (22)

La Teofilina produce estimulación de los centros respiratorios bulbares, diuresis, estimulación del sistema nervioso central y relajación del músculo liso, principalmente de los bronquios, y disminución de la resistencia periférica y de la presión venosa. La Teofilina es un relajante de las actividades del músculo liso, y es estimulante cardiaco. (7, 12, 15, 27)

Su mecanismo de acción está relacionado con su capacidad de inhibir a la enzima fosfodiesterasa, acción que produce acumulación intracelular del AMP cíclico y que puede influir a su vez en las translocaciones del calcio intracelular y generar la relajación del músculo liso.

Efectos tóxicos: náuseas, vómito, diarrea, insomnio, cefalea, irritabilidad, nerviosismo, convulsiones, taquicardia, arritmias cardíacas, hipoxia cerebral, colapso cardio-respiratorio, choque, cianosis y muerte.

Contraindicaciones: las xantinas no se deben dar a enfermos con excitación psicomotriz, ni con úlcera péptica, no administrar en niños menores de 6 años.

Advertencia: administrado intravenosamente rápido, puede producir un colapso circulatorio, y dado en forma oral, causa angustia o agotamiento.

Farmacocinética: Se absorbe bien después de la administración oral, produciendo concentración plasmática máxima en 2 horas pero cuando se administra por enema, estas se alcanzan en 1 hora. (16, 17, 21)

Las vías de eliminación son: metabolismo hepático, con excreción renal de metabolitos relativamente inactivos y excreción renal de menos del 10 % del fármaco inalterado (mayor en el recién nacido).

Unión a proteínas: de 55-65 % en adultos sanos, 36 % en neonatos, y adultos con cirrosis hepática.

Tiempo de vida media de la Teofilina es muy variable y va de 4-9 h +/- 2 h. (2, 7)

Rango terapéutico: para el asma (broncodilatador) 8-20 mcg/l, (44-111 mcmol/l), y para la apnea neonatal de 6-11 mcg/l, (33-61 mcmol/l) (3)

Dosis: adultos y niños mayores a 12 años 1 comprimido de 300 mg cada 12 horas, niños de 6 a 12 años, 1/2 a 1½ comprimido de 100 mg cada 12 horas o calcular la dosis ponderal de 5 a 10 mg/Kg de peso por día repartido en 2 administraciones. (39)

El tratamiento con Teofilina por medio de administraciones orales de liberación sostenida, son de 1 a 2 veces al día, debido a su corta vida de eliminación y al comportamiento cíclico de los ataques de asma.

### **I.2.2 Generalidades de la Aminofilina**

La Aminofilina o Etilendiamina Teofilina (2:1) dihidratada, contiene no menos de 84% y no más de 87.4% de teofilina y no menos de 13.5% y no más del 15 % de Etilendiamina, ambas calculadas como referencia a la sustancia anhidra. (26)

Descripción: polvo o gránulos blancos o escasamente amarillo, teniendo un ligero olor amoniacal y un sabor amargo que con la sobre exposición al aire, gradualmente pierde Etilendiamina y absorbe dióxido de carbono, liberando teofilina. En solución, es alcalina al tornasol.

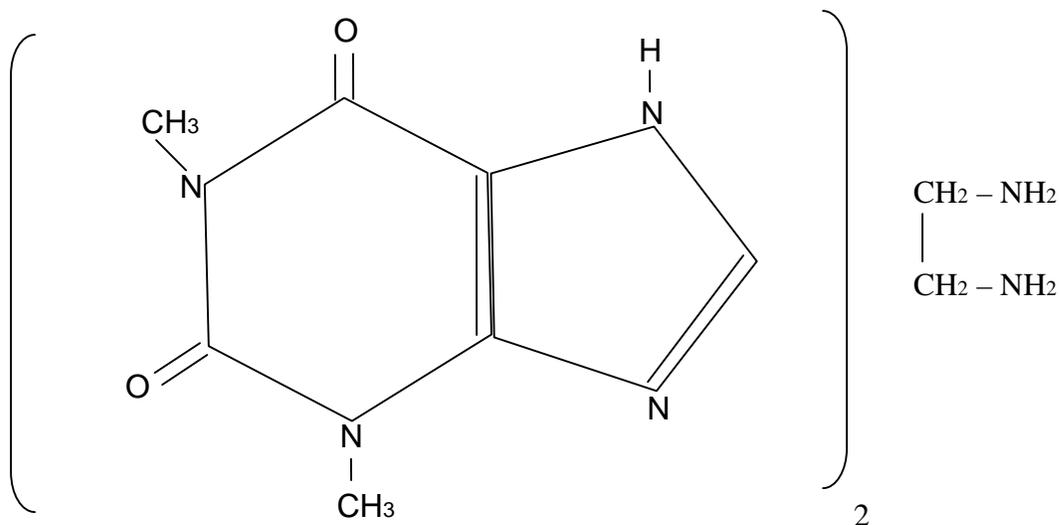


Fig. 2 Estructura de la Aminofilina.

Solubilidad: fácilmente soluble en agua, casi insoluble en alcohol y éter.

Punto de fusión: entre 270° C y 274° C.( 2, 19)

Agua: en su forma anhidra, no más de 0.75 % y en la forma hidratada, no más de 7.9 % usando como disolvente, cloroformo-metanol.

Las tabletas se indican para continuar el control del enfermo del ataque asmático agudo. Las preparaciones farmacéuticas de la aminofilina principalmente son inyectables, supositorios, tabletas y cápsulas. (20, 21)

### I.3 Formulaciones de liberación sostenida

Las diferentes formas de dosificación de liberación controlada en medicamentos, son conocidas con diferentes nombres, tales como; liberación controlada; liberación extendida; liberación gradual; liberación prolongada; liberación sostenida; liberación retardada; liberación lenta; liberación programada; “retard”; “depot”; en general los

nombres de estos términos se refieren a la duración de la liberación del fármaco o de su acción, otras a la velocidad de liberación y otras reflejan la frecuencia de la administración. (10, 11, 25)

La liberación lenta del fármaco que ayuda a mantener niveles plasmáticos adecuados, se puede conseguir de varias maneras, pero es la forma farmacéutica la que modifica las propiedades de liberación, hacia el medio que lo transportará a su sitio de acción.

Existen varios factores que afectan de una u otra forma la liberación de los fármacos dispersos en matrices insolubles que afectan principalmente la solubilidad del fármaco, como son: tamaño de partícula del fármaco y/o granulado, proporción fármaco-matriz, presencia y naturaleza de aditivos, naturaleza de la matriz, porosidad y tortuosidad de la matriz, fuerza de compresión de las tabletas, superficie total de la matriz. (12, 14)

Los fármacos con un coeficiente de partición bajo que el óptimo, suelen ser peores candidatos a la formulación en formas farmacéuticas de liberación sostenida así como los fármacos que son inestables en medio intestinal y mientras que los fármacos que no se degradan en el intestino son mejores candidatos ya que las tabletas de liberación sostenida normalmente se absorben en el intestino delgado. (32)

Los fármacos que tienen un tiempo de vida media de 8 horas o más, no deben ser usados en formulaciones de liberación sostenida para uso oral, en el otro extremo, fármacos que tengan un tiempo de vida media, menor de una hora, es difícil su formulación de liberación sostenida, si su dosis es alta, es decir mayor de 50 mg por lo que no se debe emplear una sustancia con un tiempo de vida media, inferior a 2 horas, porque ese sistema requerirá una velocidad de liberación inaceptablemente grande y dosis altas. Los fármacos que tienen tiempo de vida media corta, requieren mayor frecuencia de administración para mantener niveles terapéuticos constantes.

Los fármacos que tienen un tiempo de vida media de 4 a 6 horas, pueden ser incorporados fácilmente en las formulaciones de liberación sostenida.

A finales del siglo XIX se construyeron las primeras tableteadoras con gran uniformidad, confiabilidad, y producción a gran velocidad, comenzaron a utilizar gelatina y azúcar como materiales de recubrimiento. El recubrimiento de tabletas es una de las operaciones más antiguas que sirve para programar la liberación de los medicamentos a un tiempo, ritmo y lugar del sistema gastrointestinal, utilizándose para el recubrimiento de olores y sabores desagradables, mejorar la apariencia, proteger contra la humedad, aire o luz ambiental o para separar sustancias incompatibles.

Wurster en 1953 creó el método de recubrimiento con la técnica de lecho fluido, con el desarrollo de métodos para obtener tabletas. Boswell en 1962 creó la tableta dentro de otra tableta, las cuales se pueden tabletear por separado y una, o ambas pueden ir recubiertas. Krause en 1967 describió la preparación de una tableta recubierta divisible de ácido salicílico y fácilmente separable por presión manual para varias administraciones y a partir de 1970 se empezaron a desarrollar formulaciones de acción sostenida más eficientes.

Los requisitos para el diseño de un medicamento de liberación sostenida por vía oral son:

**a.** Suministrar una cantidad de fármaco que permita la acción inmediata en un nivel terapéutico óptimo.

**b.** Mantener el nivel terapéutico del fármaco constante compensando la cantidad que está siendo inactivada o excretada por el organismo.

**c.** Eliminar la diferencia en concentración que ocurre al espaciar o dividir las dosis de manera inapropiada.

d. Reducir la cantidad total del fármaco, a sólo la necesaria para aliviar al paciente.

e. Reducir el número de dosis.

f. Evitar las fallas accidentales que propician la ingestión frecuente de medicamentos.

Requisitos que son necesarios para que el paciente administre su medicamento sin tantas molestias de tal forma que sea adecuado para su bienestar.

### **I.3.1 Factores que influyen en el diseño de los sistemas de liberación sostenida de los fármacos**

Edad y estado fisiológico del paciente.

Terapia requerida de naturaleza aguda o crónica.

Patología de la enfermedad.

Que el paciente sea ambulante o esté dentro de un hospital.

Localización del sitio de acción del fármaco.

Ruta de administración.

Duración de la actividad del fármaco.

Propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Solubilidad en agua.

Coeficiente de distribución.

Carga y pKa del fármaco.

Tamaño molecular.

Estabilidad en solución.

Propiedades biológicas del fármaco.

Tamaño de la dosis.

Índice terapéutico.  
Fracción de la dosis absorbida.  
Constante de velocidad de absorción.  
Distribución.  
Unión a proteínas.  
Metabolismo del fármaco.  
Tiempo de vida media biológica. (3)

La ventaja del uso de formas farmacéuticas que controlan la liberación de fármacos comprende la liberación del mismo en el sitio requerido, en la cantidad adecuada con pocas aplicaciones, reduciendo los riesgos de sobre dosificación y efectos adversos, y proporcionando ventajas en virtud de la obtención de dosificación eficientes, de acuerdo con la terapia prescrita.

### **1.3.2. Tipos de fármacos utilizados en tabletas de liberación sostenida**

Los sistemas de liberación sostenida son aquellos sistemas farmacéuticos que suministran el fármaco en un proceso de liberación lenta y constante, por un periodo prolongado. (1)

Los medicamentos que se utilizan generalmente para una liberación sostenida son; los estimulantes del sistema nervioso central, como las metilxantinas (cafeína, teobromina y Teofilina), los antihistamínicos (maleato de clorfeniramina, difenhidramina), los anticonceptivos, vasodilatadores, hipotensores, anticancerígenos, antidiabéticos, antiepilépticos, analgésicos, vitamínicos, etc.

Los fármacos que se adicionan a las formulaciones de liberación sostenida son principalmente aquellos con propiedades farmacológicas, químicas, e indicaciones terapéuticas que han sido evaluadas, usualmente poseen tiempo de vida media corta y

su absorción y eliminación, son afectados por factores fisiológicos tales como variación del pH urinario, inducción o inhibición por enzimas y motilidad gastrointestinal variable.

Los excipientes que se utilizan en medicamentos para la liberación sostenida son el aceite (de almendras, de cártamo, mineral, de olivo y de ricino), ácidos grasos, (ácido esteárico), alcoholes grasos (alcohol estearílico), adyuvantes, lubricantes o aglutinantes, (carbopol, carboximetilcelulosa), cera (de abeja, de carnauba, espermaceti, miristato de isopropilo, monoestearato de glicerilo, parafina), tenso activos. Además de las ceras, se han utilizado como matriz para la liberación sostenida, polímeros (hidroxipropil celulosa-acetato de polivinilo), se han usado fármacos dispersos en matrices plásticas (cloruro de polivinilo y polietileno), se han utilizado también gomas naturales como matriz (goma guar, goma de langosta, goma de tragacanto), alginato sódico y carragenina.

Las variables de importancia para obtener la acción requerida, en una matriz hidrofóbica, son la concentración del fármaco, el tamaño, distribución y longitud del poro.

### **I.3.3 Métodos de formulación para tabletas de liberación sostenida**

Los métodos más utilizados son:

Incrementando el tamaño de la partícula del fármaco poco hidrosoluble y / o excipientes. (1)

Envolviendo al fármaco en una matriz, como dispersión uniforme de un sólido que sea menos soluble que el fármaco.

Recubriendo al fármaco o al excipiente que lo contiene.

Haciendo reaccionar químicamente al fármaco con materiales como una resina de intercambio iónico. (9)

Controlando los mecanismos fisiológicos que intervienen en el curso del fármaco en el organismo.

Dentro de los métodos de manufactura destacan las formulaciones en el cual el fármaco se encuentra disperso en una matriz dependiendo del tipo de ésta, se difunde y se incorpora el fármaco; posteriormente se granula y se comprime obteniéndose así un esqueleto poroso, no digerible en los jugos gastrointestinales.

Cuando esta formulación es ingerida a través de la vía oral, ocurre la liberación del fármaco, la cual es precedida por tres etapas, como la penetración del medio de disolución (jugo digestivo en la matriz), disolución del fármaco en el medio y difusión del fármaco hacia el exterior. (6, 30)

Envolviendo a una matriz con dispersión uniforme de un fármaco en un sólido menos soluble, forma una fase externa que impide el pasaje de dicho fármaco a los líquidos. La fase externa en una matriz generalmente es un material hidrofóbico (ceras) por un método de manufactura por solidificación de un material fundido. (17, 23)

Las formas de dosificación controlada que utilizan matrices, se caracterizan por sus esqueletos insolubles de tipo poroso, hechos principalmente de grasas y ceras no digeribles o de materiales inorgánicos. La red o esqueleto que va a incluir al fármaco, en algunos casos contiene aditivos solubles que permiten al fármaco ser liberado por difusión. El control de la liberación se maneja por medio de la disposición en el tamaño de los poros.

### Concentración del fármaco en sangre

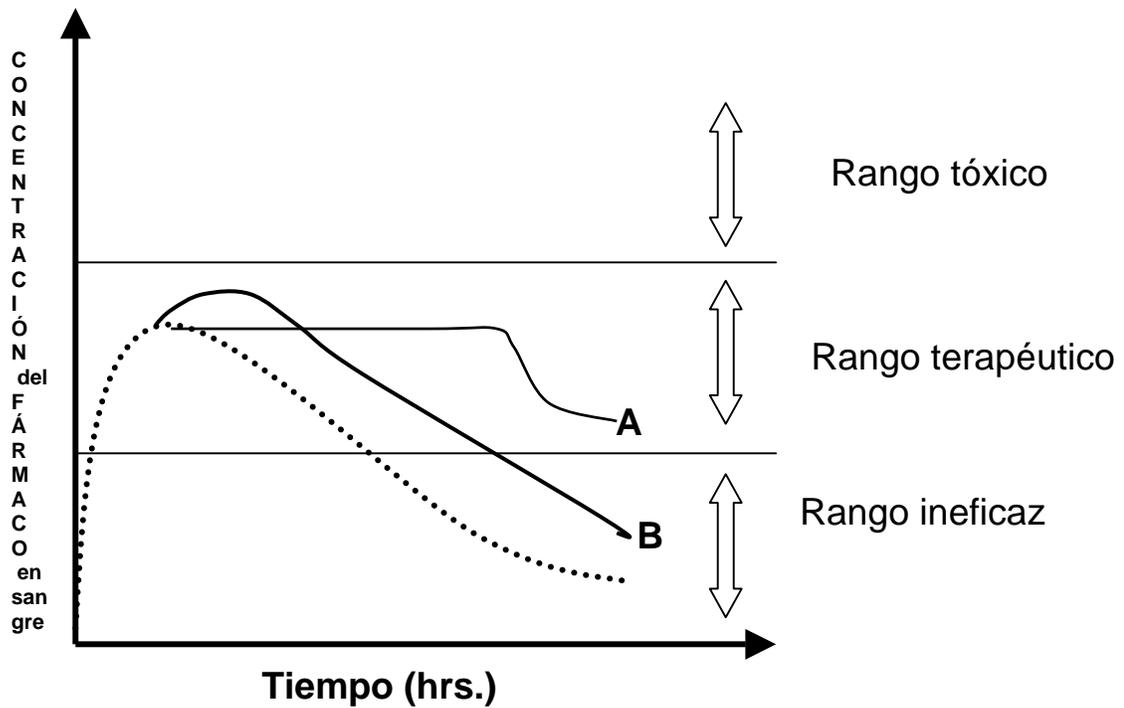


Fig. 3. - Perfiles de la concentración del fármaco en sangre contra tiempo, mostrando la relación entre liberación controlada (A), liberación prolongada (B) y liberación convencional (C) del fármaco liberado.

La liberación modificada o controlada se refiere a formas farmacéuticas en donde las características de liberación de la sustancia activa con respecto al tiempo es más lenta y es la adecuada para cumplir terapéuticamente con objetivos de conveniencia que no ofrecen las formas de dosificación convencionales.

La liberación extendida es aquella que permite por lo menos una reducción de frecuencia de administración de dos veces, cuando se compara con una formulación de la misma sustancia activa pero en la forma de dosificación convencional.

Farmacocinéticamente tiene una  $C_{\text{máx}}$  baja, y un  $t_{\text{máx}}$  no bien definido, es largo y tienen una vida media de eliminación prolongada.

La liberación retardada es aquella que libera el total de la sustancia activa en un solo tiempo, con un pequeño retardamiento marginal tan pronto es administrado. Farmacocinéticamente presentan un  $C_{\text{máx}}$  sin cambios, un  $t_{\text{máx}}$  con una fase lag, la vida media de eliminación permanece sin cambios.

La liberación lenta es considerada aquella que libera el fármaco de manera más lenta que las formas convencionales y permite realizar una reducción apreciable de la frecuencia de dosificación. Farmacocinéticamente la  $C_{\text{máx}}$  es baja, el  $t_{\text{máx}}$  se prolonga y la vida media de eliminación permanece sin cambios. Los fármacos que utilizan la tecnología del tipo de control de la liberación tienen una gran variedad de materiales y con diversas funciones entre las cuales tenemos encapsulantes, vehículos para acarreo de medicamentos, protección del principio activo durante su paso por el organismo o protección contra la humedad hasta que se da la liberación o control del principio activo.

#### **1.3.4 Ventajas de las formulaciones en los sistemas de liberación sostenida**

Evitar los problemas de cumplimiento del paciente.

Administrar menos cantidad total del fármaco.

Minimizar o eliminar los efectos colaterales locales.

Minimizar o eliminar los efectos colaterales sistémicos.

Lograr menos potenciación o reducción de la actividad del fármaco con el uso crónico.

Minimizar la acumulación del fármaco con la dosificación crónica.

Mejorar la eficiencia del tratamiento.

Curar o controlar la enfermedad con más rapidez.

Mejorar el control de la enfermedad, reduciendo la fluctuación del nivel del fármaco.

Mejorar la biodisponibilidad de algunos fármacos. (29, 31)

La ventaja del uso de formas farmacéuticas que controlan la liberación de fármacos comprende la liberación del mismo en el sitio requerido, en la cantidad adecuada con pocas aplicaciones, reduciendo los riesgos de sobre dosificación y efectos adversos y proporcionando ventajas en virtud de la obtención de dosificación eficiente, de acuerdo con la terapia prescrita. (24)

### **I.3.5 Desventajas de las formulaciones de los sistemas de liberación sostenida**

Algunos fármacos no pueden administrarse en una forma farmacéutica de liberación sostenida como en los siguientes casos.

Fármaco cuya absorción gastrointestinal es deficiente.

Fármacos que requieren acción inmediata, como la nitroglicerina.

Fármacos cuya precisión en la dosificación es importante por el índice terapéutico tan pequeño, como los anticoagulantes, digoxina, digitoxina.

Fármacos con tiempo de vida media plasmática larga, como la digoxina, sulfonamidas.

El proceso del producto es más costoso.

No se puede detener la terapia cuando sea necesaria.

## **I.4 Estudios de disolución y evaluación de la cinética**

Los estudios más importantes sobre la disolución fueron la aplicación de la ley de difusión de Fick a la ecuación de Noyes y Whitney por parte de Nerst y Bruner en 1904 y el desarrollo de la famosa ley de la raíz cúbica de disolución por parte de Hixson y Crowell en 1931, propósito que fue llevado a cabo por J. Edwards en 1951 en comprimidos de aspirina, sin embargo no se llevaron a cabo estudios "in vivo" para

avalar su postulado. Aproximadamente 8 años después, Shenoy y colaboradores demostraron la validez de la sugerencia de Edwards sobre la correlación “in vitro”/“in vivo” por medio de la demostración de una relación directa, entre la biodisponibilidad de los comprimidos de la anfetamina de liberación sostenida y su velocidad de disolución in vitro. (13)

A pesar del éxito informado de diversos estudios de correlación “in vitro”/“in vivo”, la disolución no es un parámetro para predecir la eficacia terapéutica, mas bien, es una herramienta cualitativa que puede proporcionar información valiosa acerca de la biodisponibilidad de un fármaco así como de la uniformidad entre un lote y otro, a pesar de estas desventajas, la disolución se considera hoy en día, una de las pruebas de control de calidad más importantes realizadas en los preparados farmacéuticos. (34)

A finales de la década de los 60's las pruebas de disolución se convirtieron en un requerimiento obligatorio para diversos preparados.

La cantidad de fármaco disuelto es independiente de la dosis del mismo. Se grafica la cantidad disuelta (mg) vs. tiempo ( min). La velocidad con que el sólido se disuelve, es constante con el tiempo e independiente de la concentración del reactivo o reactivos. La velocidad se expresa como  $dA/dt=k$ .

La cantidad de fármaco A decrece en un intervalo constante de tiempo. La ecuación predice un valor de disolución constante, bajo condiciones sink, a concentraciones muy bajas, y representa un proceso cinético de cero orden y tenemos como ejemplo, las reacciones fotoquímicas. (1)

#### **I.4.1 Reacciones de primer orden**

Cuando la velocidad de una reacción es proporcional a la primera potencia de la concentración de un reactivo, puede ser expresada matemáticamente en la forma de la

ecuación 1, se dice que la reacción es de primer orden con respecto al reactivo.  $-dc/dt=kc$ , donde  $-dc/dt$ , es la velocidad a la cual la concentración de la muestra disminuye a medida que se lleva a cabo la reacción, y  $k$  es la constante de velocidad,  $c$  es la concentración y se expresa habitualmente en moles /L. La constante de velocidad  $k$  para una reacción de primer orden se expresa en unidades de tiempo recíproco  $t^{-1}$ . Para calcular la  $k$  de una reacción de primer orden  $k=(1/t) (2.303 \log C_0/C)$

En muchos casos la expresión de la  $k$  se relaciona con el tiempo de vida media, que es el tiempo necesario para que reaccione la mitad de la sustancia y su ecuación es:  $k= (1/t) (2.303 \log C_0/C_{0/2}) =0.693/t_{1/2}$

Y por lo tanto es evidente que  $t_{1/2}= 0.693/k$

#### **I.4.2 Factores que afectan la velocidad de disolución del fármaco**

Los factores que afectan la velocidad de disolución son principalmente el gradiente de concentración, pH, composición, la viscosidad del medio y el potencial para la solubilidad de las micelas.

La solubilidad intrínseca del fármaco, depende de que éste se encuentre en forma de sal, éster o complejo.

La agitación del medio; de la cual depende el grosor  $h$ , de la capa estacionaria de difusión y consecuentemente, la velocidad de liberación.

El proceso de manufactura; adición de lubricantes, proceso de granulación, naturaleza del excipiente y fuerza de compresión en caso de comprimidos.

Entre las formas farmacéuticas de liberación controlada, preparadas por métodos físicos, la aplicación de recubrimiento sobre la compresión del fármaco en matrices grasas o plásticas, retardan el proceso de humidificación.

Otros factores que afectan la velocidad de disolución, incluyen el tamaño de la partícula; el estado cristalino del fármaco como el polimorfismo y el estado de hidratación, la solvatación, la formación de complejos, así como las sustancias tenso activas y otros aditivos reactivos como los ácidos, bases, amortiguadores.

Efecto del tamaño de las partículas sobre la disolución; existe relación directa entre el área de superficie del fármaco y su velocidad de disolución. La micronización de las partículas aumenta el área de superficie expuesta al medio de disolución y por ende mejora la velocidad de disolución (por ejemplo, la griseofulvina, cloranfenicol, tetraciclinas, la sulfadiacina y el acetato de noretisterona).

Factores que se relacionan con la forma de dosificación sólida; se ha demostrado que la velocidad de disolución de un fármaco puro, puede ser alterada por diversos adyuvantes así como los diluyentes, tinturas, fijadores, agentes de granulación, desintegrantes y lubricantes.

El efecto de los diluyentes y desintegrantes se ha estudiado más en el almidón, ya que es el diluyente más utilizado, aumentando notablemente la velocidad de disolución de algunos fármacos, que es atribuido a una mejor y más completa desintegración.

Efecto de los lubricantes sobre la disolución. Se ha visto que los efectos de diferentes tipos de lubricantes sobre la velocidad de disolución de comprimidos e investigando el mecanismo de retardo, se ha sugerido que los lubricantes hidrófobos, como el estearato de magnesio, el estearato de aluminio, el ácido esteárico y el talco, reducen el área de interfase fármaco-solvente efectiva por modificación de las características de superficie de comprimidos disminuyendo su capacidad de

humidificación, la prolongación de su tiempo de desintegración y la reducción del área de interfase, entre el ingrediente activo y el solvente. El laurilsulfato de sodio y el estearato de sodio son lubricantes hidrosolubles, solamente que el primero, acelera la velocidad de disolución.

Efectos de los factores de procesamiento sobre las velocidades de disolución de los comprimidos; muchos factores de procesamiento son involucrados, por varios factores, como por ejemplo el método de granulación, el tamaño, la densidad, el contenido de humedad y la edad de los gránulos así como la fuerza de compresión utilizada en el proceso de formación de los comprimidos a las características de la velocidad de disolución del producto final.

Efectos de la fuerza de compresión sobre la velocidad de disolución; la gran influencia de la fuerza de compresión empleada en el proceso de elaboración de los comprimidos sobre la densidad aparente, la porosidad, la dureza, el tiempo de desintegración y el tamaño promedio de las partículas primarias de los comprimidos.

## **CAPITULO II.**

### **PARTE EXPERIMENTAL**

Para la elaboración de las tabletas de liberación sostenida, en matriz de cera, se consideró a la aminofilina, como el principio activo. En el mercado farmacéutico se encuentra la teofilina como cápsulas, tabletas y soluciones parenterales. (11)

Para el sistema de liberación de las tabletas, se utilizaron la cera de carnauba y la cera de abeja, por la razón de que son de buen manejo en la formulación y por ser materias primas que se adquieren con facilidad.

A cada uno de los perfiles de disolución se les calculó la constante de disolución ( $K_{dis}$ ) tiempo de vida media de disolución ( $t_{1/2}$ ) y valor de F (fórmula de constante estadística, similitud entre los perfiles.)

Se evaluaron los perfiles de disolución de estos productos, así como de las tabletas de Theo-Dur (producto innovador) tanto en jugo gástrico, como en jugo intestinal simulado.

Se prepararon diferentes lotes de tabletas de Aminofilina, equivalente a 200 mg de Teofilina.

#### **II.1 Materias primas, fármacos y reactivos utilizados en el desarrollo de las tabletas**

##### **REACTIVOS Y MATERIAS PRIMAS**

Aminofilina, Rhone Poulenc

Cera de abeja

Cera de carnauba (cera del Brasil)

Azúcar

Estearato de magnesio  
Sabor mentol  
Sabor naranja  
Sabor eucalipto  
Aceite de girasol  
Color laca amarillo # 5  
Talco  
Lactosa  
Ácido clorhídrico RA. JT Baker  
Cloruro de sodio RA. JT Baker  
Fosfato de potasio monobásico R.A. JT Baker  
Hidróxido de sodio RA. JT Baker  
Agua purificada

El estándar secundario de Teofilina con pureza del 99 %, lote 46178 fue donado por la industria farmacéutica Química Knoll.

Se realizaron los perfiles de disolución de las tabletas de acción sostenida de Theo-Dur, Teofilina anhidra 200 mg del producto innovador.

El laboratorio farmacéutico Rhone Poulenc donó el principio activo de Aminofilina, con el cual se trabajó la cera de abeja, cera de carnauba, azúcar, cloruro de sodio, estearato de magnesio, sabor mentol, sabor naranja, sabor eucalipto, aceite de girasol, color laca amarillo # 5, talco, lactosa.

Las tabletas con cera de carnauba y cera de abeja, se formularon, variando talco, azúcar blanca granulada, lactosa, estearato de magnesio, fuerza de compresión y sabor. Las formulaciones desarrolladas en este trabajo, se mencionan en las tablas del 1 al 4.

## II.2 Instrumentos y equipos utilizados en el laboratorio

Instrumento de disolución, Hanson

Espectrofotómetro UV/ VIS Beckman modelo DU 68

Potenciómetro Thermo Orion modelo 410

Balanza Analítica Sartorius

Termómetro

Durómetro Erweka tipo B24

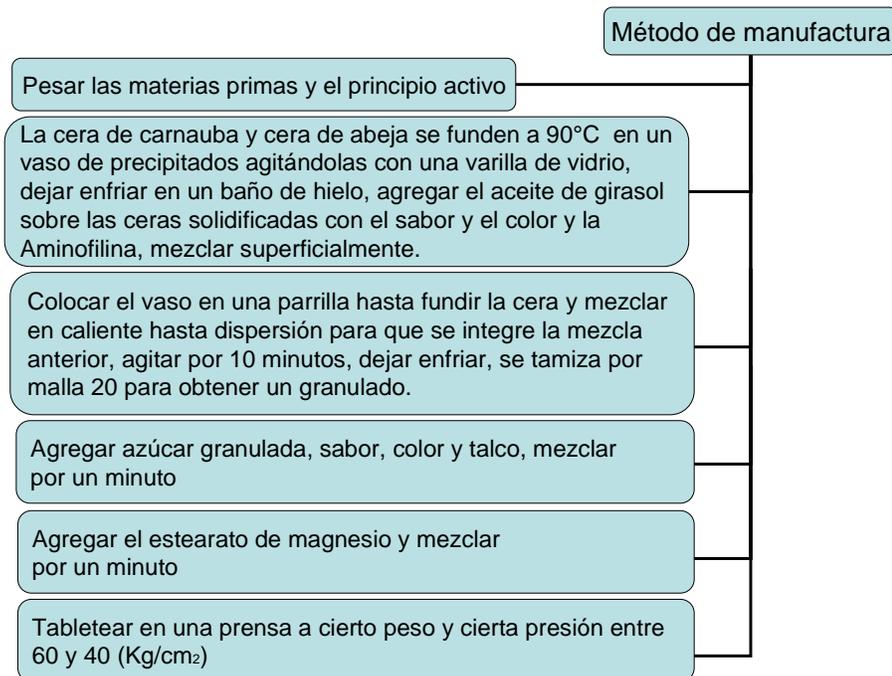
Vortex Thermolyne

Agitador tipo hélice (esquimos)

Parrilla de calentamiento

Tableteadora Erweka Atta Ratvau Tipo Evod Korsch Germany. Del Laboratorio de la planta piloto de la Facultad de Química de la UNAM

## II.3 Método de manufactura de las tabletas de liberación sostenida



**Los controles de las tabletas manufacturadas, fueron:**

Peso de las tabletas

Dureza

Aspecto físico

Color

Olor

Sabor (menta, naranja)

Ancho

Diámetro

El termómetro utilizado para la realización de estas tabletas estaba calibrado.

El tamaño de los lotes finales fueron de 35.0 g. para 100 tabletas y los lotes iniciales se realizaron con 11.0 g. para 30 tabletas, debido a la falta de materias primas y principalmente de la Aminofilina, motivo por el cual se realizaron lotes pequeños. Posteriormente se agrandó el tamaño del lote con el objetivo de ver una mejor respuesta para extrapolarlo con el innovador.

## **II.4 Estudios de perfil de disolución**

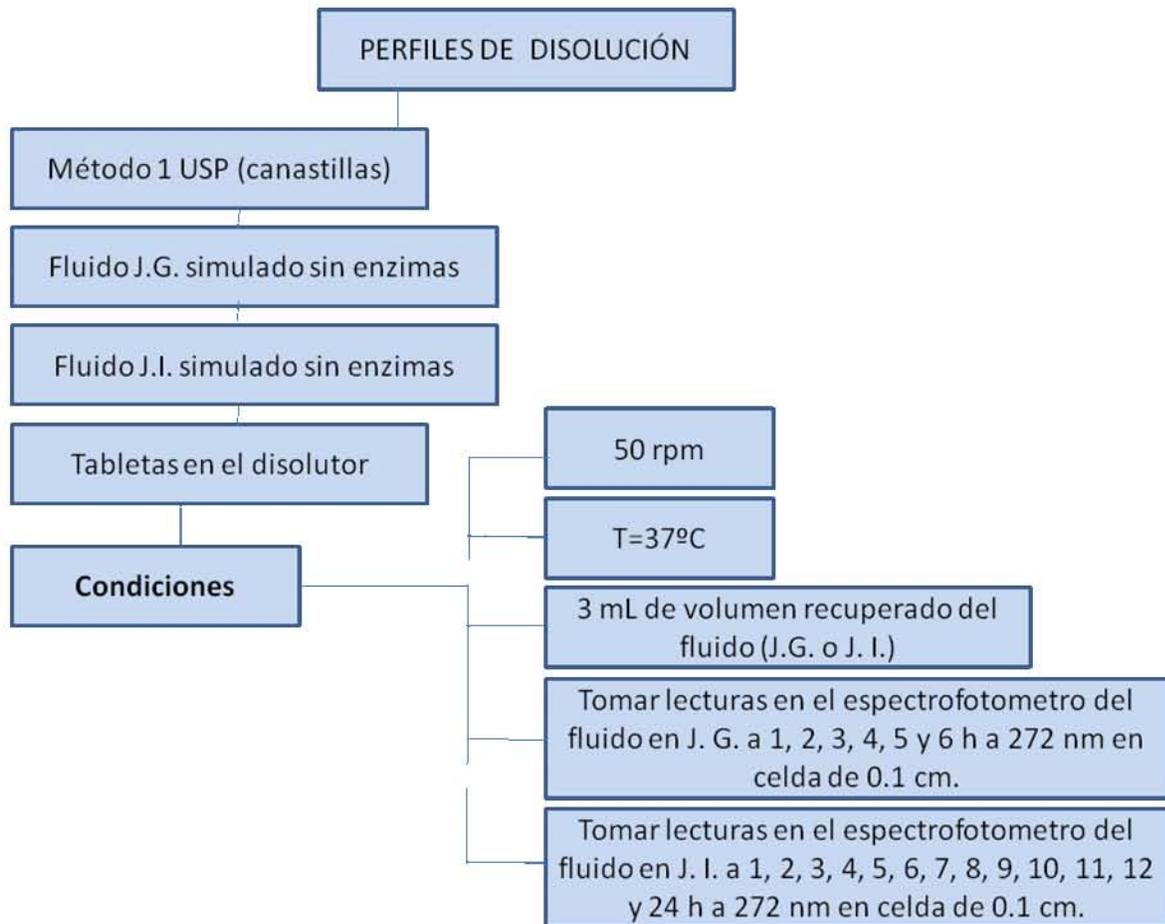
### **Preparación de los medios de disolución**

Preparación del fluido gástrico simulado: disolver 2 g de cloruro de sodio con 7 mL de ácido clorhídrico reactivo analítico y suficiente agua destilada para hacer 1000 mL, sin agregar enzima, y desgasificar,  $\text{pH} = 1.2 \pm 0.1$

Preparación del fluido intestinal simulado: disolver 6.8 g de fosfato de potasio monobásico en 250 mL de agua mezclar y adicionar 190 mL de hidróxido de sodio 0.2 N y 400 mL de agua mezclar y ajustar la solución resultante con hidróxido de sodio 0.2 N sin agregar enzima a un  $\text{pH} = 7.5 \pm 0.1$  y diluir con agua destilada a 1000 mL y desgasificar. (7)

## **II.5 Condiciones de disolución de las tabletas de liberación sostenida**

**El procedimiento para evaluar la disolución de los productos con matriz de cera con aminofilina,** fue el método I de la USP utilizando fluido gástrico simulado sin enzimas y fluido intestinal simulado sin enzimas, como medios de disolución, se colocó 1 tableta en cada una de las 6 canastillas de los vasos de los 6 vasos del disolutor y se utilizó una velocidad de agitación de 50 rpm a una temperatura de 37° C y se tomaron muestras de 3 mL a las 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas para jugo gástrico simulado y 1, 2, 3, 4, 5 .... 12 y 24 horas en jugo intestinal simulado recuperando el volumen del medio de disolución en cada vaso. Para determinar la cantidad de fármaco disuelto en el medio de disolución, se utilizó el método espectrofotométrico, a una longitud de onda de 272 nm en el ultravioleta, en celda de 0.1 cm, para trabajar directamente sin hacer diluciones. Se determinó el perfil de disolución en solución amortiguadora sin enzimas tomando muestra por intervalo de una hora, y se recupera el volumen del medio de disolución. También se determinó el perfil de disolución, en jugo intestinal, tomando muestra con intervalo de una hora con recuperación del volumen con medio intestinal, durante 12 horas y una última toma de muestra, a las 24 horas. (21)



## **Validación del sistema para perfiles de disolución.**

### **Linealidad**

Para determinar la linealidad del sistema se prepararon 3 curvas patrón, con intervalo de 72-360 ug/ml, se graficó la relación de absorbancia contra la concentración. Para cada curva se determinó el coeficiente de correlación (r), la pendiente (b) y la ordenada al origen (a)

Se calculo el factor de respuesta para cada medio de disolución utilizado.

### **Precisión**

La precisión intra día, del método analítico, medida por el coeficiente de variación del sistema, se encontró dentro del rango de aceptación (menor o igual al 2 % de CV)

### **Estudio de disolución**

A partir de las curvas de los perfiles de disolución de los diferentes lotes, de los productos de referencia y de las formulaciones propuestas se determinó la constante de disolución, y la vida media.  $t_{1/2}$ .

Se calculó el factor de respuesta para cada medio de disolución utilizado.

## **CAPITULO III.**

### **RESULTADOS**

Se muestran los resultados obtenidos en perfiles de disolución en jugo gástrico y jugo intestinal.

Se muestran las constantes y vidas medias de disolución de los perfiles de disolución en jugo intestinal de los lotes preparados, de Theo-Dur de los productos evaluados, se muestran los perfiles de disolución obtenidos de estos productos, utilizando el medio que reporta la FEUM 8ª.

A continuación se indican las diferentes formulaciones preparadas, de las tabletas de Aminofilina:

**Tabla No. 1**  
**Formulaciones preparadas de Aminofilina correspondiente a 200 mg de Teofilina, variando cantidad de talco**

MATERIAS PRIMAS	LOTE 1-1		LOTE 1-2		LOTE 1-3	
	( mg )	( % )	( mg )	( % )	( mg )	( % )
1.- AMINOFILINA	229	62.87	229	62.36	229	61.86
2.- ACEITE DE GIRASOL	57.7	15.84	57.7	15.71	57.7	15.58
3.- AZUCAR BLANCA GRANULADA	5	1.37	5	1.36	5	1.35
4.- CERA DE ABEJA	30	8.24	30	8.17	30	8.10
5.- CERA DE CARNAUBA	30	8.24	30	8.17	30	8.10
6.- COLOR LACA AMARILLO # 5	0.5	0.14	0.5	0.14	0.5	0.14
7.- ESTEARATO DE MAGNESIO	3	0.82	3	0.82	3	0.81
8.- SABOR MENTA	3	0.82	3	0.82	3	0.81
9.- TALCO	<b>6</b>	<b>1.64</b>	<b>9</b>	<b>2.45</b>	<b>12</b>	<b>3.24</b>
PESO TOTAL / TAB	364.2	100	367.2	100	370.2	100
<b>CONDICIONES</b>						
RPM	50		50		50	
DUREZA	4		4		4	
ASPECTO FISICO	No graso		No graso		No graso	
COLOR	Naranja		Naranja		Naranja	
OLOR	Ligeramente amoniacal		Ligeramente amoniacal		Ligeramente amoniacal	
SABOR	Menta		Menta		Menta	
FZA. DE COMPRESIÓN (Kg/cm <sup>2</sup> )	40		40		40	
MALLA	20		20		20	
ANCHO (mm)	3.5		3.5		3.5	
DIÁMETRO (mm)	11		11		11	

**Tabla No. 2**  
**Formulaciones preparadas de Aminofilina correspondiente a 200 mg de Teofilina,**  
**variando cantidad de azúcar blanca granulada.**

MATERIAS PRIMAS	LOTE 2-1		LOTE 2-2		LOTE 2-3	
	( mg )	( % )	( mg )	( % )	( mg )	( % )
1.- AMINOFILINA	229	63.84	229	63.40	229	62.53
2.- ACEITE DE GIRASOL	57.7	16.09	57.7	15.97	57.7	15.76
3.- AZUCAR BLANCA GRANULADA	<b>2.5</b>	<b>0.70</b>	<b>5</b>	<b>1.38</b>	<b>10</b>	<b>2.73</b>
4.- CERA DE ABEJA	30	8.36	30	8.31	30	8.19
5.- CERA DE CARNAUBA	30	8.36	30	8.31	30	8.19
6.- COLOR LACA AMARILLO # 5	0.5	0.14	0.5	0.14	0.5	0.14
7.- ESTEARATO DE MAGNESIO	3	0.84	3	0.83	3	0.82
8.- SABOR MENTA	3	0.84	3	0.83	3	0.82
9.- TALCO	3	0.84	3	0.83	3	0.82
PESO TOTAL / TAB	358.7	100	361.2	100	366.2	100
<b>CONDICIONES</b>						
RPM	50		50		50	
DUREZA	2		2		2	
ASPECTO FISICO	Ligeramente aguado.		Ligeramente aguado		Algo aguado	
COLOR	Amarillo claro		Amarillo claro		Amarillo claro	
OLOR	Menta		Menta		Menta	
SABOR	Menta		Menta		Poco amargo	
FZA DE COMPRESIÓN (kg/cm 2 )	40		40		40	
MALLA	20		20		20	
ANCHO ( mm )	3.5		3.5		3.5	
DIÁMETRO ( mm )	11		11		11	

**Tabla No. 3**  
**Formulaciones preparadas de Aminofilina correspondiente a 200 mg de Teofilina,**  
**variando fuerza de compresión.**

MATERIAS PRIMAS	LOTE 3-1		LOTE 3-2		LOTE 3-3	
	( mg )	( % )	( mg )	( % )	( mg )	( % )
1.- AMINOFILINA	229	63.40	229	63.40	229	63.40
2.- ACEITE DE GIRASOL	57.7	15.97	57.7	15.97	57.7	15.97
3.- AZUCAR BLANCA GRANULADA	5	1.37	5	1.37	5	2.70
4.- CERA DE ABEJA	30	8.31	30	8.31	30	8.31
5.- CERA DE CARNAUBA	30	8.31	30	8.31	30	8.31
6.- COLOR LACA AMARILLO # 5	0.5	0.13	0.5	0.13	0.5	0.13
7.- ESTEARATO DE MAGNESIO	3	0.83	3	0.83	3	0.83
8.- SABOR MENTA	3	0.83	3	0.83	3	0.83
9.- TALCO	3	0.83	3	0.83	3	0.83
PESO TOTAL / TAB	361.2	100	361.2	100	361.2	100
<b>CONDICIONES</b>						
RPM	50		50		50	
DUREZA	3		3		3	
ASPECTO FISICO	Algo quebradizas		Algo quebradizas		Algo quebradizas	
COLOR	Amarillo claro		Amarillo claro		Amarillo claro	
OLOR	Menta		Menta		Menta	
SABOR	Menta		Menta		Menta	
FZA DE COMPRESIÓN (kg/cm 2 )	<b>60</b>		<b>50</b>		<b>40</b>	
MALLA	20		20		20	
ANCHO ( mm )	3.5		3.5		3.5	
DIÁMETRO ( mm )	11		11		11	

**Tabla No. 4**  
**Formulación preparada de Aminofilina correspondiente a 200 mg de Teofilina,**  
**adicionando lactosa.**

<b>MATERIAS PRIMAS</b>		<b>LOTE 3 – 4</b>	
		<b>( mg )</b>	<b>( % )</b>
1.- AMINOFILINA		229	61.69
2.- ACEITE DE GIRASOL		57.7	15.54
3.- AZUCAR BLANCA GRANULADA		5	2.69
4.- CERA DE ABEJA		30	8.08
5.- CERA DE CARNAUBA		30	8.08
6.- COLOR LACA AMARILLO # 5		0.5	0.13
7.- ESTEARATO DE MAGNESIO		3	0.80
8.- SABOR MENTA		3	0.80
9.- TALCO		3	0.80
10.- LACTOSA		<b>5</b>	<b>1.35</b>
PESO TOTAL / TAB	%	371.2	100
<b>CONDICIONES</b>			
RPM		50	
DUREZA		3	
ASPECTO FISICO		Sin comentario	
COLOR		Amarillo claro	
OLOR		Menta	
SABOR		Menta	
FZA DE COMPRESIÓN (kg/cm 2 )		40	
MALLA		20	
ANCHO ( mm )		3.5	
DIÁMETRO ( mm )		11	

### III.1 LINEALIDAD DEL SISTEMA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE TEOFILINA EN JUGO GÁSTRICO, PRIMER DÍA.

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA	
72	0,382	r = 0,9999
144	0,741	m = 0,0049
180	0,921	a = 0,0236
288	1,458	
360	1,817	

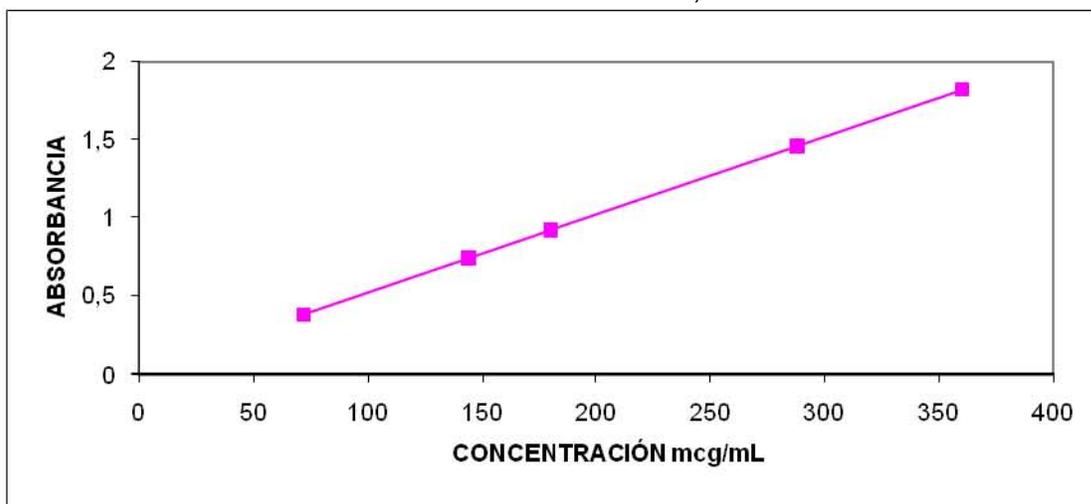


Fig. 4 1ª. Curva de calibración de teofilina, estandar secundario, del 1er día en jugo gástrico.

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA	
72	0,383	r = 0,9999
144	0,742	m = 0,0049
180	0,921	a = 0,0229
288	1,461	
360	1,821	

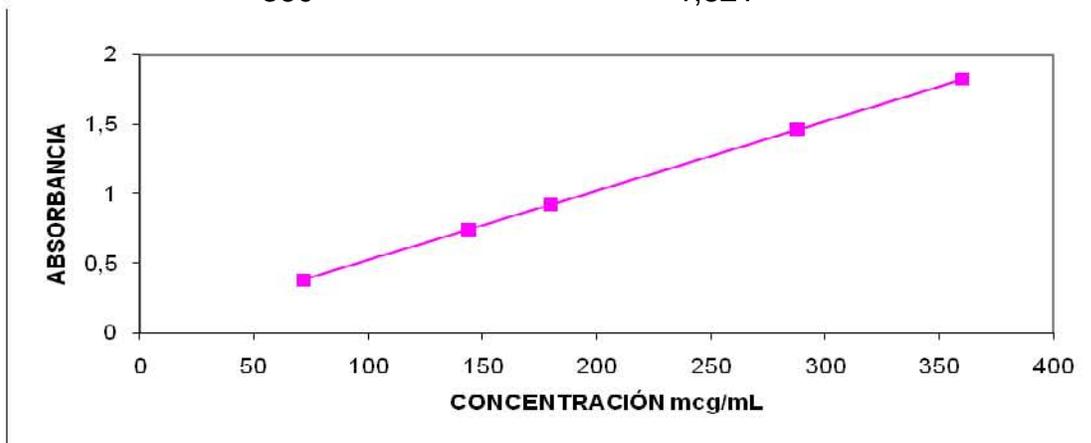


Fig. 5 2a. Curva de calibración de teofilina, estandar secundario, del 1er día en jugo gástrico.

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA		
72	0,383	r =	0,9999
144	0,745	m =	0,0051
180	0,926	a =	0,0203
288	1,471		
360	1,832		

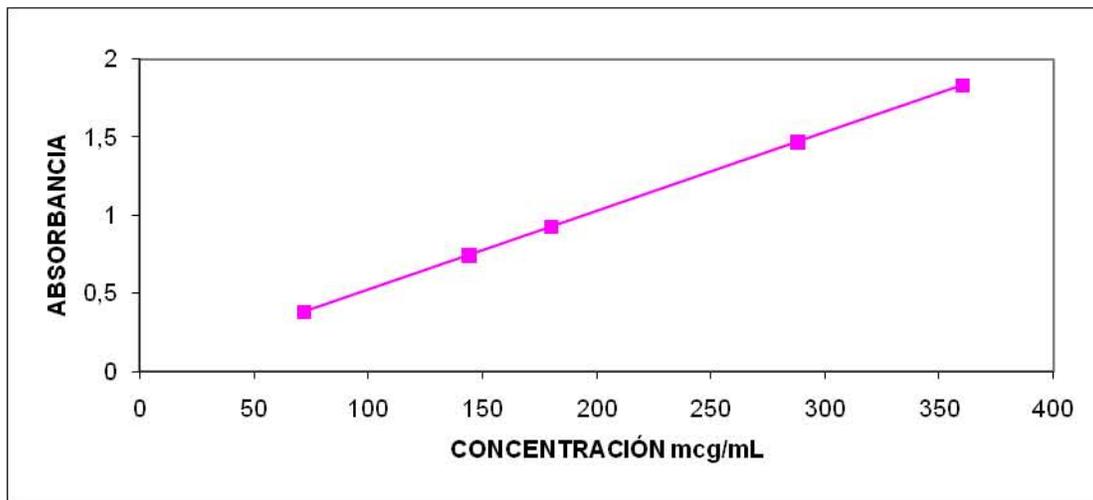


Fig. 6 3a. Curva de calibración de teofilina, estandar secundario, del 1er día en jugo gástrico.

### III.2 LINEALIDAD DEL SISTEMA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE TEOFILINA EN JUGO GÁSTRICO SEGUNDO DÍA.

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA		
72	0,381	r =	0,9999
144	0,741	m =	0,0049
180	0,921	a =	0,0221
288	1,459		
360	1,819		

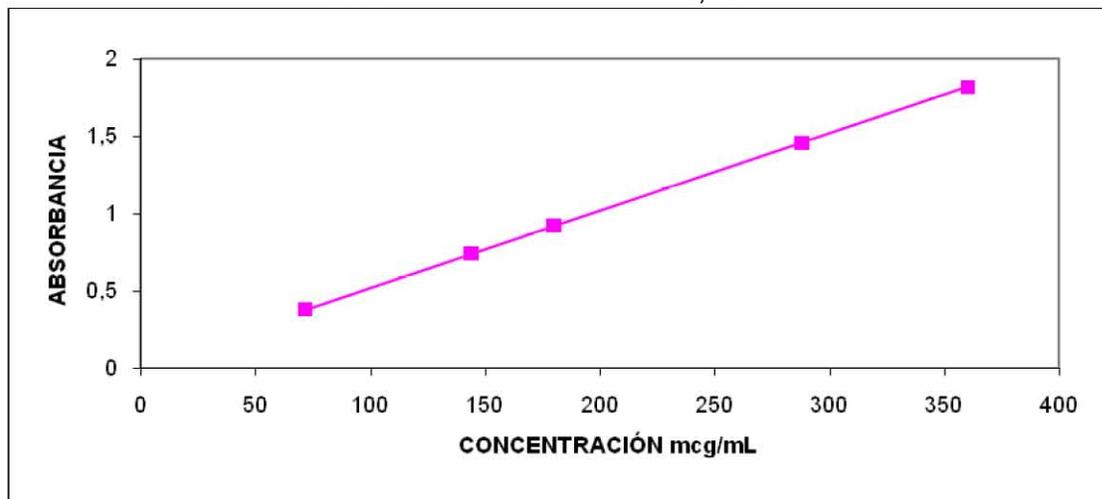


Fig. 7 1ª. Curva de calibración de Teofilina, estandar secundario, del 2o día en jugo gástrico.

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA		
72	0,381	r =	0,9999
144	0,741	m =	0,0051
180	0,922	a =	0,0199
288	1,463		
360	1.824		

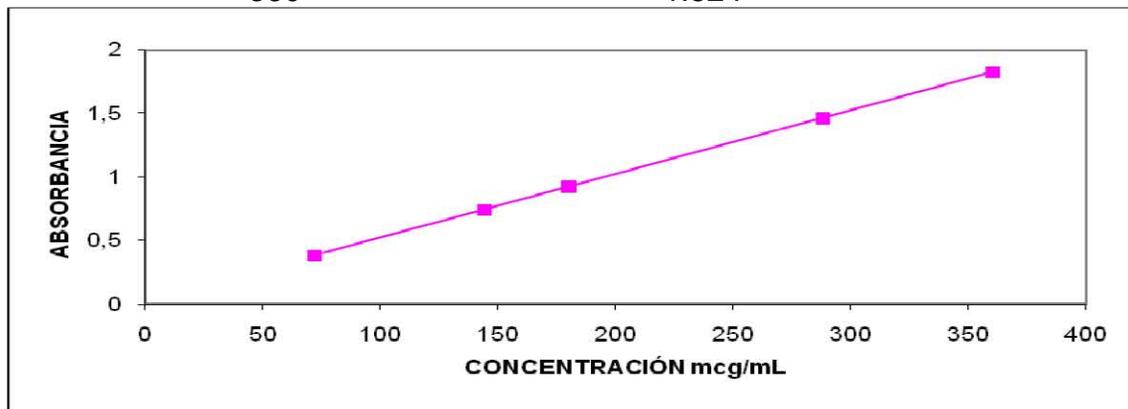


Fig. 8 2a. Curva de calibración de teofilina, estandar secundario, del 2o día en jugo gástrico.

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA		
72	0,382	r =	0,9999
144	0,751	m =	0,0051
180	0,935	a =	0,0138
288	1,487		
360	1,856		

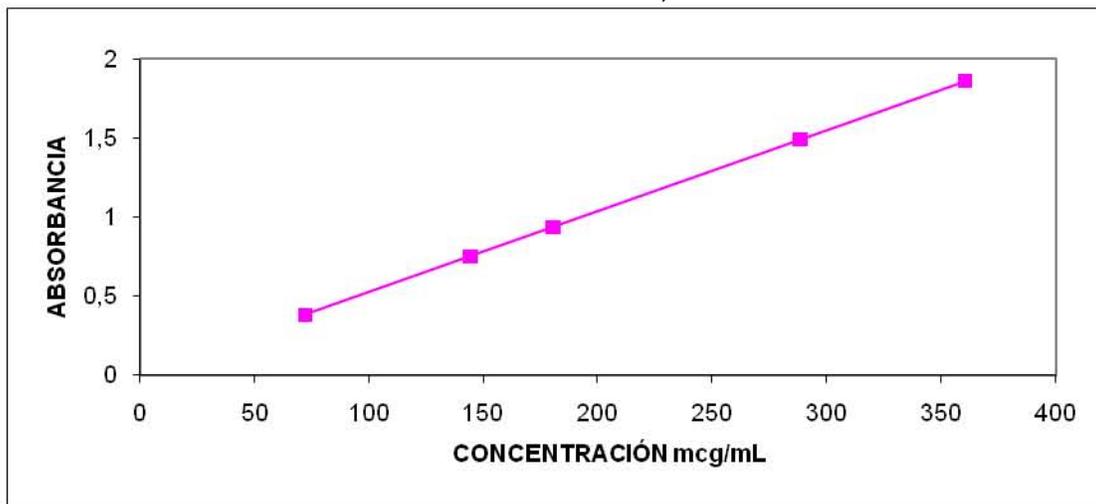


Fig. 9 3a. Curva de calibración de Teofilina, estandar secundario, del 2o día en jugo gástrico.

### III.3 LINEALIDAD DEL SISTEMA PAR A LA CUANTIFICACIÓN DE TEOFILINA EN JUGO INTESTINAL PRIMER DÍA

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA		
72	0,411	r =	0,9999
144	0,804	m =	0,0054
180	1,001	a =	0,0186
288	1,589		
360	1,982		

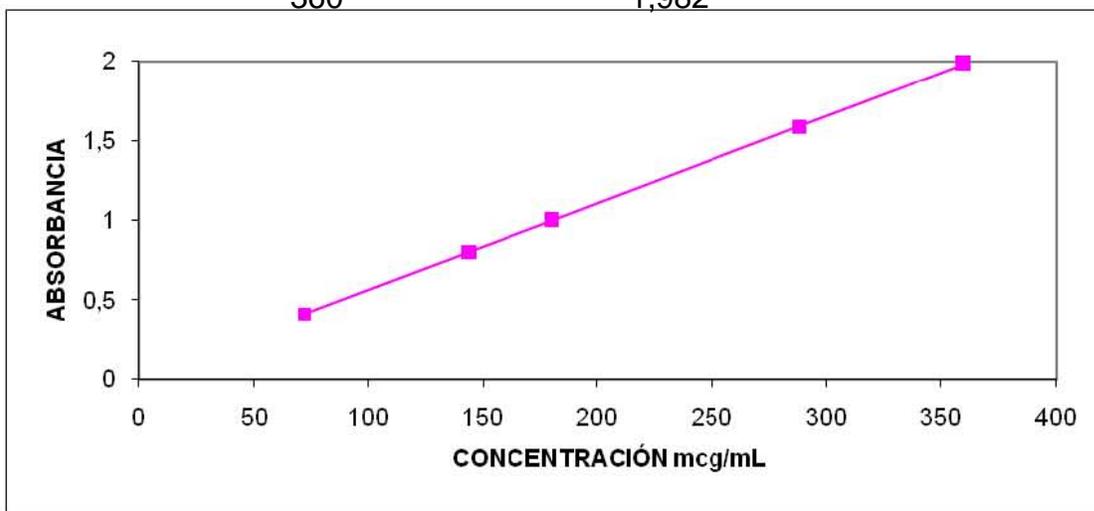


Fig.10 1a. Curva de calibración de Teofilina, estandar secundario, 1er día en jugo intestinal.

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA		
72	0,409	r =	0,9999
144	0,799	m =	0,0054
180	0,995	a =	0,0182
288	1,581		
360	1,971		

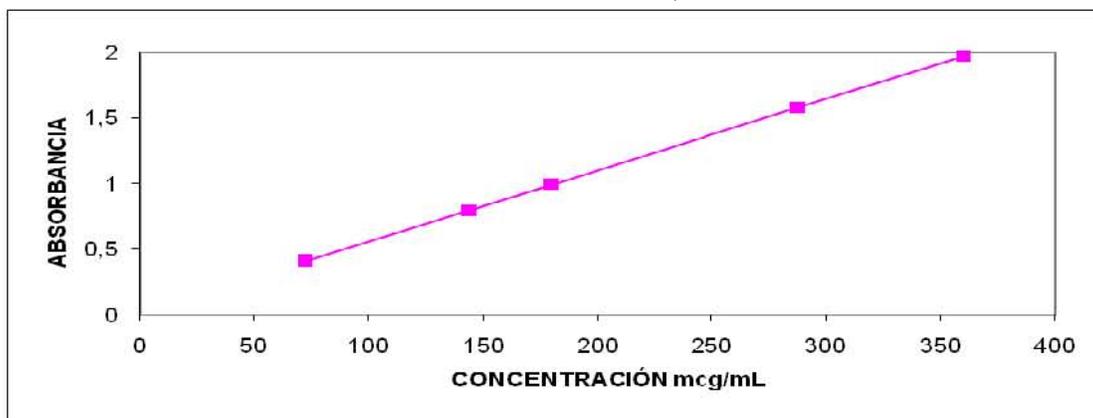


Fig. 11 2a. Curva de calibración de Teofilina, estandar secundario, 1er día en jugo

intestinal.

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA	r =	1
72	0,413	m =	0,0055
144	0,809	a =	0,0171
180	1,007		
288	1,601		
360	1,997		

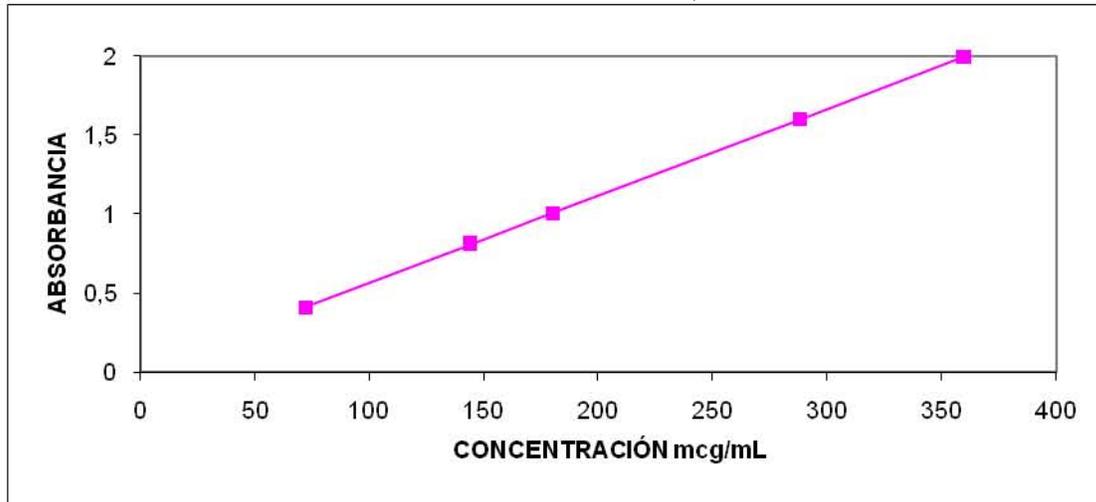


Fig. 12 3a. Curva de calibración de Teofilina, estandar secundario, 1er día en jugo intestinal.

### III.4 LINEALIDAD DEL SISTEMA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE TEOFILINA EN JUGO INTESTINAL SEGUNDO DÍA

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA	
72	0,416	r = 0,9999
144	0,811	m = 0,0054
180	1,007	a = 0,0224
288	1,598	
360	1,992	

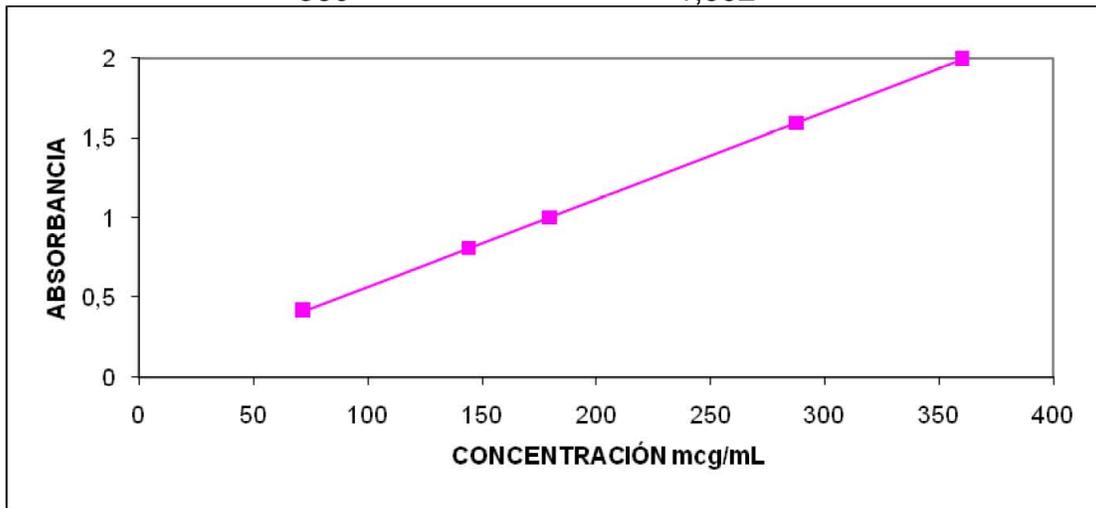


Fig. 13 1a. Curva de calibración de Teofilina, estandar secundario, del 2o día en jugo intestinal.

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA	
72	0,416	r = 0,9999
144	0,809	m = 0,0054
180	1,006	a = 0,0231
288	1,595	
360	1,988	

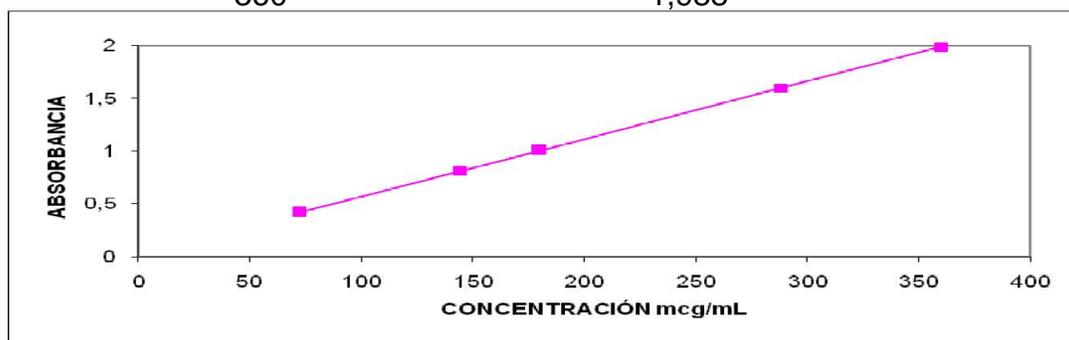


Fig. 14 2a. Curva de calibración de Teofilina, estandar secundario, del 2o día en jugo intestinal.

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA		
72	0,412	r =	0,9999
144	0,806	m =	0,0054
180	1,004	a =	0,0171
288	1,595		
360	1,991		

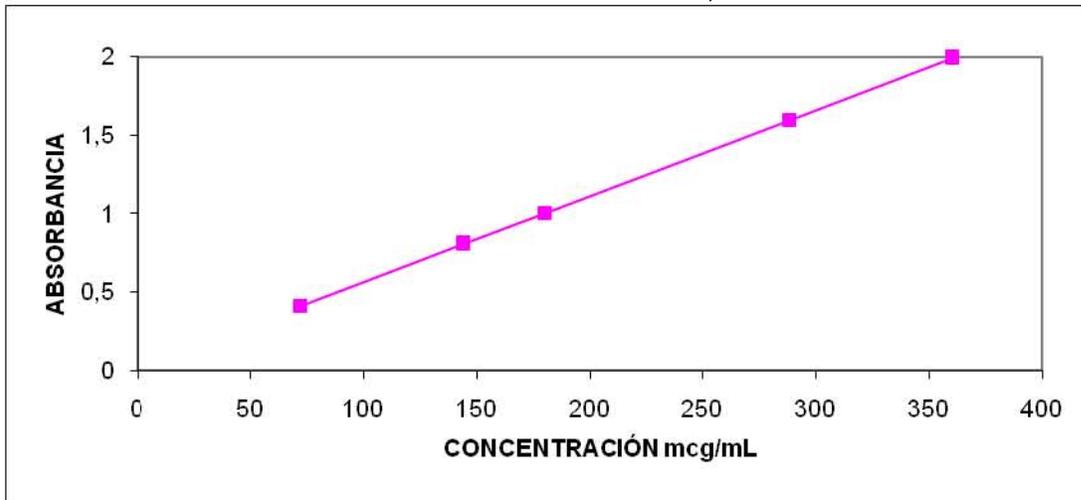


Fig. 15 3a. Curva de calibración de Teofilina, estandar secundario, del 2o día en jugo intestinal.

**RESULTADOS DE PRECISIÓN DEL SISTEMA EN JUGO GÁSTRICO  
PRIMER DÍA, CONSIDERANDO 3 CURVAS Y FACTOR DE RESPUESTA**

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA	FACTOR DE RESPUESTA	ABSORBANCIA	FACTOR DE RESPUESTA	ABSORBANCIA	FACTOR DE RESPUESTA
72	0,382	0,0053	0,383	0,0053	0,383	0,0053
144	0,741	0,0051	0,742	0,0051	0,745	0,0051
180	0,921	0,0051	0,921	0,0051	0,926	0,0051
288	1,458	0,0051	1,461	0,0051	1,471	0,0051
360	1,817	0,005	1,821	0,0051	1,832	0,0051
r=	0,9999		0,9999		0,9999	
m=	0,0049		0,0049		0,005	
a=	0,0236		0,0229		0,0203	

PROMEDIO DE LAS ABSORBANCIAS	% CV	PROMEDIO FACTOR DE RESPUESTA	% CV
0,383	0,151	0,0053	0,108
0,743	0,281	0,0051	0,296
0,923	0,313	0,0051	0,338
1,463	0,465	0,0051	0,411
1,823	0,426	0,0051	0,411

CV= 1.80 %

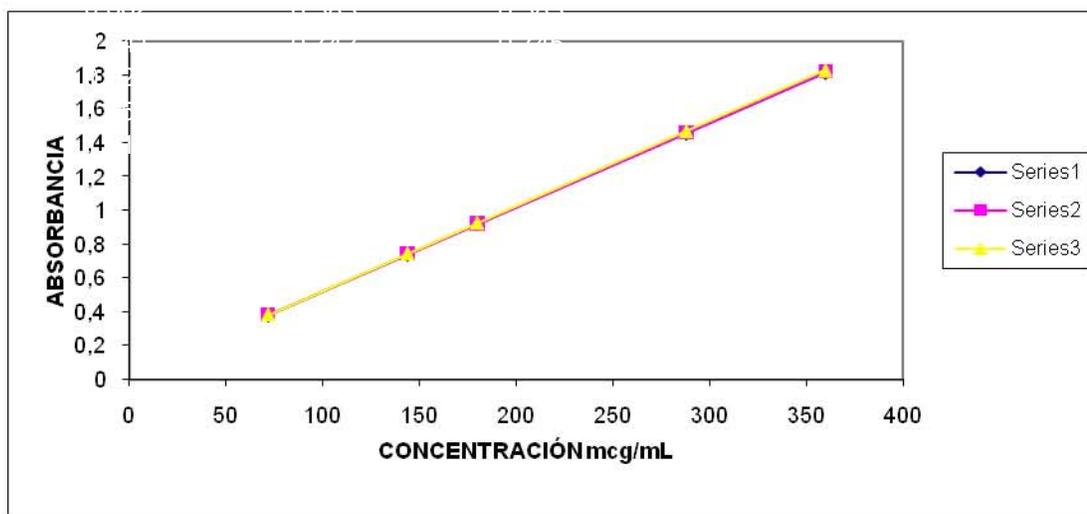


Fig. 16 Precisión del estándar de teofilina en jugo gástrico, primer día.

**RESULTADOS DE PRECISI3N DEL SISTEMA EN JUGO GÁSTRICO  
SEGUNDO DÍA, CONSIDERANDO 3 CURVAS Y FACTOR DE RESPUESTA.**

CONCEN- TRACI3N (mcg/mL)	ABSORBANCIA	FACTOR DE RESPUESTA	ABSORBANCIA	FACTOR DE RESPUESTA	ABSORBANCIA	FACTOR DE RESPUESTA
72	0,381	0,00529	0,381	0,00529	0,382	0,0053
144	0,741	0,00514	0,741	0,00514	0,751	0,00521
180	0,921	0,00511	0,922	0,00512	0,935	0,00519
288	1,459	0,00506	1,463	0,00507	1,487	0,00516
360	1,819	0,00505	1,824	0,00506	1,856	0,00515
r=	0,9999		0,9999		0,9999	
m=	0,0049		0,0049		0,0051	
a=	0,022		0,0199		0,0138	

PROMEDIO DE LAS ABSORBANCIA S	% CV	REPRODUCIBILIDAD % CV	PROMEDIO FACTOR DE RESPUESTA	% CV
0,381	0,151	0.234	0,00529	0,109
0,744	0,776	0.536	0,00516	0,782
0,926	0,843	0.603	0,00514	0,848
1,47	1,03	0.754	0,00511	1,081
1,833	1,095	0.799	0,00509	1,082

CV= 1.55 %

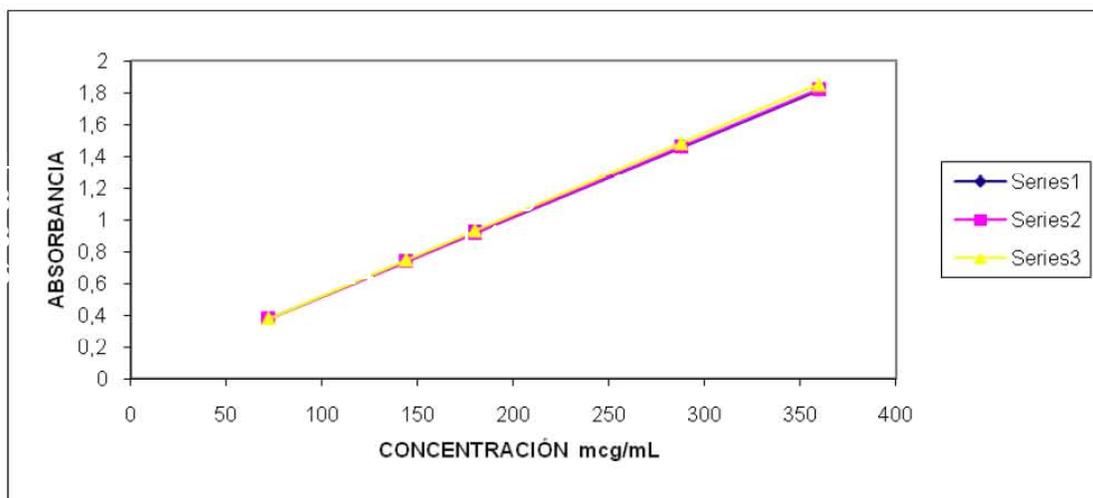


Fig. 17 Precisi3n del estandar de Teofilina en jugo gástrico,  
segundo día.

**RESULTADOS DE PRECISI3N DEL SISTREMA EN JUGO INTESTINAL  
PRIMER DÍA, CONSIDERANDO 3 CURVAS, Y FACTOR DE RESPUESTA .**

CONCEN- TRACI3N (mcg/MI)	ABSORBANCIA	FACTOR DE RESPUESTA	ABSORBANCIA	FACTOR DE RESPUESTA	ABSORBANCIA	FACTOR DE RESPUESTA
72	0,411	0,0057	0,409	0,0056	0,413	0,0057
144	0,804	0,0055	0,799	0,0055	0,809	0,0056
180	1,001	0,0055	0,995	0,0055	1,007	0,0055
288	1,589	0,0055	1,581	0,0054	1,601	0,0055
360	1,982	0,0055	1,971	0,0054	1,997	0,0055
r=	0,9999		0,9999		1	
m=	0,0054		0,0054		0,0055	
a=	0,0186		0,0182		0,0171	

PROMEDIO DE LAS ABSORBANCIAS	% CV	PROMEDIO FACTOR DE RESPUESTA	% CV
0,411	0,487	0,0057	0,441
0,804	0,622	0,0055	0,629
1,001	0,599	0,0055	0,632
1,59	0,633	0,0055	0,636
1,983	0,658	0,0055	0,638
		CV= 1.40 %	

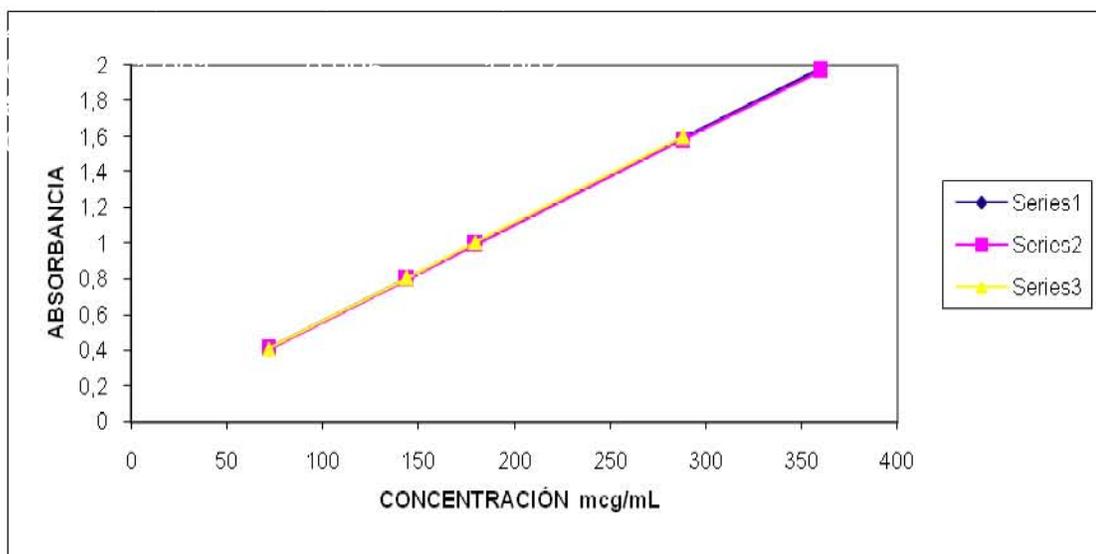


Fig. 18 Precisi3n del estandar de teofilina en jugo intestinal, primer día.

**RESULTADOS DE PRECISIÓN DEL SISTEMA EN JUGO INTESTINAL  
SEGUNDO DÍA, CONSIDERANDO 3 CURVAS, Y FACTOR RESPUESTA.**

CONCENTRACIÓN (mcg/mL)	ABSORBANCIA	FACTOR DE RESPUESTA	ABSORBANCIA	FACTOR DE RESPUESTA	ABSORBANCIA	FACTOR DE RESPUESTA
72	0,416	0,00577	0,416	0,00577	0,412	0,00572
144	0,811	0,00563	0,809	0,00561	0,806	0,00559
180	1,007	0,00559	1,006	0,00558	1,004	0,00557
288	1,598	0,00554	1,595	0,00553	1,595	0,00553
360	1,992	0,00553	1,988	0,00552	1,991	0,00553
r=	0,9999		0,9999		0,9999	
m=	0,0054		0,0054		0,0054	
a=	0,0224		0,0231		0,0171	

PROMEDIO DE LAS ABSORBANCIAS	% CV	REPRODUCIBILIDAD		PROMEDIO FACTOR DE RESPUESTA	% CV
		% CV	% CV		
0,415	0,557	0,675	0,675	0,00576	0,501
0,809	0,311	0,541	0,541	0,00561	0,356
1,006	0,152	0,466	0,466	0,00558	0,179
1,596	0,109	0,449	0,449	0,00554	0,104
1,99	0,105	0,462	0,462	0,00552	0,104
				CV= 1.69 %	

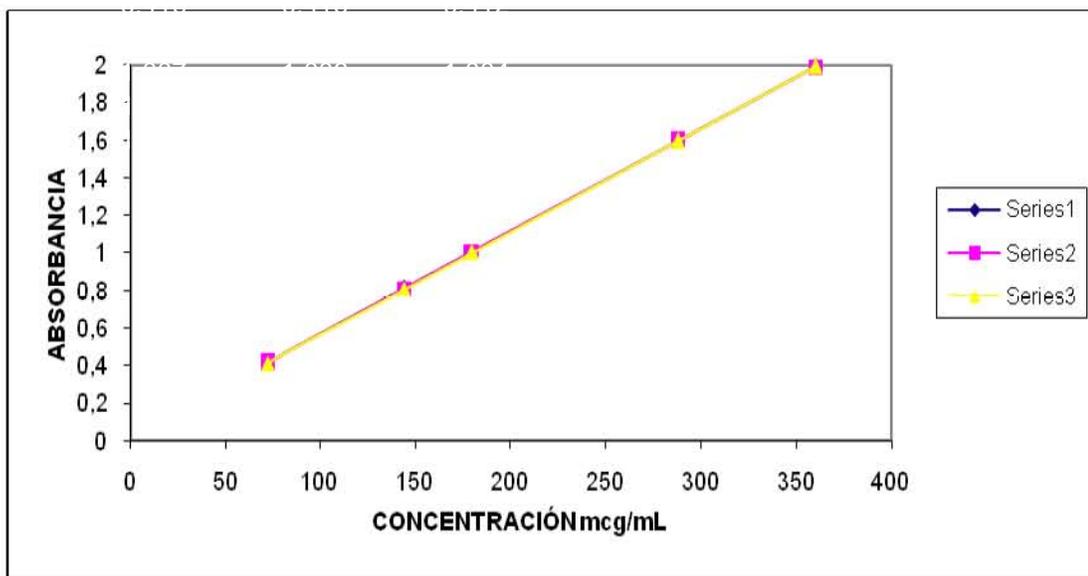


Fig. 19 Precisión del estandar de teofilina en jugo intestinal, segundo día.

## ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN

En las figuras del 20 al 54 se presentan los perfiles de disolución, así como las gráficas de cantidad remanente por disolver de los productos bajo estudio.

PERFIL DE DISOLUCIÓN DE LAS TABLETAS Theo-Dur 200 mg EN JUGO GÁSTRICO.

TIEMPO, h	% DISUELTO
	VASO 1
0	0
1	15.2
2	23.7
3	32.5
4	40.5
5	47.8
6	54.5

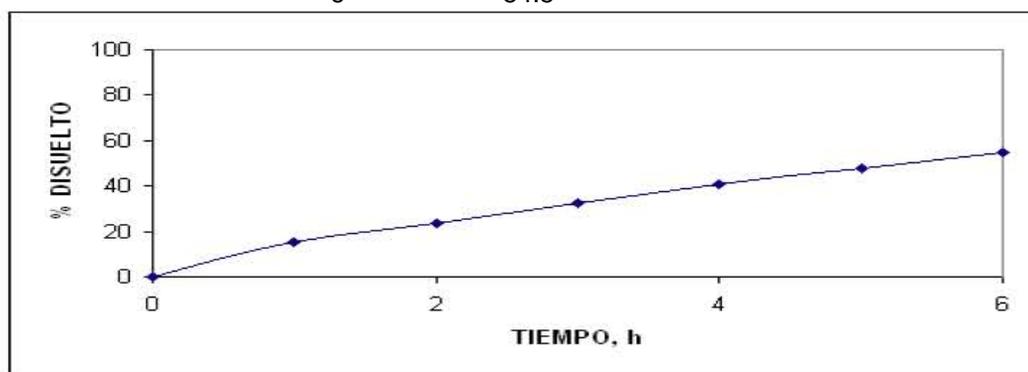


Fig. 20 Perfil de disolución en jugo gástrico de las tabletas de Theo-Dur 200 mg

% REMANENTE		Ln % REMANENTE		CERO ORDEN	
PROMEDIO	TIEMPO, h	PROMEDIO		r = 0.9914	
100	0	4.61		k= 8.7678	h-1
84.8	1	4.44		t= 1/2 = 5.2	h
76.3	2	4.33		PRIMER ORDEN	
67.5	3	4.21		r=-0.9989	
59.5	4	4.08		k= -0.1296	h-1
52.2	5	3.95		t= 1/2= 5.3	h
45.5	6	3.81			

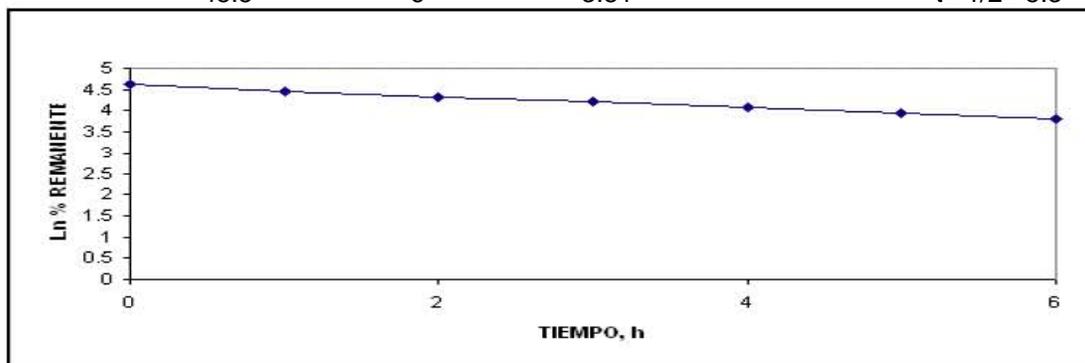


Fig. 21 Gráfica de Theo-Dur 200 mg, tiempo contra Ln % remanente en J.G.

PERFIL DE DISOLUCIÓN DE LAS TABLETAS Theo-Dur 200 mg EN JUGO INTESTINAL.

Se consideran solo 2 tabletas.

TIEMPO, h

% DISUELTO

VASO 1

VASO 2

0

0

0

1

17.9

21.7

2

27.9

33.5

3

36.3

41.5

4

48.4

55.5

5

60.1

63.5

6

72.2

73.6

7

86.1

82.4

8

90.8

90.1

9

93.9

96.1

10

96.1

97.9

11

97.1

98.2

12

97.4

98.7

24

98.3

99.5

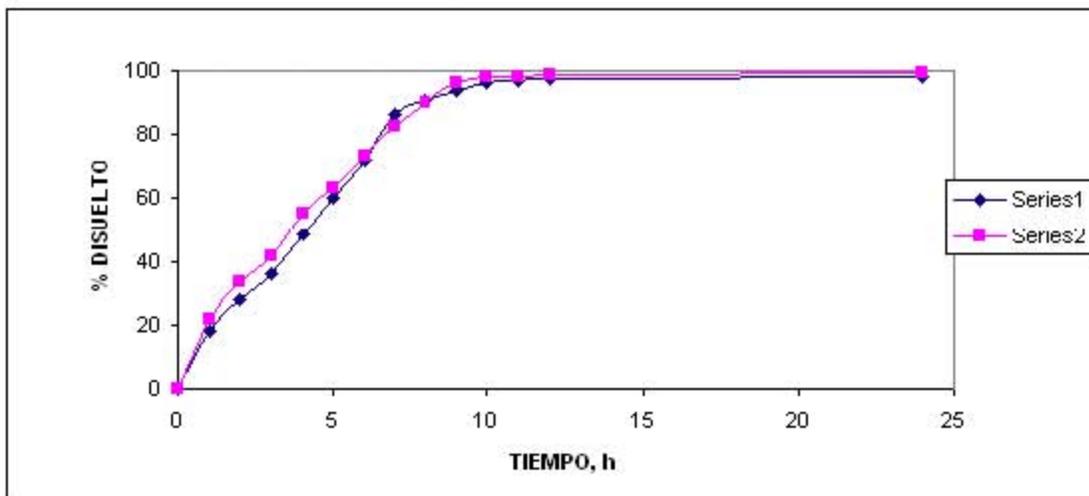


Fig. 22 Perfiles de disolución en jugo intestinal, de tabletas de Theo-Dur 200 mg

% DISUELTO PROMEDIO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO, h	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN r = 0.9923 k= 10.4773 t 1/2 =4.1	hasta 9 h	PRIMER ORDEN r=0.9646 k=-0.3148 t 1/2=2.2
0	100	0	4.61		h-1	
19.81	80.21	1	4.38		h	
30.71	69.31	2	4.24			
38.91	61.11	3	4.11		hasta 12 h	
51.95	48.05	4	3.87	r=-0.9648		
61.75	38.25	5	3.64	k =-8.2978	h-1	r= -0.9799
72.91	27.11	6	3.31	t 1/2=4.2	h	k=-0.3588
84.25	15.71	7	2.75			t 1/2=2.0
90.41	9.61	8	2.26		hasta 24 h	
95.01	5.01	9	1.61	r=-0.7865		
97,01	3.01	10	1.11	k=-4.3189	h-1	r=0.9051
97.61	2.41	11	0.88	t 1/2=3.4	h	k=0.2314
98.05	1.95	12	0.67			t 1/2=3.0
98.91	1.09	24	0.09			

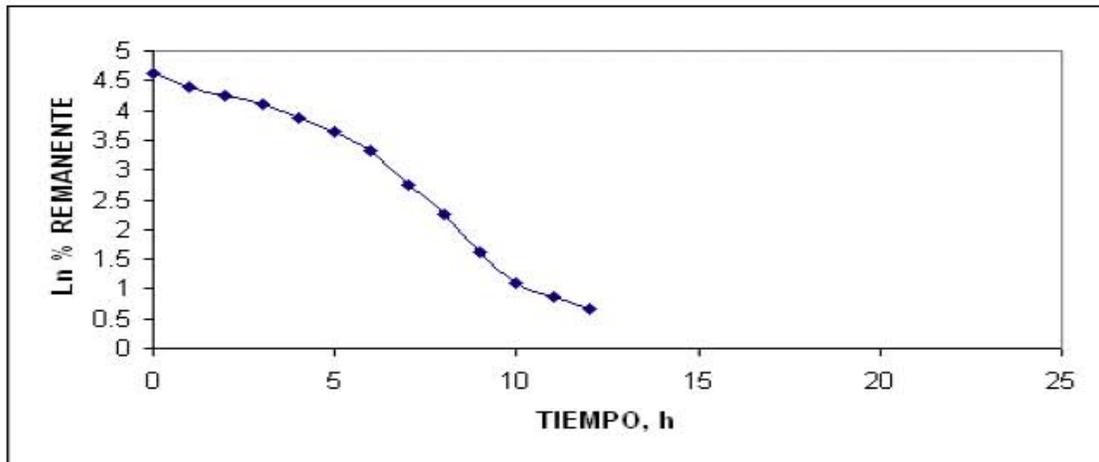


Fig. 23 Gráfica de Theo-Dur 200 mg, tiempo contra Ln % remanente J.I.

RESULTADO DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LAS TABLETAS PREPARADAS

PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL LOTE 1-1 EN JUGO GÁSTRICO

TIEMPO, h	% DISUELTO			
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4
0	0	0	0	0
1	39.9	36.3	36.3	37.1
2	52.5	48.5	49.7	49.8
3	63.3	59.3	60.4	60.1
4	72.2	68.6	68.7	68.8
5	78.6	75.2	75.3	77.7
6	86.1	82.4	85.2	82.8

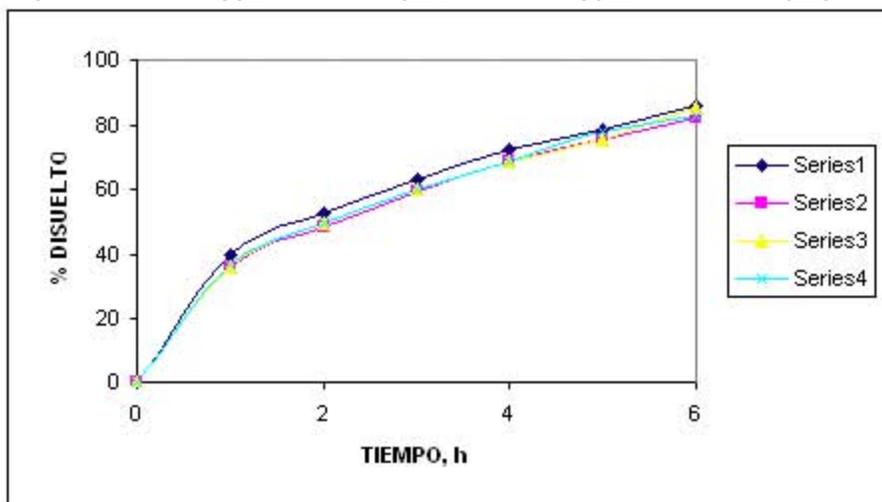


Fig. 24 Perfil de disolución del lote 1-1 en jugo gástrico

% DISUELTO PROMEDIO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO H	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN	
0	100	0	4.61	$r = 0.9442$	h-1
37.41	62.61	1	4.13	$k = 12.5126$	h
50.12	49.87	2	3.91	$t_{1/2} = 2.7$	
60.77	39.22	3	3.66	PRIMER ORDEN	
69.57	30.42	4	3.41	$r = -0.9946$	
76.71	23.31	5	3.14	$k = -0.2852$	h-1
84.11	15.91	6	2.76	$t_{1/2} = 2.4$	h

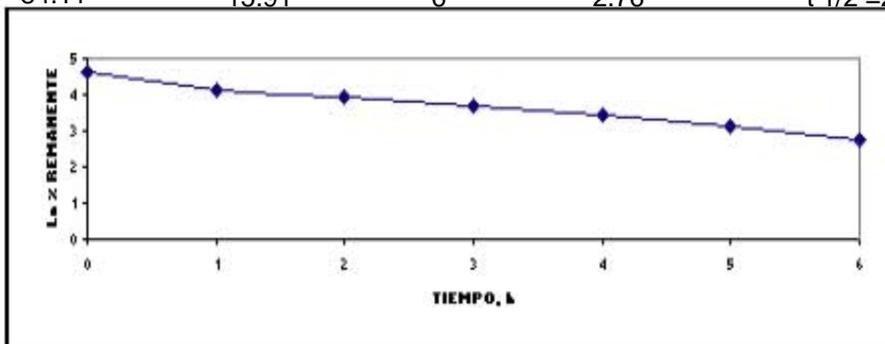


Fig. 25 Gráfica del lote 1-1, tiempo contra Ln % remanente jugo gástrico.

PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL LOTE 1-2 EN JUGO GÁSTRICO

TIEMPO, h	% DISUELTO			
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4
0	0	0	0	0
1	37.9	38.6	36.6	37.1
2	50.4	50.9	48.7	49.9
3	59.9	60.4	59.4	60.1
4	69.8	69.6	67.9	67.6
5	75.9	77.1	75.7	75.3
6	83.1	82.1	80.9	78.5

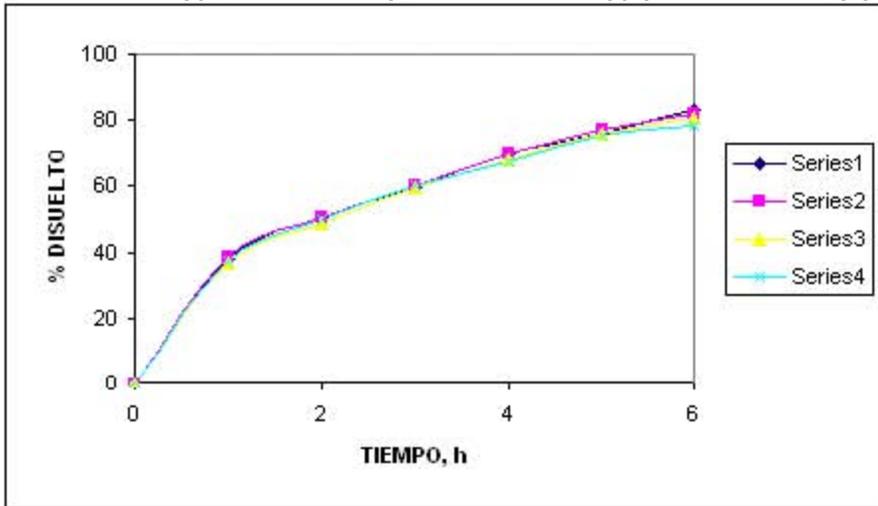


Fig. 26 Perfil de disolución del lote 1-2 en jugo gástrico

% DISUELTO PROMEDIO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO H	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN	
0	100	0	4.61	$r = 0.9375$	
37.52	62.47	1	4.13	$k = 12.1121$	h-1
49.97	50.02	2	3.91	$t_{1/2} = 2.7$	h
59.92	40.07	3	3.69		
68.72	31.27	4	3.44	PRIMER ORDEN	
76.11	24.11	5	3.17	$r = -0.9937$	
81.15	18.85	6	2.93	$k = -0.2642$	h-1
				$t_{1/2} = 2.6$	h

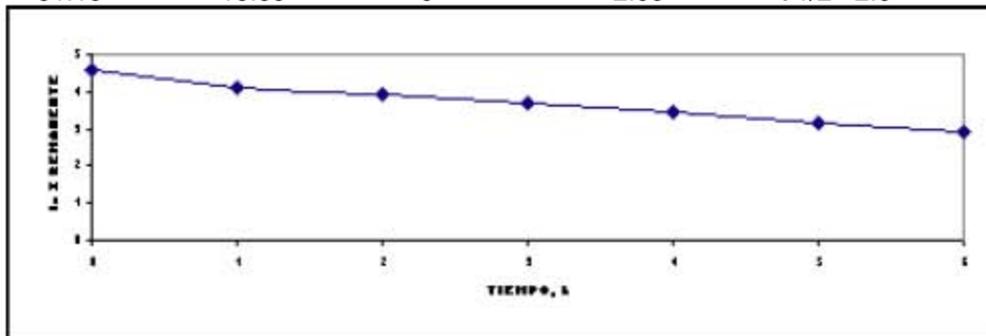


Fig. 27 Gráfica del lote 1-2, tiempo contra Ln % remanente jugo gástrico

PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL LOTE 1-3 EN JUGO GÁSTRICO

TIEMPO, h	% DISUELTO			
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4
0	0	0	0	0
1	36.1	41.2	37.5	36.6
2	49.3	54.7	47.9	48.8
3	58.2	64.1	57.6	60.6
4	67.5	73.2	65.1	66.1
5	73.6	80.3	72.9	73.1
6	81.6	88.1	77.3	77.6

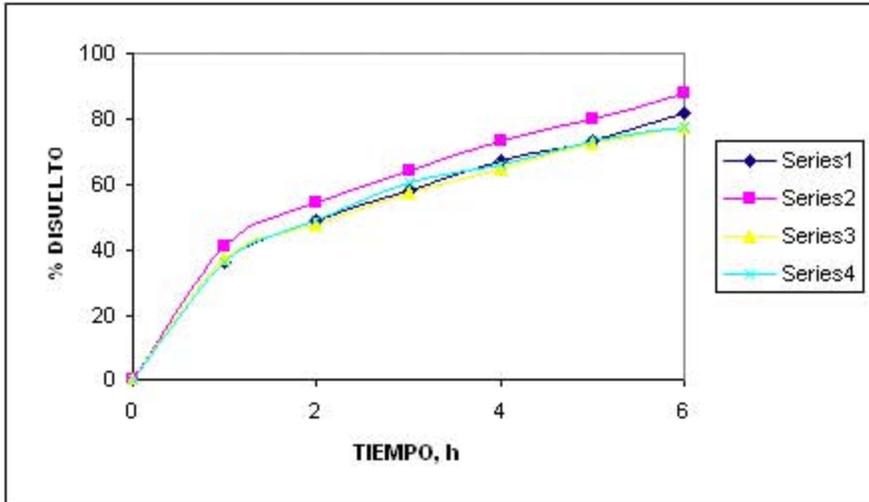


Fig. 28 Perfil de disolución del lote 1-3 en jugo gástrico.

% DISUELTO PROMEDIO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO h	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN	
0	100	0	4.61	$r = 0.9351$	
37.82	62.17	1	4.13	$k = 11.9785$	h-1
50.17	49.82	2	3.91	$t_{1/2} = 2.7$	h
60.11	39.91	3	3.68	PRIMER ORDEN	
67.95	32.05	4	3.46	$r = -0.9919$	
74.95	25.05	5	3.22	$k = -0.5178$	h-1
81.12	18.87	6	2.93	$t_{1/2} = 2.7$	h

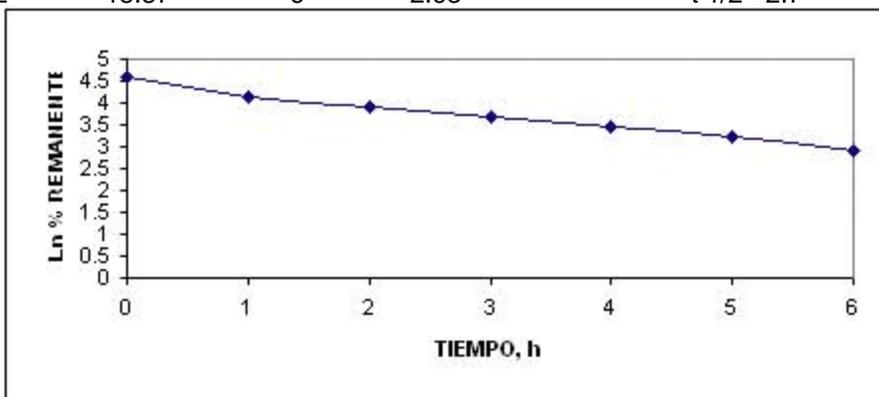


Fig. 29 Gráfica del lote 1-3 tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico

PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL LOTE 2-1 EN JUGO GÁSTRICO

TIEMPO, h	% DISUELTO					
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6
0	0	0	0	0	0	0
1	33.8	34.9	27.2	27.4	33.1	33.2
2	48.5	49.6	40.2	40.6	46.2	47.2
3	58.5	60.1	50.9	50.7	56.7	57.7
4	68.1	68.5	58.9	58.8	64.8	69.9
5	77.1	77.4	66.5	66.6	71.6	81.7
6	98.1	86.4	72.8	73.2	82.8	100.5

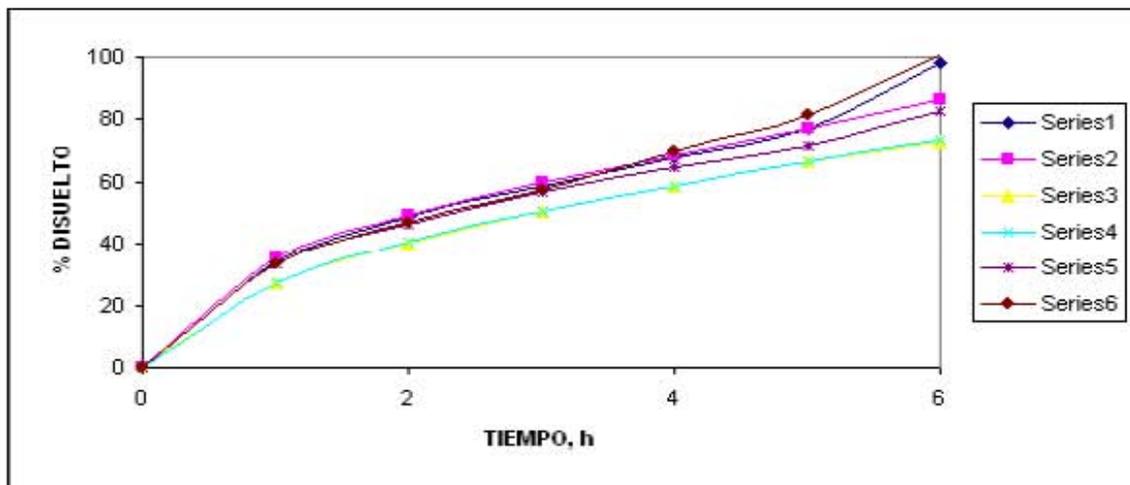


Fig. 30 Perfiles de disolución del lote 2-1 en jugo gástrico

% DISUELTO PROMEDIO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO, h	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN	
0	100	0	4.61	$r = 0.9694$	
31.61	68.41	1	4.23	$k=12.8589$	h-1
45.37	54.63	2	4.01	$t \frac{1}{2}=2.9$	h
55.75	44.25	3	3.79	PRIMER ORDEN	
64.81	35.18	4	3.56	$r=-0.9834$	
73.46	26.53	5	3.28	$k=-0.2914$	h-1
85.63	14.36	6	2.67	$t \frac{1}{2}=2.4$	h

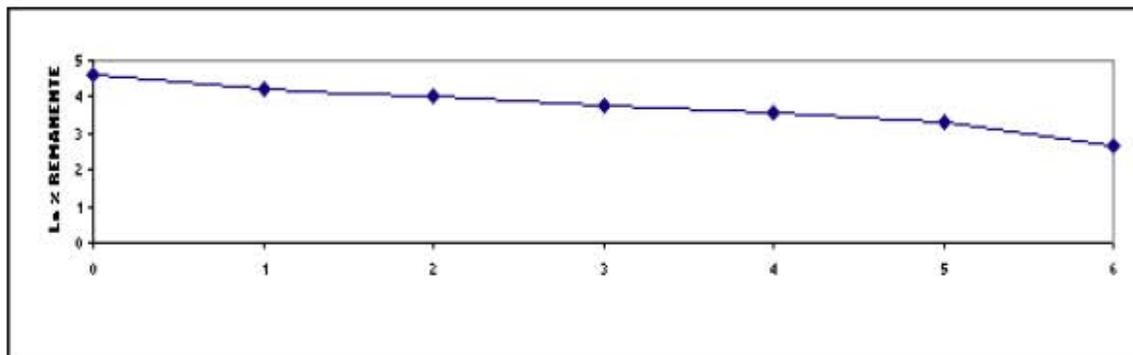


Fig. 31 Gráfica del lote 2-1, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.

PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL LOTE 2-2 EN JUGO GÁSTRICO.

TIEMPO, h	% DISUELTO					
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6
0	0	0	0	0	0	0
1	37.7	29.8	34.7	35.1	34.3	35.1
2	54.1	45.8	47.8	49.2	49.2	49.8
3	63.8	56.6	61.8	61.4	62.8	63.5
4	74.5	65.8	73.1	71.4	73.4	75.1
5	84.1	74.3	81.9	79.2	83.8	85.1
6	93.1	81.4	89.5	86.1	93.4	92

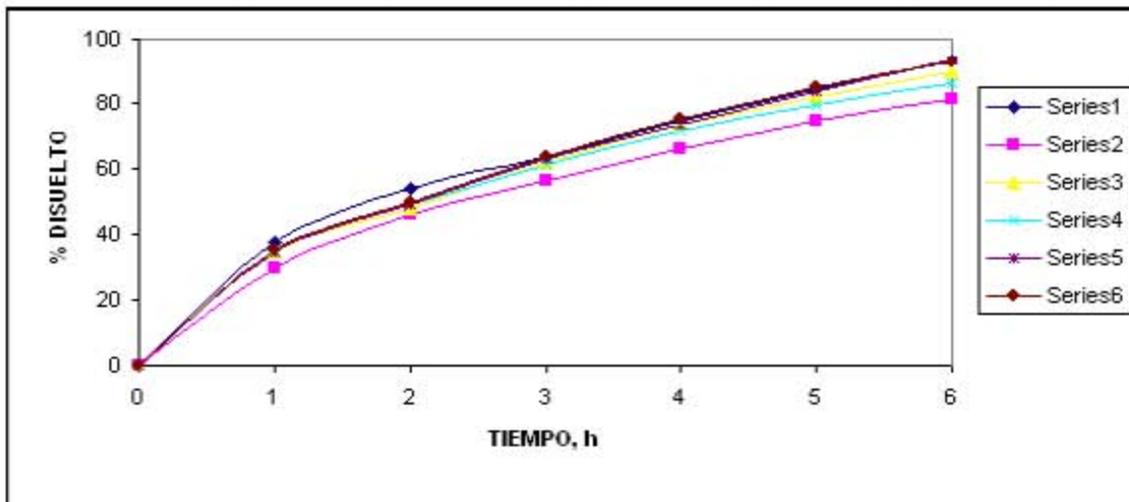


Fig. 32 Perfiles de disolución del lote 2-2 en jugo gástrico

% DISUELTO PROMEDIO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO, h	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN	
0	100	0	4.61	$r = 0.9637$	
34.45	65.55	1	4.18	$k = 13.7421$	h-1
49.31	50.71	2	3.92	$t_{1/2} = 2.6$	H
61.65	38.35	3	3.65		
72.18	27.81	4	3.32	PRIMER ORDEN	
81.37	18.63	5	2.92	$r = -0.9926$	h-1
89.36	10.63	6	2.36	$k = -0.3514$	H
				$t_{1/2} = 2.0$	

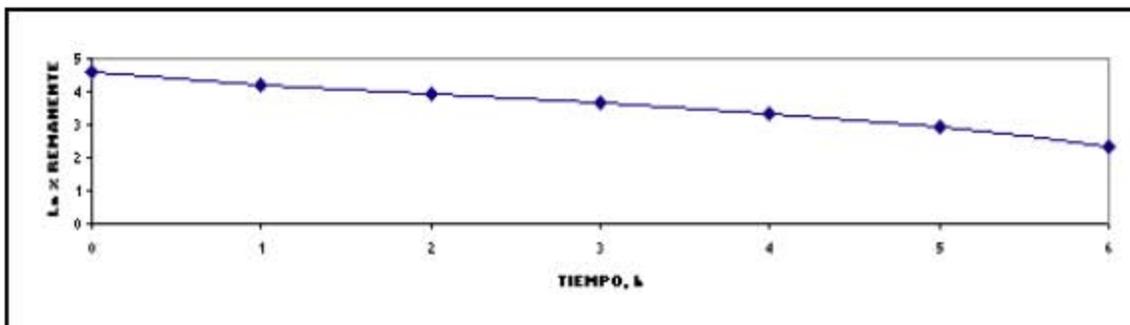


Fig. 33 Gráfica del lote 2-2, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.

PERFILES DE DISOLUCIÓN DEL LOTE 2-3 EN JUGO GÁSTRICO.

TIEMPO, h	% DISUELTO		
	VASO 1	VASO 2	VASO 3
0	0	0	0
1	32.5	33.2	23.5
2	46.1	46.3	31.8
3	56.2	55.6	47.5
4	72.4	66.2	54.6
5	86.1	75.1	63.6
6	102.6	82.8	70.6

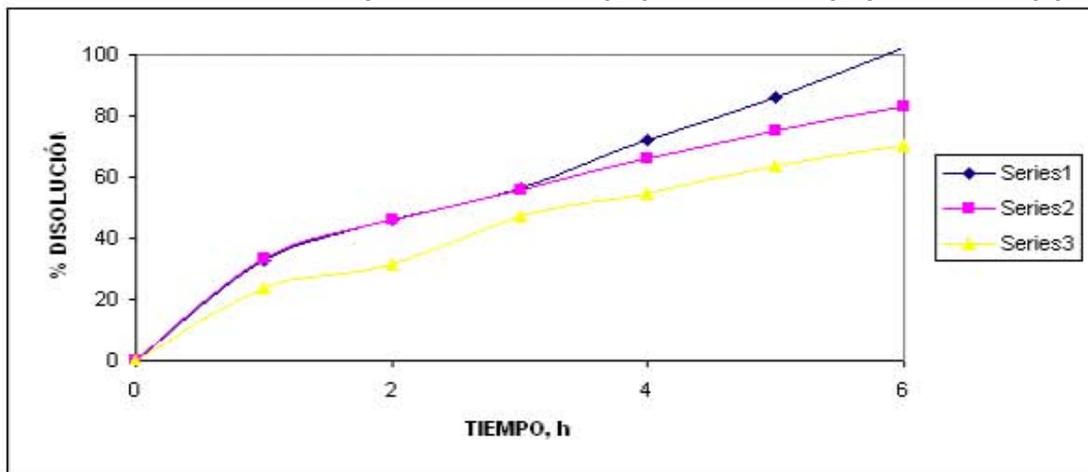


Fig. 34 Perfiles de disolución del lote 2-3 en jugo gástrico

% DISUELTO PROMEDIO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO, h	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN	
0	100	0	4.61	$r = 0.9802$	
29.73	70.26	1	4.25	$k = 13.1889$	h-1
41.36	58.63	2	4.07	$t_{1/2} = 3.1$	h
53.11	46.91	3	3.85		
64.41	35.61	4	3.57	PRIMER ORDEN	
74.86	25.13	5	3.22	$r = -0.9863$	
85.33	14.66	6	2.69	$k = -0.2971$	h-1
				$t_{1/2} = 2.3$	h

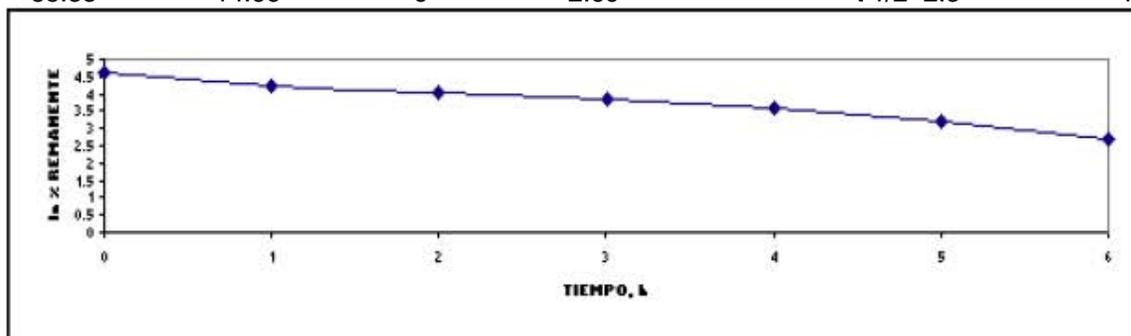


Fig. 35 Gráfica del lote 2-3, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.

PERFILES DE DISOLUCIÓN DEL LOTE 3-1 EN JUGO GÁSTRICO

TIEMPO, h	% DISUELTO	
	VASO 1	VASO 2
0	0	0
1	34.2	27.8
2	43.1	39.9
3	53.5	49.7
4	64.4	57.9
5	73.6	66.1
6	78.4	73.1

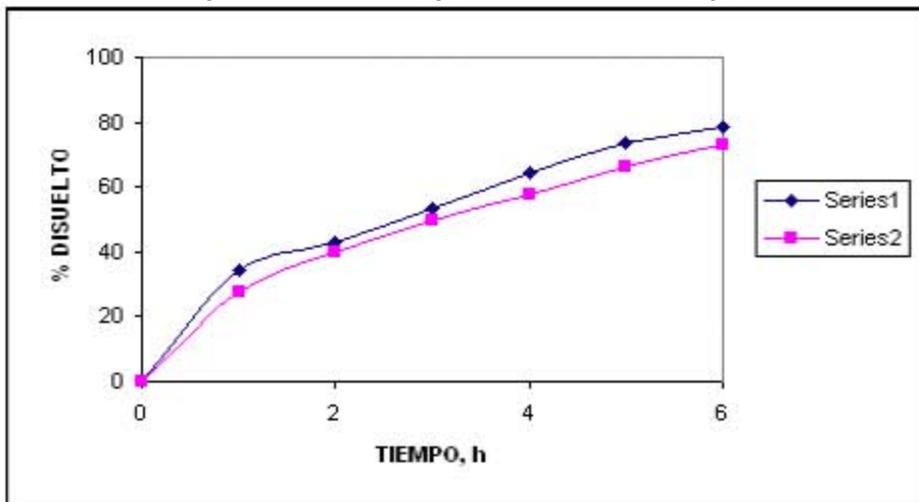


Fig. 36 Perfil de disolución del lote 3-1 en jugo gástrico.

% DISUELTO PROMEDIO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO h	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN	
0	100	0	4.61	$r = -0.9351$	
37.82	62.17	1	4.13	$k = 11.9785$	h-1
50.17	49.82	2	3.91	$t_{1/2} = 2.7$	h
60.11	39.91	3	3.68		
67.95	32.05	4	3.46	PRIMER ORDEN	
74.95	25.05	5	3.22	$r = -0.9919$	
81.12	18.87	6	2.93	$k = -0.5178$	h-1
				$t_{1/2} = 2.7$	h

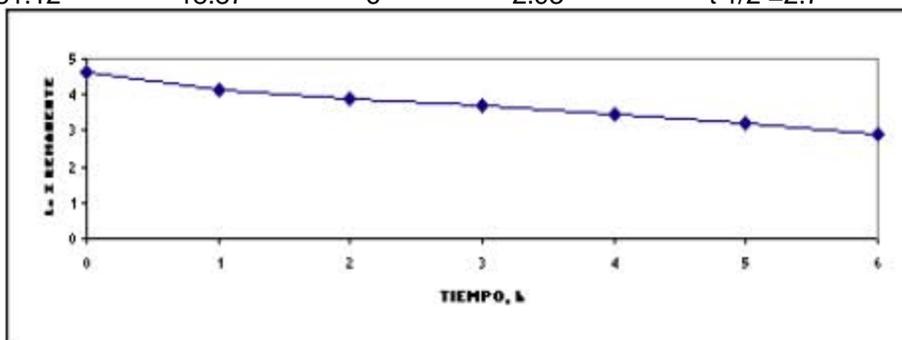


Fig. 37 Gráfica del lote 3-1, tiempo contra Ln% remanente, jugo gástrico

PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL LOTE 3-2 EN JUGO GÁSTRICO

TIEMPO, h	% DISUELTO					
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6
0	0	0	0	0	0	0
1	30.4	29.7	28.4	28.6	28.3	28.3
2	42.6	41.4	41.5	40.1	40.3	40.3
3	52.3	50.9	49.7	50.4	51.1	50.8
4	60.1	62.2	58.7	57.2	57.3	60.1
5	66.4	63.8	65.3	65.9	64.1	65.8
6	76.6	72.6	73.2	71.1	87.9	89.1

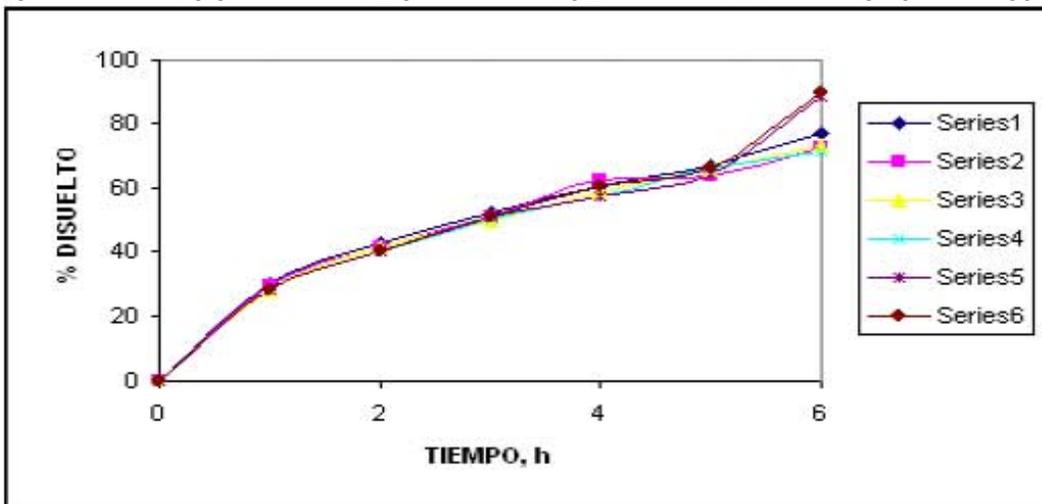


Fig. 38 Perfil de disolución del lote 3-2 en jugo gástrico.

% DISUELTO PROMEDIO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO h	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN r = 0.9681 k = 11.6385 t 1/2 = 3.3	PRIMER ORDEN r = -0.9865 k = -0.2285 t 1/2 = 3.0
0	100	0	4.61	h-1	
28.95	71.05	1	4.26	H	
41.03	58.96	2	4.07		
50.86	49.13	3	3.89		
59.25	40.75	4	3.71		
65.21	34.78	5	3.54	h-1	
78.38	21.61	6	3.07	H	

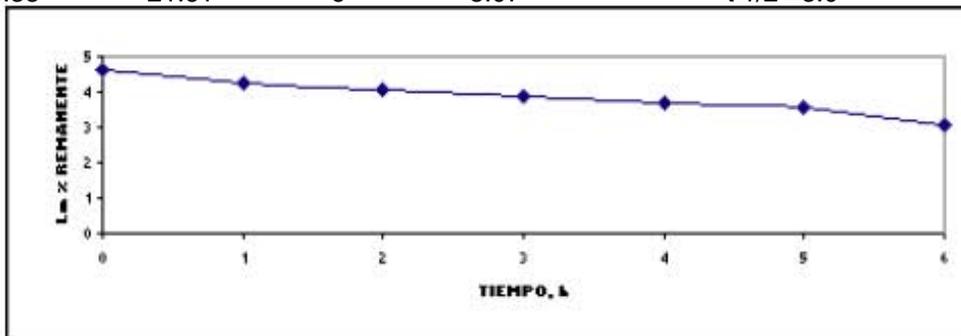


Fig. 39 Gráfica del lote 3-2 tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.

PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL LOTE 3-3 EN JUGO GÁSTRICO

TIEMPO, h	% DISUELTO					
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6
0	0	0	0	0	0	0
1	30.3	31.7	27.4	28.4	26.4	26.8
2	45.1	45.3	39.6	39.9	36.8	39.4
3	51.1	54.8	47.4	49.3	45.7	48.3
4	58.6	64.3	55.9	57.7	51.9	56.5
5	65.2	68.7	64.2	64.5	59.3	62.1
6	73.6	79.8	68.6	71.2	76.1	81.8

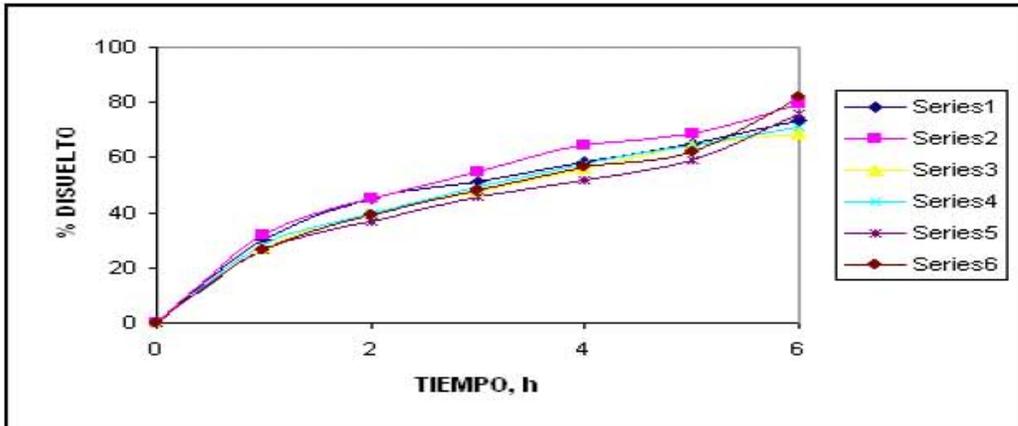


Fig. 40 Perfil de disolución del lote 3-3 en jugo gástrico.

% DISUELTO PROMEDIO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO h	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN	
0	100	0	4.61	$r = 0.9646$	h-1
28.51	71.51	1	4.26	$k = 11.1778$	h
41.11	59.11	2	4.07		
49.41	50.58	3	3.92	PRIMER ORDEN	
57.48	42.51	4	3.74	$r = -0.9896$	
63.98	36.01	5	3.58	$k = -0.2092$	h-1
75.18	24.81	6	3.21	$t_{1/2} = 3.3$	h

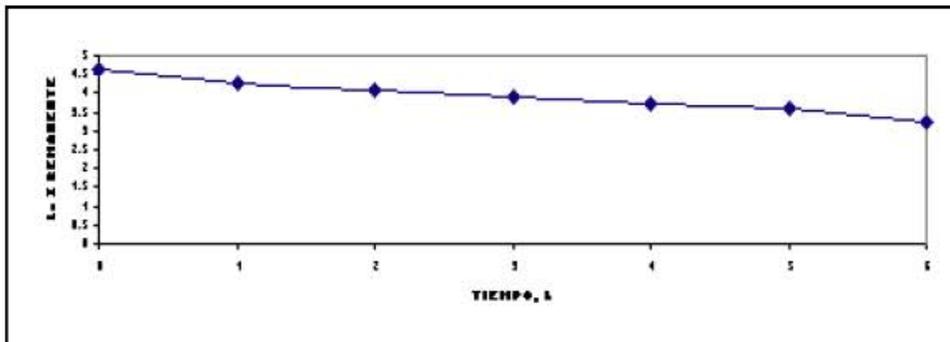


Fig. 41 Gráfica del lote 3-3, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.

PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL LOTE 3-4 EN JUGO GÁSTRICO.

TIEMPO, h	% DISUELTO					
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6
0	0	0	0	0	0	0
1	17.6	17.9	18.1	17.5	16.5	15.8
2	25.6	25.8	25.1	26.3	24.6	22.6
3	31.8	32.3	31.8	30.1	29.6	27.1
4	38.1	38.9	37.4	37.1	35.8	32.9
5	42.3	44.5	43.3	42.9	41.6	38.4
6	51.6	48.4	47.1	48.1	46.1	43.7

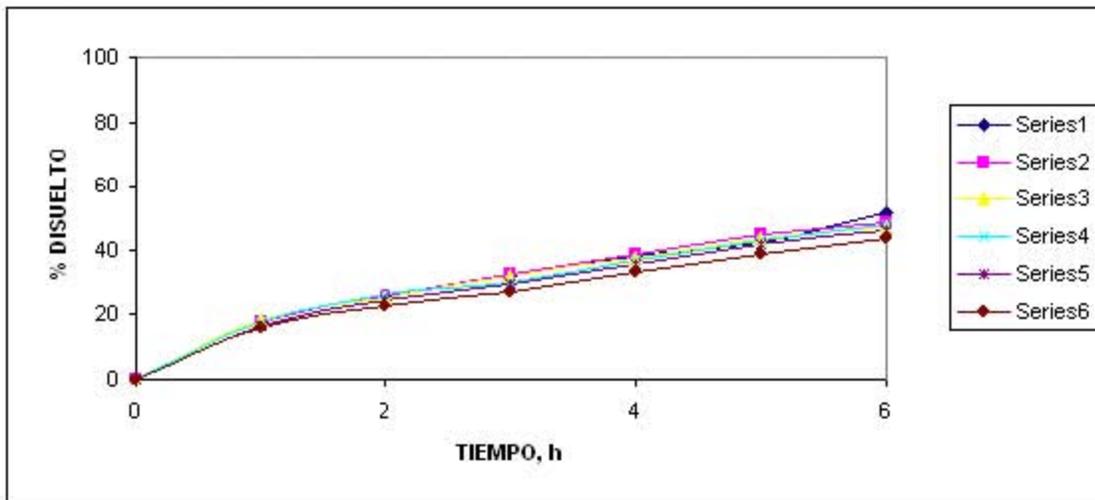


Fig. 42 Perfiles de disolución en jugo gástrico de tabletas del lote 3-4

% DISUELTO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO, h	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN r = -0.9732 k= 7.2878 t 1/2 =6.0	PRIMER ORDEN r=-0.9899 k=-0.1003 t 1/2=6.9
0	100	0	4.61		
17.23	82.76	1	4.41	h-1	
25.01	75.01	2	4.31		h
30.45	69.55	3	4.24		
36.71	63.31	4	4.14		
42.16	57.83	5	4.05		h-1
47.51	52.51	6	3.96		h

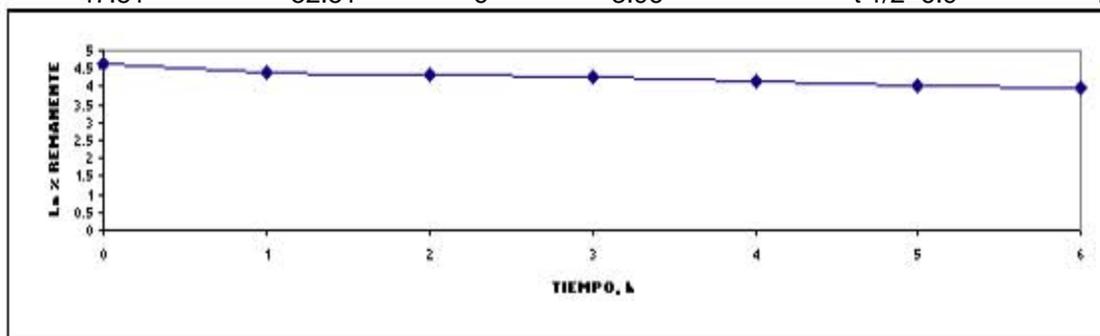


Fig. 43 Gráfica del lote 3-4, tiempo contra Ln % remanente, jugo gástrico.

PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL LOTE 2-1 EN JUGO INTESTINAL

TIEMPO, h	% DISUELTO					
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6
0	0	0	0	0	0	0
1	24.5	25.1	24.1	23.7	26.7	25.6
2	32.6	31.2	34.5	31.9	33.5	35.6
3	38.9	38.2	38.3	43.6	41.2	39.2
4	43.8	42.6	42.8	51.7	47.9	43.8
5	49.1	47.5	47.5	61.1	54.6	48.4
6	54.1	51.9	52.8	68.7	61.1	54.1
7	58.7	56.3	57.1	74.1	68.9	60.1
8	69.2	65.4	67.3	78.1	76.1	68.5
9	73.4	71.9	74.3	80.4	80.1	75.6
10	79.4	80.6	79.8	81.1	80.7	80.1
11	80.5	82.1	81.6	82.3	81.4	81.5
12	80.7	82.3	82.3	82.8	82.7	82.1
24	90.4	90.4	90.8	92.2	91.1	91.1

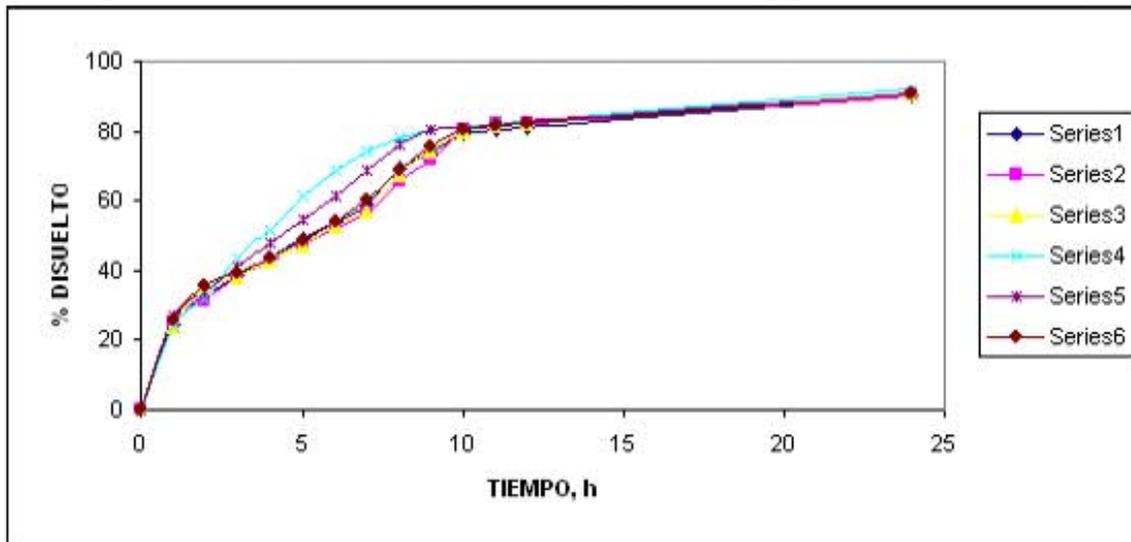


Fig. 44 Perfil de disolución del lote 2-1 en jugo intestinal

% DISUELTO PROMEDIO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO, H	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN	PRIMER ORDEN
0	100	0	4.61	$r = -0.9706$	hasta 9 h
24.95	75.05	1	4.31	$k = 7.3147$	h-1
33.21	66.79	2	4.21	$t_{1/2} = 5.1$	h
39.91	60.11	3	4.09		
45.43	54.56	4	3.99		hasta 12 h
51.36	48.64	5	3.88	$r = -0.9671$	
56.63	43.37	6	3.76	$k = -6.2297$	h-1
62.53	37.47	7	3.62	$t_{1/2} = 5.3$	h
70.76	29.24	8	3.37		
75.95	24.05	9	3.18		hasta 24 h
80.18	19.82	10	2.98	$r = -0.8481$	
81.56	18.44	11	2.91	$k = -3.6219$	h-1
82.15	17.85	12	2.88	$t_{1/2} = 5.4$	h
91.01	9.01	24	2.19		

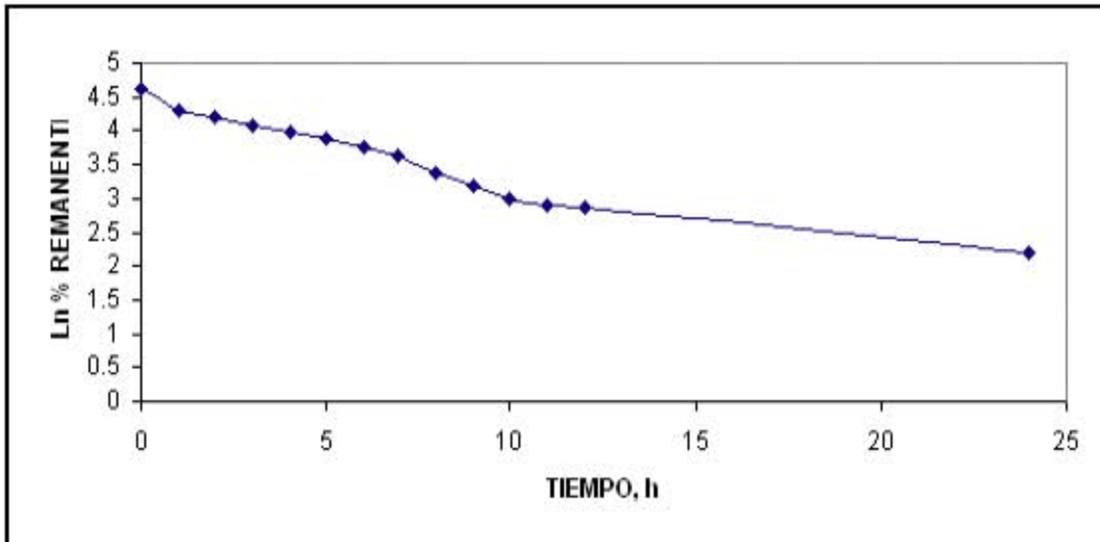


Fig. 45 Gráfica del lote 2-1, tiempo contra Ln % remanente, jugo intestinal.

PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL LOTE 2-2 EN JUGO INTESTINAL.

TIEMPO, h	% DISUELTO					
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6
0	0	0	0	0	0	0
1	29.3	28.4	26.2	27.3	27.9	23.5
2	38.8	39.1	36.1	37.2	34.9	36.1
3	47.4	45.2	44.9	45.4	41.3	48.1
4	54.8	51.1	51.9	52.3	46.9	56.5
5	63.1	56.7	57.9	58.7	52.2	62.8
6	69.6	63.1	63.3	64.5	57.6	67.9
7	75.2	70.8	68.2	70.1	62.8	71.7
8	77.7	74.3	75.3	75.6	72.9	77.5
9	80.1	77.2	78.8	78.7	77.1	79.6
10	84.7	78.1	79.1	79.2	80.3	83.3
11	86.2	79.6	81.1	82.3	83.5	86.2
12	87.4	80.2	82.3	83.9	84.1	88.4
24	96.7	88.2	90.7	92.2	93.4	99.1

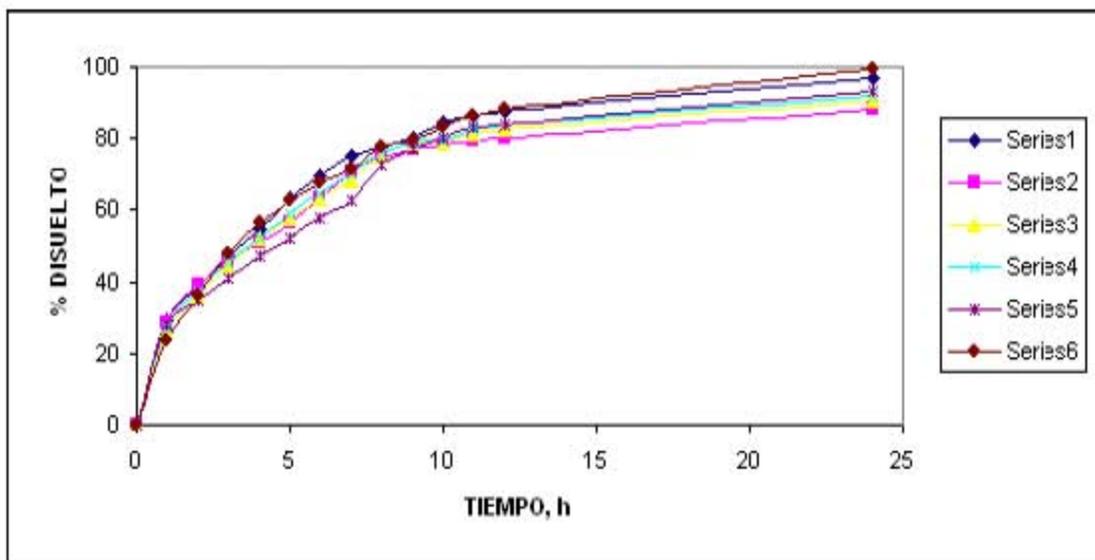


Fig. 46 Perfil de disolución del lote 2-2 en jugo intestinal

% DISUELTO PROMEDIO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO, h	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN	PRIMER ORDEN
0	100	0	4.61		hasta 9 h
27.11	72.91	1	4.28	r = 0.9581	r=-0.9958
37.03	62.97	2	4.14	k= 7.7174	h-1 k=-0.1612
45.38	54.62	3	4.01	t 1/2 = 4.4	h t 1/2=4.3
52.25	47.75	4	3.87		
58.56	41.44	5	3.72		hasta 12 h
64.33	35.67	6	3.57	r =0.9448	r= -0.9959
69.81	30.21	7	3.41	k =-6.1504	h-1 k= -0.1518
75.55	24.45	8	3.19	t 1/2=4.7	h t 1/2= 4.6
78.58	21.42	9	3.06		
80.78	19.55	10	2.97		hasta 24 h
83.15	16.85	11	2.82	r =0.8252	r= -0.9686
84.45	15.55	12	2.74	k =3.5350	h-1 k=-0.1153
93.38	6.62	24	1.89	t 1/2=4.2	h t 1/2=6.0

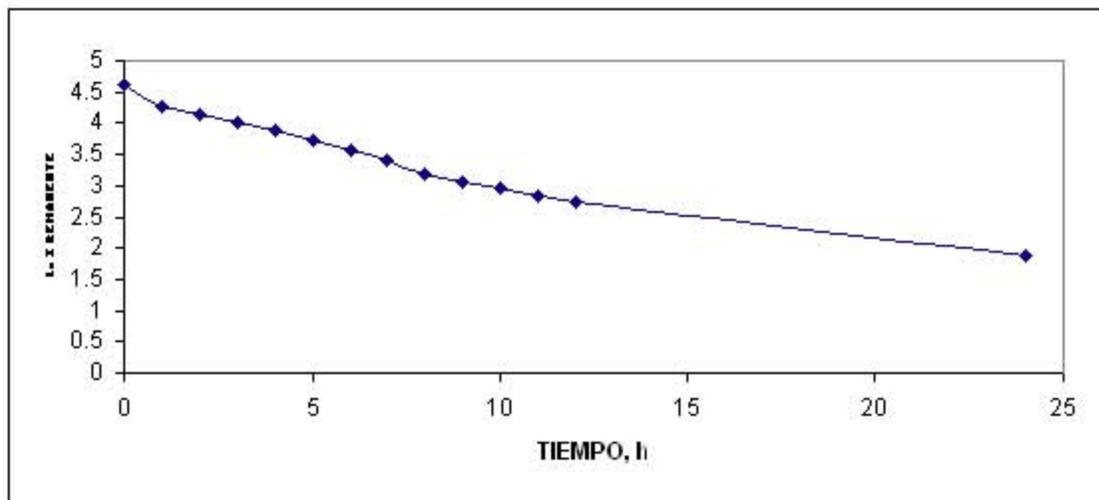


Fig. 47 Gráfica del lote 2-2, tiempo contra Ln % remanente, jugo intestinal.

PERFILES DE DISOLUCIÓN DEL LOTE 2-3 EN JUGO INTESTINAL.

TIEMPO, h	% DISUELTO					
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6
0	0	0	0	0	0	0
1	32.7	31.3	34.1	33.5	32.6	33.3
2	55.8	46.8	48.1	57.7	50.2	51.9
3	79.3	75.1	76.7	79.3	77.1	77.6
4	84.7	82.4	83.2	85.9	83.4	83.9
5	89.1	86.8	87.2	92.3	87.6	89.3
6	93.9	90.3	91.6	92.6	91.9	91.9
7	94.7	92.6	93.6	93.1	93.7	93.4
8	95.3	92.9	93.8	93.3	94.1	93.8
9	95.7	93.1	94.1	94.1	94.2	94.1
10	96.1	93.1	94.5	94.2	94.6	94.6
11	96.3	93.2	95.1	94.6	94.6	94.7
12	96.5	93.3	95.5	94.8	94.8	94.8
24	97.5	94.8	97.3	95.1	96.5	96.1

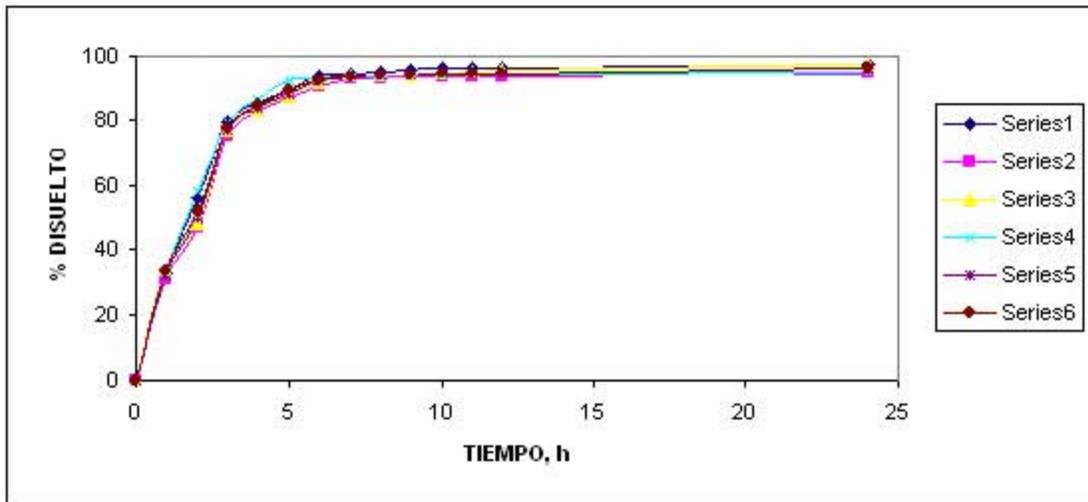


Fig. 48 Perfil de disolución del lote 2-3 en jugo intestinal

% DISUELTO PROMEDIO	% REMANENTE PROMEDIO	TIEMPO, h	Ln % REMANENTE PROMEDIO	CERO ORDEN	PRIMER ORDEN
0	100	0	4.61		hasta 9 h
32.9	67.1	1	4.21	r = 0.8698	r = -0.9699
51.7	48.3	2	3.88	k = 9.2830	h-1 k = -0.3386
77.5	22.5	3	3.11	t 1/2 = 2.3	h t 1/2 = 2.0
83.9	16.1	4	2.78		
88.7	11.3	5	2.42		hasta 12 h
92.1	7.9	6	2.08	r = 0.8054	r = -0.9315
93.5	6.5	7	1.87	k = 6.1798	h-1 k = -0.2522
93.8	6.1	8	1.81	t 1/2 = 1.7	h t 1/2 = 2.7
94.2	5.7	9	1.75		
94.5	5.5	10	1.76		hasta 24 h
94.7	5.3	11	1.65	r = 0.6297	r = -0.7896
94.9	5.1	12	1.61	k = 3.0166	h-1 k = -0.381
96.2	3.8	24	1.33	t 1/2 = 1.9	h t 1/2 = 5.0

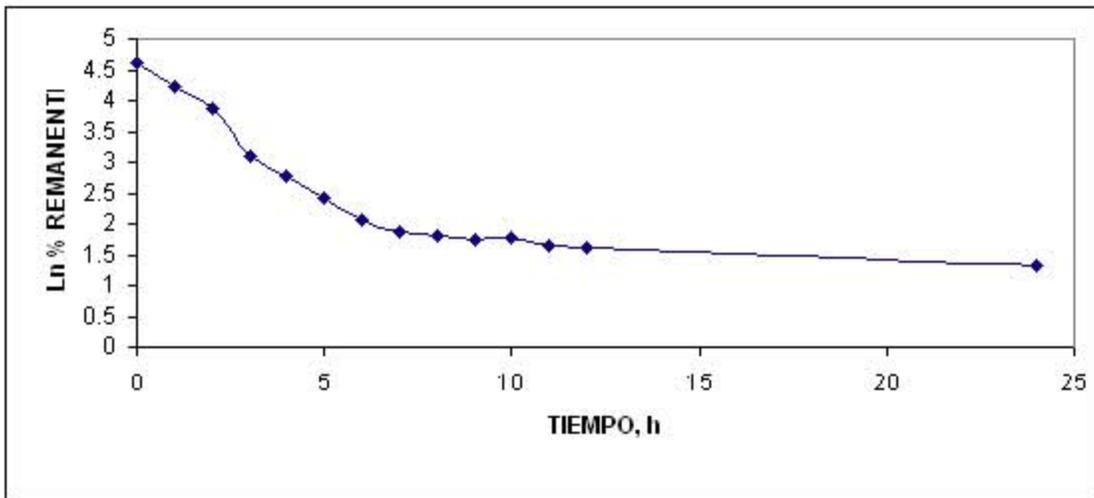


Fig. 49 Gráfica del lote 2-3, tiempo contra Ln % remanente, jugo intestinal.

Perfiles de disolución en jugo gástrico de las tabletas de los lotes 1-1, 1-2 y 1-3 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg.

Tiempo, h	Lote 1-1 % Disuelto	Lote 1-2 % Disuelto	Lote 1-3 % Disuelto	Theo-Dur % Disuelto
0	0	0	0	0
1	37.4	37.5	37.8	15.2
2	50.1	49.9	50.2	23.7
3	60.8	59.9	60.1	32.5
4	69.6	68.7	67.9	40.5
5	76.7	76.1	74.9	47.8
6	84.1	81.2	81.1	54.5

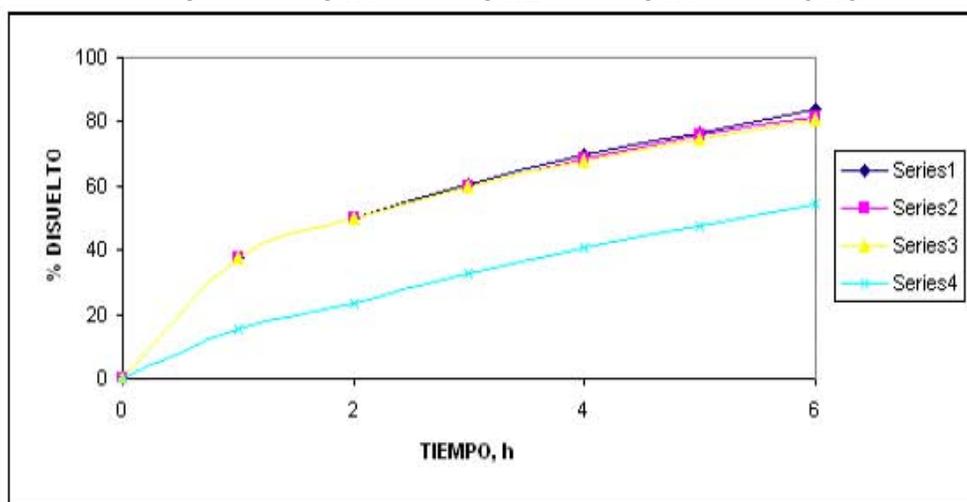


Fig. 50 Perfiles de disolución en jugo gástrico de las tabletas de los lotes 1-1, 1-2 y 1-3 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg

Serie 1    Lote 1-1  
 Serie 2    Lote 1-2  
 Serie 3    Lote 1-3  
  
 Serie 4    Theo- Dur

Perfiles de disolución en jugo gástrico de las tabletas de los lotes 2-1, 2-2 y 2-3 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg.

Tiempo, h	Lote 2-1 % Disuelto	Lote 2-2 % Disuelto	Lote 2-3 % Disuelto	Theo-Dur % Disuelto
0	0	0	0	0
1	31.6	34.5	29.7	15.2
2	45.4	49.3	41.4	23.7
3	55.8	61.7	53.1	32.5
4	64.8	72.2	64.4	40.5
5	73.5	81.4	74.9	47.8
6	85.6	89.4	85.3	54.5

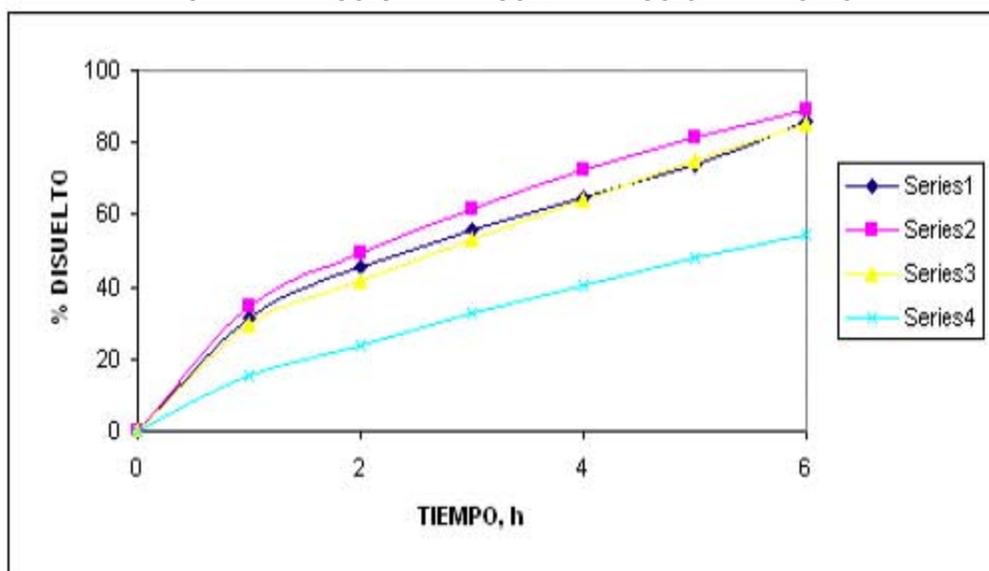


Fig. 51 Perfiles de disolución en jugo gástrico de las tabletas de los lotes 2-1, 2-2 y 2-3 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg

Serie 1      Lote 2-1  
 Serie 2      Lote 2-2  
 Serie 3      Lote 2-3  
  
 Serie 4      Theo- Dur

Perfiles de disolución en jugo intestinal de las tabletas de los lotes 2-1, 2-2 y 2-3 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg.

Tiempo,h	Lote 2-1 %	Lote 2-2 %	Lote 2-3 %	Theo-Dur %
0	0	0	0	0
1	24.9	27.1	32.9	19.8
2	33.2	37.1	51.7	30.7
3	39.9	45.4	77.5	38.9
4	45.4	52.3	83.9	51.9
5	51.4	58.6	88.7	61.8
6	56.6	64.3	92.1	72.9
7	62.5	69.8	93.5	84.3
8	70.8	75.6	93.8	90.4
9	75.9	78.6	94.2	95.1
10	80.2	80.8	94.5	97.1
11	81.6	83.2	94.7	97.6
12	82.2	84.5	94.9	98.1
24	91.1	93.4	96.2	98.9

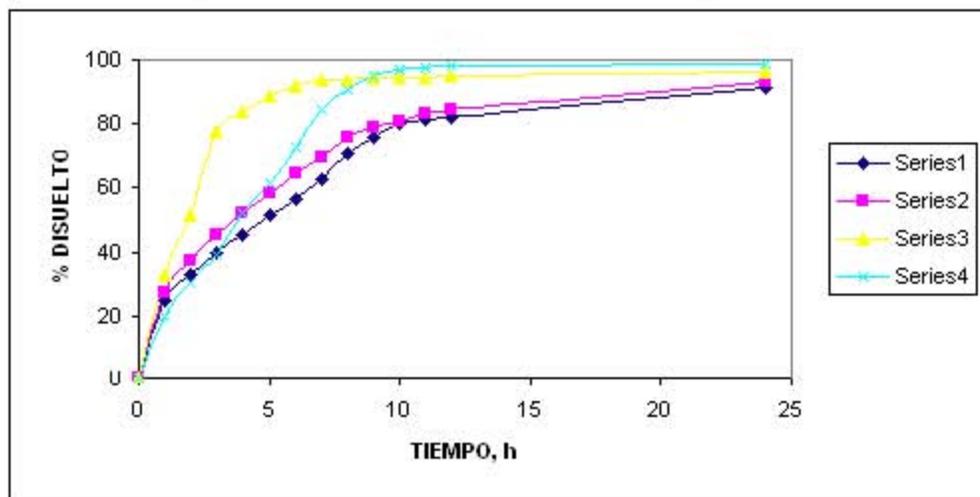


Fig. 52 Perfiles de disolución en jugo intestinal de las tabletas de los lotes 2-1, 2-2 y 2-3 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg

Serie 1      Lote 2-1  
 Serie 2      Lote 2-2  
 Serie 3      Lote 2-3  
  
 Serie 4      Theo- Dur

Perfiles de disolución en jugo gástrico de las tabletas de los lotes 3-1, 3-2 y 3-3 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg.

Tiempo,h	Lote 3-1 % Disuelto	Lote 3-2 % Disuelto	Lote 3-3 % Disuelto	Theo-Dur % Disuelto
0	0	0	0	0
1	37.8	28.9	28.5	15.2
2	50.2	41.1	41.1	23.7
3	60.1	50.9	49.4	32.5
4	67.9	59.3	57.5	40.5
5	74.9	65.2	63.9	47.8
6	81.1	78.4	75.2	54.5

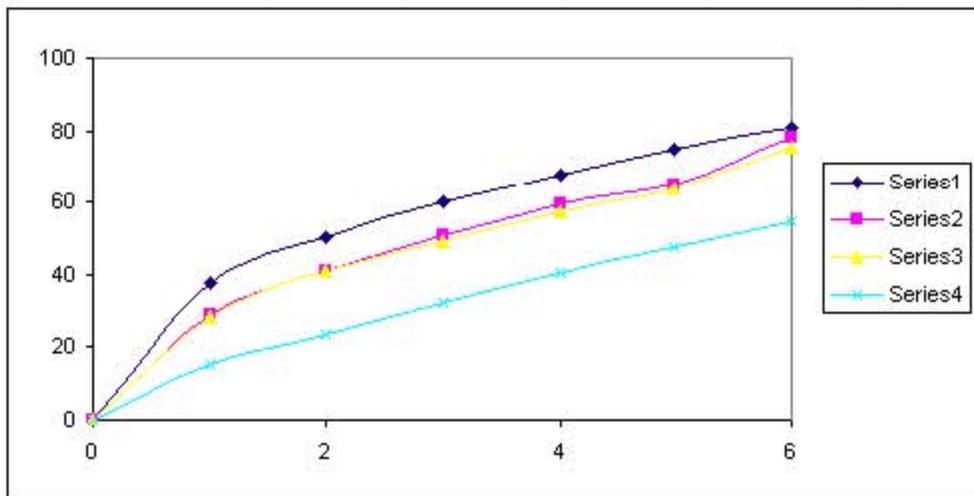


Fig. 53 Perfiles de disolución en jugo gástrico de las tabletas de los lotes 3-1, 3-2 y 3-3 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg

Serie 1      Lote 3-1  
 Serie 2      Lote 3-2  
 Serie 3      Lote 3-3  
  
 Serie 4      Theo- Dur

Perfiles de disolución en jugo gástrico de las tabletas del lote 3-4 comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg

TIEMPO, h	Lote 3-4	Theo-Dur 200 mg
	% DISUELTO	% DISUELTO
0	0	0
1	17.23	15.2
2	25.01	23.7
3	30.45	32.5
4	36.71	40.5
5	42.16	47.8
6	47.51	54.5

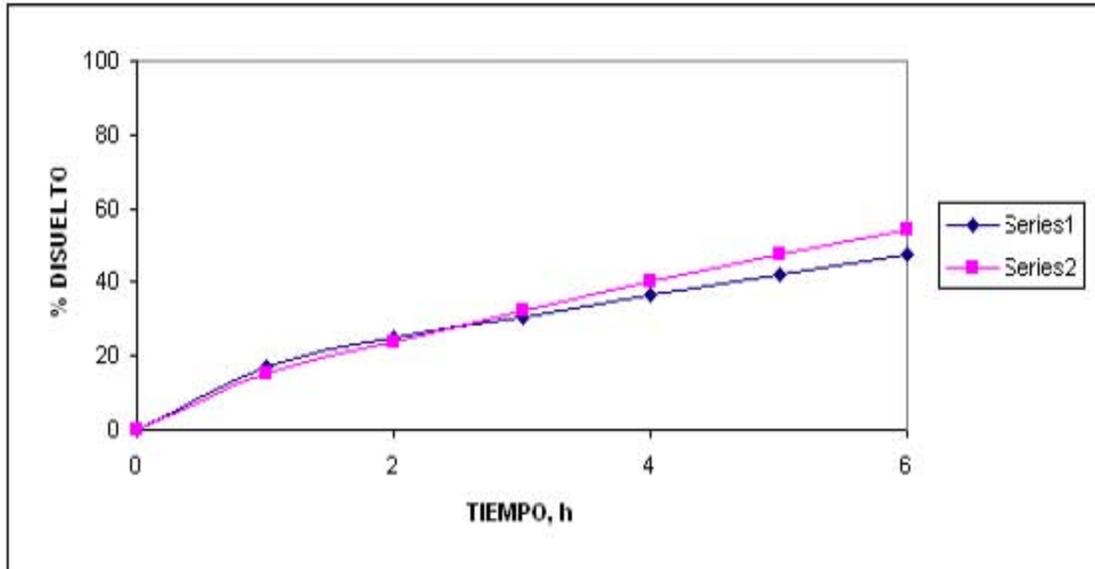


Fig. 54 Perfiles de disolución en jugo gástrico de las tabletas del lote 3-4, comparado con el de referencia Theo-Dur 200 mg.

Serie 1      Lote 3-4  
 Serie 2      Theo-Dur 200 mg

**VALORES DE VIDA MEDIA Y CONSTANTES DE DISOLUCIÓN DE LOS PRODUCTOS BAJO ESTUDIO**

<b>JUGO GÁSTRICO</b>	<b>CERO ORDEN</b>	<b>PRIMER ORDEN</b>
Theo-Dur 200 mg	r = 0.9914	r = 0.9989
	k = 8.7678	k = -0.1296
	t $\frac{1}{2}$ = 5.2 h	t $\frac{1}{2}$ = 5.3 h
Lote 2-1	r = 0.9694	r = 0.9834
	k = 12.85	k = 0.2914
	t $\frac{1}{2}$ = 2.9 h	t $\frac{1}{2}$ = 2.4 h
Lote 2-2	r = 0.9637	r = -0.9926
	k = 13.7421	k = -0.3514
	t $\frac{1}{2}$ = 2.6 h	t $\frac{1}{2}$ = 2.0
Lote 2-3	r = 0.9802	r = -0.9863
	k = 13.1889	k = -0.2971
	t $\frac{1}{2}$ = 3.1h	t $\frac{1}{2}$ = 2.3 h

<b>JUGO INTESTINAL</b>		<b>CERO ORDEN</b>	<b>PRIMER ORDEN</b>
Theo-Dur 200 mg	Hasta 9 h	r = 0.9923	r = 0.9646
		k = 10.4773	k = 0.3148
		t $\frac{1}{2}$ = 4.1 h	t $\frac{1}{2}$ = 2.2 h
	Hasta 12 h	r = 0.9648	r = -0.9799
		k = -8.2978	k = -0.3588
		t $\frac{1}{2}$ = 4.2 h	t $\frac{1}{2}$ = 1.9 h
	Hasta 24 h	r = -0.7865	r = 0.9051
		k = -4.3189	k = 0.2314
		t $\frac{1}{2}$ = 3.4 h	t $\frac{1}{2}$ = 3.0 h
Lote 2-1	Hasta 9 h	r = -0.9706	r = -0.9888
		k = 7.3147	k = -0.1418
		t $\frac{1}{2}$ = 5.1 h	t $\frac{1}{2}$ = 4.8 h
	Hasta 12 h	r = -0.9671	r = -0.9924
		k = -6.2297	k = 0.1454
		t $\frac{1}{2}$ = 5.3 h	t $\frac{1}{2}$ = 4.8 h
	Hasta 24 h	r = -0.8481	r = -0.9561
		k = -3.6219	k = -0.1061
		t $\frac{1}{2}$ = 5.4 h	t $\frac{1}{2}$ = 6.5 h
Lote 2-2	Hasta 9 h	r = 0.9581	r = -0.9958
		k = 7.7174	k = -0.1612
		t $\frac{1}{2}$ = 4.4 h	t $\frac{1}{2}$ = 4.3 h
	Hasta 12 h	r = 0.9448	r = -0.9959
		k = -6.1504	k = -0.1518
		t $\frac{1}{2}$ = 4.7 h	t $\frac{1}{2}$ = 4.6 h
	Hasta 24 h	r = 0.8252	r = -0.9686
		k = 3.5350	k = -0.1153
		t $\frac{1}{2}$ = 4.2 h	t $\frac{1}{2}$ = 6.0 h
Lote 2-3	Hasta 9 h	r = 0.8698	r = -0.9699
		k = 9.283	k = -0.3386
		t $\frac{1}{2}$ = 2.3 h	t $\frac{1}{2}$ = 2.0 h
	Hasta 12 h	r = 0.8054	r = -0.9315
		k = 6.1798	k = -0.2522
		t $\frac{1}{2}$ = 1.7 h	t $\frac{1}{2}$ = 2.7 h
	Hasta 24 h	r = 0.6297	r = -0.7896
		k = 3.0166	k = -0.1381
		t $\frac{1}{2}$ = 1.9 h	t $\frac{1}{2}$ = 5.0 h

Tabla No. 5 Resumen de tiempos de vida media y constantes de disolución

## CALCULO DE LOS VALORES DEL FACTOR DE SIMILITUD

Calculo de F<sub>2</sub>

Medio: JI simulado.

LOTE: 2.1

Tiempo, h	Prueba	Referencia	RT-PT	(RT-PT) <sup>2</sup>
1	24,95	19,81	5,14	26,4196
2	33,21	30,71	2,5	6,25
3	39,91	38,91	1	1
4	45,43	51,95	-6,52	42,5104
5	51,36	61,75	-10,39	107,9521
6	56,63	72,91	-16,28	265,0384
7	62,53	84,25	-21,72	471,7584
8	70,76	90,41	-19,65	386,1225
9	75,95	95,01	-19,06	363,2836
10	80,18	97,01	-16,83	283,2489
11	81,56	97,61	-16,05	257,6025
12	82,15	98,05	-15,9	252,81
24	91,01	98,91	-7,9	62,41
			Suma	2526,4064

$$\Sigma(RT-PT)^2 = 2526,4064$$

$$\frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 = 194,3389538$$

$$1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 = 195,339$$

$$\left( 1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 \right)^{-0,5} = 0,071549$$

$$\left( 1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 \right)^{-0,5} \times 100 = 7,15493$$

$$\text{LOG} \left( \left( 1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 \right)^{-0,5} \times 100 \right) = 0,85460557$$

$$50 \times \text{LOG} \left( \left( 1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 \right)^{-0,5} \times 100 \right) = 42,7302786$$

$$F_2 = 42,7303$$

Calculo de  $F_2$   
 LOTE: 2.2

Medio: JI simulado.

Tiempo, h	Prueba	Referencia
1	27,11	19,81
2	37,03	30,71
3	45,38	38,91
4	52,25	51,95
5	58,56	61,75
6	64,33	72,91
7	69,81	84,25
8	75,55	90,41
9	78,58	95,01
10	80,78	97,01
11	83,15	97,61
12	84,45	98,05
24	93,38	98,91

RT-PT	(RT-PT) <sup>2</sup>
7,3	53,29
6,32	39,9424
6,47	41,8609
0,3	0,09
-3,19	10,1761
-8,58	73,6164
-14,44	208,5136
-14,86	220,8196
-16,43	269,9449
-16,23	263,4129
-14,46	209,0916
-13,6	184,96
-5,53	30,5809

Suma 1606,2993

$$\Sigma(RT-PT)^2 = 1606,2993$$

$$\frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 = 123,5614846$$

$$1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 = 124,5615$$

$$\left( 1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 \right)^{-0,5} = 0,0896$$

$$\left( 1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 \right)^{-0,5} \times 100 = 8,96000$$

$$\text{LOG} \left( \left( 1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 \right)^{-0,5} \times 100 \right) = 0,95230811$$

$$50 \times \text{LOG} \left( 1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 \right)^{-0,5} \times 100 = 47,6154056$$

$F_2 = 47,6154$

Calculo de  $F_2$

Medio: JI simulado.

LOTE: 2.3

Tiempo, h	Prueba	Referencia	RT-PT	(RT-PT) <sup>2</sup>
1	32,91	19,81	13,1	171,61
2	51,75	30,71	21,04	442,6816
3	77,57	38,91	38,66	1494,5956
4	83,91	51,95	31,96	1021,4416
5	88,72	61,75	26,97	727,3809
6	92,13	72,91	19,22	369,4084
7	93,51	84,25	9,26	85,7476
8	93,86	90,41	3,45	11,9025
9	94,22	95,01	-0,79	0,6241
10	94,53	97,01	-2,48	6,1504
11	94,75	97,61	-2,86	8,1796
12	94,95	98,05	-3,1	9,61
24	96,21	98,91	-2,7	7,29
			Suma	4356,6223

$\Sigma(RT-PT)^2 = 4356,6223$

$\frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 = 335,1247923$

$1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 = 336,1248$

$\left( 1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 \right)^{-0,5} = 0,054544$

$\left( 1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 \right)^{-0,5} \times 100 = 5,45443$

$\text{LOG} \left( \left( 1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 \right)^{-0,5} \times 100 \right) = 0,73674973$

$50 \times \text{LOG} \left( \left( 1 + \frac{1}{n} \Sigma(RT-PT)^2 \right)^{-0,5} \times 100 \right) = 36,8374863$

$F_2 = 36,8375$

$F_2 \text{ Lote 2-1 } 42,7$

F2	Lote 2-2	47.6
F2	Lote 2-3	36.8

## CAPÍTULO IV.

### ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó la validación del método determinando la linealidad y precisión del sistema. La linealidad se realizó en dos días diferentes, el primer día con tres curvas de calibración en jugo gástrico y lo mismo el segundo día, con el mismo analista. También se realizó lo mismo con jugo intestinal. Los resultados de coeficiente de correlación (r) en jugo gástrico fueron en las concentraciones de 72 ug/mL a 360 ug/mL de 0.9999, y lo mismo para jugo intestinal. La repetibilidad se realizó comparando 3 curvas en un día, en los dos medios de disolución con el mismo analista, con un CV % de 0.151 – 1.095 % y en jugo intestinal de 0.487 – 0.658%.

La reproducibilidad que se obtuvo al comparar seis curvas en dos días fue de:

<b>JUGO GÁSTRICO CONCENTRACIÓN mcg/mL</b>	<b>CV %</b>
72	0.234
144	0.536
180	0.603
288	0.754
360	0.799

<b>JUGO INTESTINAL CONCENTRACIÓN mcg/mL</b>	<b>CV %</b>
72	0.675
144	0.541
180	0.466
288	0.449
360	0.462

Tabla No. 6 Reproducibilidad de las formulaciones

El método resultó ser lineal y preciso en jugo gástrico y jugo intestinal en las concentraciones mencionadas.

Al desarrollar las formulaciones en los diferentes lotes se observó que al trabajar en todos los lotes con cera de carnauba y cera de abeja, al realizar las modificaciones de adición de talco (lotes 1-1, 1-2 y 1-3), adición de azúcar granulada (lotes 2-1, 2-2 y 2-3) y fuerza de compresión (lotes 3-1, 3-2 y 3-3), y si se modifica la liberación del producto de aminofilina, presentando un comportamiento de liberación sostenida, con una liberación aproximada del 90.0 % en jugo intestinal a las 24 h.

Al realizar los perfiles de disolución del producto de referencia Theo-Dur se observó que se disuelven al 100% en el jugo intestinal aproximadamente a las 24 h, alcanzando una meseta aproximadamente entre 9 y 11 h a un 75% disuelto.

<b>PRODUCTO</b>	<b>Constante de disolución (h<sup>-1</sup>) (12 h)</b>	<b>Vida media de disolución (h)</b>
Lote 2-1 (jugo gástrico)	-0.2914	2.4
Lote 2-2 (jugo gástrico)	-0.3514	2.0
Lote 2-3 (jugo gástrico)	-0.2971	2.3
Tabletas Theo-Dur 200 mg (jugo gástrico)	-0.1296	5.3

<b>PRODUCTO</b>	<b>Constante de disolución (h<sup>-1</sup>) (12 h)</b>	<b>Vida media de disolución (h)</b>
Lote 2-1 (jugo intestinal)	-0.1454	4.8
Lote 2-2 (jugo intestinal)	-0.1518	4.6
Lote 2-3 (jugo intestinal)	-0.2522	2.7
Tabletas Theo-Dur 200 mg (jugo intestinal)	-0.3588	1.9

Tabla No 7. Constantes de disolución y vida media de 1er. orden

Al realizar la comparación de los perfiles entre los lotes 2-1, 2-2 y 2-3, ya que presentaron perfiles muy parecidos al producto Theo-Dur que obtuvieron una  $f_2$  de 42.7, 47.6 y 36.8 respectivamente, indicando que ninguno de los lotes cumple con la prueba mayor a 50, lo que puede indicarnos que se tienen que optimizar éstas formulaciones.

Adicionalmente se formuló el lote 3-4 donde los resultados en jugo gástrico se comportan muy semejante al innovador, probablemente por la adición de lactosa.

## **CAPÍTULO V.**

### **CONCLUSIONES**

Se desarrolló una formulación de liberación sostenida de Aminofilina de 200 mg utilizando cera de carnauba y cera de abeja como matriz, la cual habrá que optimizar para mejorar su liberación y obtener perfiles de disolución más semejantes al producto de referencia.

Los productos desarrollados presentaron una disolución más rápida que el innovador, por lo que sería necesario hacer ajustes a la formulación para lograr una formulación más lenta que pudiera ser utilizada en niños mayores de 8 años y pacientes geriátricos que padecen asma.

Los productos desarrollados presentaron una cinética de primer orden tanto en jugo gástrico como en jugo intestinal simulado.

La vida media de los productos osciló entre 2 y 2.4 horas en jugo gástrico y entre 2.7 y 4.8 horas en jugo intestinal simulado.

De los productos desarrollados los lotes 2.1 y 2.2 presentaron la menor velocidad de liberación en jugo intestinal.

## **CAPÍTULO VI.**

### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Abdou, H. M.  
Dissolution, bioavailability and bioequivalence.  
Mack Publishing Company, Easton, 1989 pags. 173-189.
- 2 British Pharmacopoeia  
2004 pág. 118-119,1902-1904
- 3 Cárdenas R. / Cortés A.  
Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos.  
UAM / Unidad Xochimilco.1996
- 4 Charles J. Pouchert.  
The Aldrich Library of IR Spectra  
Ed. III, págs. 1287C, 483E y 1286H.
- 5 Clarke, Egc.  
Isolation and Identification of Drug,  
1974 pag. 567
- 6 Rémington  
Farmacia,  
19a.Ed. 1992 págs. 335-341,867-883, 2472-2489, 2535, 2549.

- 7 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos  
8a. Ed. 2004 Págs. 865, 1271-1272.
- 8 Goodman and Gilman  
Las bases farmacológicas de la terapéutica,  
8a Ed. 1991, págs. 3-29, 707-731.
- 9 Lachman L. Liberman H.A. y Kaning J. L.  
The theory and practice of industrial pharmacy,  
1970, pags. 293-345 y 430-456.
- 10 Parrot, Eugene  
Pharmaceutical technology, Burgess Publishing Company  
1971, pags. 92-106, 158.
- 11 PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas  
48a ED. 2002, México, págs. 760-761, 2443-2445.
- 12 Portilla Cortés, Juan Manuel  
Estudio de biodisponibilidad de productos de liberación prolongada de  
ácido acetil salicílico,  
Tesis UNAM, 1992
- 13 Remington  
Pharmaceutical Science  
1990, Mark Published Company
- 14 Ruiz González S.  
Monitoreo de Teofilina en pacientes hospitalizados con problemas  
pulmonares. Tesis UNAM 1994.
- 15 Sattler Research Laboratories Inc.

Std. Grating Spectra

- 16 Sustained Release Tablets of Theophylline  
Drug Dev. end. Pharm 16: 1843-1848 (11) 1990
  
- 17 Martindale  
The Extra Pharmacopeia  
1988, 29a. Ed. pág. 1526-1535.
  
- 18 The Merck Index  
Published by merck & Co.,  
12a. Ed. pags. 81, 646, 1584
  
- 19 USP DI VOL I,  
Drug information for the health care professional,  
2000, 20 th edition pags. 684-698
  
- 20 USP DI VOL III,  
Approved drug products and legal requirements,  
2001, 21 th edition, pag. IV/26-IV/27 y IV/537.
  
- 21 USP 29 2006  
Pág. 157-158, 161, 2270 2912-2919
  
- 22 Vilchis R.  
Estudio de disolución de productos nacionales de liberación prolongado  
conteniendo Teofilina.  
Tesis UNAM, 1996.
  
- 23 Nadia Ait Khaled, Donald A. Enarson

El manejo del asma en los adultos,  
Paris Francia, 1996

- 24 Siqueiros B. A.  
Beneficios y limitaciones de las formas farmacéuticas sólidas orales, de liberación controlada. Tesis UNAM, México 1977.
- 25 European Pharmacopoeia.  
5ª. Ed. 2005 págs. 2554-2555
- 26 Weiss KB.  
The health economics of treating mild asthma  
Eur respir rev 1996, 6, 33: 45-49
- 27 Orduña A. S.  
Aspectos biofarmacéuticos de liberación sostenida de Aminofilina,  
Tesis UNAM, México, 1993
- 28 Jalal I and Zmaily E.  
Disolution kinetics of commercially available controlled release Theophillyne preparations.  
International journal of pharmaceutics, vol. 52 1989 pags. 63-70.
- 29 Sandoval B.  
Farmacocinética de Teofilina,  
Tesis, UNAM, México, 1992.
- 30 Rodríguez Orihuela M.  
Uso de la celulosa micronizadas de una formulación para tabletas de Aminofilina,  
Tesis, UNAM, México, 2002.

- 31 Florey K.  
Analytical profiles of drug substances,  
Academic Press NY, 1987.
- 32 Cárcamo E.C,  
Cinética de disolución de medicamentos, Washington D.C., 1981
- 33 Secretaría de Salud.  
Norma Oficial Mexicana. NOM-177, SSA. 1,  
Diario oficial, México, 1998, págs. 47-67.
- 34 Carreto Ortega J.  
Disolución de medicamentos genéricos intercambiables, indometasina y  
paracetamol,  
Tesis, UNAM, México, 2003
- 35 Barnes PJ, Greening AP, Neville I.t  
Single dose slow-release aminophylline at night prevents nocturnal asthma  
N Engl J Med, 1983, (380) 760-4,
- 36 Martindale  
Guía completa de consulta farmacoterapéutica  
2ª Ed. Pharma Editores 2006 Pág. 866-870,887-895
- 37 Jinichi Nakano, Tomoco Yano , Koichi Yamamura.  
Aminophylline suppress the release of chemical mediators in treatment of  
acute asthma.  
Respiratory medicine, 2006 Vol. 100 págs. 542-550.
- 38 White BH, Daeschner CW.  
Aminophylline poisoning in children  
J. Pediatrics 2006; 49: 262-271.

- 39 Leslie Hendeles  
Aminophylline (theophylline ethylenediamine ) poisoning in children  
The journal of Pediatrics, Vol.149, 3a.Ed. 2006, pág. 361
- 40 Issa Katime, Rosa Novoa, Fabio Zuluaga.  
Swelling kinetics and release studies of theophylline and aminophylline from  
acrylic acid/n-alkyl methacrylate hydrogels.  
European Polymer Journal 37 (2001) 1465-1471
- 41 Jaleh Varshosaz, Taghi Ghafghazi, Ahmad Raisi.  
Biopharmaceutical characterization of oral theophylline and aminophylline  
tablets, quantitative between dissolution and bioavailability studies.  
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50 ( 2000) 301-  
306
- 42 Novoa R.  
Managing acute asthma in children  
Currents Pediatrics Volume 11, 6a. Ed. Dic.2001 Pág. 414-419
- 43 Stephen Emond  
Addition of intravenous Aminophylline to B2  
Agonist in adults with acute asthma  
annals of emergency medicine2002;40:350-352
- 44 Littenberg B.  
Preparation of spherically agglomerated crystals of aminophylline.  
Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 73 # 10 october 1984, Págs. 1407-  
1410

- 45 Ali, Mohammed.  
Formulation and evaluation of controlled release aminophylline matrix tablets.  
Bulletin of pharmaceutical science Assiut university, FA. 20C2 págs.  
141-146.1997