



Universidad Nacional
Autónoma de
México

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE TABLETAS DE PENTOXIFILINA DE
LIBERACIÓN PROLONGADA POR MEDIO DE UNA MATRIZ POLIMÉRICA.

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO

PRESENTA:

SONIA CABALLERO RAMÍREZ.

DIRECTOR DE TESIS:

QFB. MARIA DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ.

ASESOR DE TESIS:

Dra. LETICIA CRUZ ANTONIO.



MARZO 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS.

A MIS PADRES:

ATALA RAMÍREZ SALGADO

Y

GERARDO CABALLERO SOLIS

A quienes nunca podré pagar todo su amor, confianza y apoyo que me han brindado y que es lo que me ha motivado a seguir adelante.

Por eso y mucho más..... GRACIAS.

SONIA CABALLERO RAMÍREZ.

AGRADECIMIENTOS.

AL JURADO:

Q.F.B. Domitila Burgos Jara

Q.F.B. Francisca Robles López

Dra. Leticia Cruz Antonio

Q.F.B. Maria de Lourdes Cervantes Martínez

Q.F.B. Mauro Arrieta Sánchez

A quienes agradezco su tiempo dedicado para la revisión de la tesis y por sus valiosos comentarios sobre el mismo.

SONIA CABALLERO RAMÍREZ.

El presente trabajo se desarrolló en la Planta Piloto Farmacéutica y Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México.

INDICE	PÁGINA
I. INTRODUCCION.	1
II. FUNDAMENTACION TEÓRICA	3
1. Preformulación	3
2. Formulación	5
3. Las tabletas como forma farmacéutica	6
3.1 Definición	6
3.2 Clasificación	6
3.3 Ventajas de la forma farmacéutica	7
3.4 Desventajas de la forma farmacéutica	8
3.5 Componentes de la forma farmacéutica	8
3.6 Métodos de fabricación	10
3.6.1 Granulación húmeda	10
3.6.2 Granulación seca	11
3.6.3 Compresión directa	11
3.7 Controles para producto intermedio y producto a granel	12
4. Sistemas de liberación prolongada	14
4.1 Ventajas	15
4.2 Desventajas	16
4.3 Características relevantes de los fármacos para ser formulados en sistemas de liberación prolongada	16
4.4 Mecanismos de liberación del fármaco	17
4.4.1 Liberación del fármaco por difusión	17
4.4.1.1 Dispositivo de reservorio	17
4.4.1.2 Dispositivo de matriz (o monolítico)	18
4.4.2 Liberación del fármaco por disolución	20
4.4.3 Liberación del fármaco por erosión polimérica	20
4.4.3.1 Mecanismo de erosión del polímero	21
4.4.4 Liberación del fármaco por presión osmótica	22
4.5 Controles de preparados de liberación prolongada de uso oral	23
5. Pentoxifilina	25
5.1 Nomenclatura, fórmula empírica y peso molecular	25
5.2 Descripción	26
5.3 Propiedades fisicoquímicas	26
5.4 Estabilidad	28
5.5 Definición de agente hemorreológico y claudicación intermitente	28
5.6 Indicación terapéutica	28
5.7 Dosis terapéutica	29
5.8 Propiedades farmacológicas y mecanismo de acción	29
5.9 Farmacocinética	30
5.10 Contraindicaciones, restricciones de uso y efectos adversos	31

III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
IV.	OBJETIVOS	33
V.	HIPOTESIS	34
VI.	METODOLOGIA	35
	1. Materiales	36
	2. Procedimiento	38
	2.1 Estudios de Preformulación	38
	2.1.1. Caracterización fisicoquímica de la Pentoxifilina	39
	2.1.2. Pruebas reológicas de la Pentoxifilina	42
	2.1.3 Estabilidad de la Pentoxifilina	45
	2.1.3.1. Estabilidad de la Pentoxifilina en estado sólido	45
	2.1.3.2. Estabilidad de la Pentoxifilina en solución	46
	2.1.4. Compatibilidad fármaco-Excipiente	47
	2.2 Estudios de Formulación	48
	2.3 Estudio de ciclaje	51
VII.	RESULTADOS Y ANÁLISIS	52
	1. Estudios de Preformulación	52
	1.1 Caracterización de la Pentoxifilina	52
	1.2 Reología de la Pentoxifilina	54
	1.3 Estabilidad de la Pentoxifilina en estado sólido	56
	1.4 Estabilidad de la Pentoxifilina en solución	57
	1.5 Compatibilidad Fármaco-Excipiente	58
	2. Estudios de Formulación	59
	2.1 Selección de aditivos y método de fabricación	59
	2.2 Método de fabricación por granulación vía húmeda	60
	2.3 Desarrollo de formulaciones	61
	2.4 Mejora de la formulación seleccionada	69
	3. Estudio de ciclaje	76
VIII.	CONCLUSIONES	80
IX.	BIBLIOGRAFIA	82
X.	ANEXO	84

I. INTRODUCCIÓN.

La Pentoxifilina es una metilxantina sintética, se ha demostrado su efectividad como agente hemorreológico en el tratamiento de enfermedades arteriales oclusivas periféricas, como es la claudicación intermitente, que padecen entre el 3 y el 5 % de las personas de mas de 50 años. En la claudicación intermitente el flujo sanguíneo en las extremidades es insuficiente durante el ejercicio, generando dolor, picazón y fatiga muscular. La acción hemorreológica de la pentoxifilina consiste en su capacidad de modificar la viscosidad de la sangre mejorando el flujo sanguíneo periférico, en estados circulatorios caracterizados por la presencia de fenómenos obstructivos; permitiendo prolongar la distancia recorrida por el sujeto antes de que comience la claudicación e impide la aparición del dolor en las extremidades isquémicas de dichos pacientes.^{23,24,31,32}

Dada la importancia que tiene la Pentoxifilina, en el tratamiento de enfermedades arteriales y aprovechando además sus propiedades farmacocinéticas, es un candidato importante para su dosificación en el desarrollo de formas farmacéuticas de liberación prolongada.

En las últimas décadas la Industria Farmacéutica ha puesto considerable atención al desarrollo de sistemas terapéuticos de liberación prolongada debido a que éstos presentan ciertas ventajas en relación con los sistemas terapéuticos convencionales, entre los cuáles podemos mencionar: prolongación del efecto terapéutico, reducción o eliminación de los efectos secundarios, reducción de la frecuencia de administración, comodidad para el paciente y liberación eficiente del fármaco.

La investigación y desarrollo de productos farmacéuticos de liberación prolongada, se ha centrado fundamentalmente sobre los sistemas terapéuticos que se administran por vía oral por su mayor facilidad de diseño y producción. Esta vía de administración es considerada como la más natural, sencilla, conveniente, segura y en consecuencia la de elección primaria.^{1,6,30}

Las formas farmacéuticas sólidas de liberación prolongada llevan a cabo un mecanismo específico por el que proveen la liberación del principio activo, entre los cuales se encuentran: mecanismo de liberación del fármaco por difusión, disolución, erosión polimérica y osmosis.

El desarrollo de una forma farmacéutica comienza con los estudios de preformulación, en donde se efectúan: la caracterización fisicoquímica del fármaco y el estudio de compatibilidad fármaco-excipiente. Con los resultados de éste estudio, se inicia la

etapa de formulación en donde se seleccionan los aditivos con los que se formulará probando diferentes niveles de concentración y tipo de los mismos hasta establecer la formulación óptima, así como también se establecen las condiciones para el proceso de fabricación de la forma farmacéutica.

El presente trabajo es el resultado de pruebas realizadas con el principio activo Pentoxifilina, con la finalidad de obtener una formulación de tabletas de liberación prolongada mediante una matriz polimérica, con la que se asegura la liberación del principio activo durante 7 horas.

II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.

1. PREFORMULACIÓN.

La preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación farmacéutica y desarrollo en la que el farmacéutico responsable caracteriza las propiedades físicas y químicas del fármaco con el fin de proporcionar los datos esenciales para el desarrollo de formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces.¹

De igual manera los estudios de preformulación pueden definirse como aquellos que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la fabricación del producto, así como al establecimiento de los estándares de calidad.²

Uno de los objetivos más importantes durante el desarrollo de una forma farmacéutica es el entendimiento de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco.

En los estudios de preformulación se realiza la caracterización y evaluación fisicoquímica del fármaco. La información requerida es presentada en la tabla No.1

PRUEBAS	OBJETIVO
I. FUNDAMENTALES. 1. Análisis Espectro UV/Visible, espectro IR, descripción. 2. Solubilidad a. Acuosa b. pka c. Solventes d. Coeficiente de partición e. Disolución 3. Punto de fusión. 4. Estabilidad en estado sólido y/o en solución	Identidad/pureza/potencia/calidad Pureza/métodos/formulación Efectos intrínsecos y de pH Control de la solubilidad/formación de sales Métodos-separación Lipofilixidada-absorción Biofarmacia Polimorfismo/hidratos/solvatos Vías de degradación/formulación
II. DERIVADAS 1. Propiedades organolépticas 2. Distribución del tamaño de partícula 3. Densidad real, aparente y compactación 4. Velocidad de flujo y ángulo de reposo 5. Grado de humectación 6. Compresibilidad 7. Compatibilidad con excipientes	Formulación Homogeneidad/selección de proceso Formulación de productos sólidos Formulación de productos sólidos Selección de excipientes en suspensión y en granulación Selección de proceso y excipientes Selección de excipientes

Tabla No.1 Programa estructurado para estudios de preformulación enfocados a la caracterización fisicoquímica del fármaco.^{3-6, 34}

La información generada en ésta etapa es fundamental para la toma de decisiones y tiene como propósito prevenir una inversión inefectiva de tiempo, esfuerzos y recursos valiosos.^{2,6}

Debido a que los aditivos farmacéuticos influyen sobre la estabilidad, la biodisponibilidad y la liberación de fármaco, esto obliga a proceder con cuidado en la **selección**, evaluación e inclusión de cada aditivo.

A continuación se presentan una serie de criterios que se deben considerar para la selección de aditivos:^{1,4,6,7}

- ✓ Su utilidad específica y la cantidad requerida para obtenerla.
- ✓ Su empleo en diversas funciones, de manera que se reduzca la cantidad total y el número requerido.
- ✓ Las ventajas ofrecidas.
- ✓ Su valor comparativo en el mercado.
- ✓ Su disponibilidad actual.
- ✓ Deben ser fabricados por un proveedor de reconocida calidad.
- ✓ Deben ser sustancias químicamente definidas.
- ✓ No deben ser tóxicos, ni producir sensibilizaciones o alergias.
- ✓ Ha de tenerse en cuenta la compatibilidad física, química y fisicoquímica con los fármacos presentes en la formulación, con los restantes aditivos y con los materiales de envasado.
- ✓ Estabilidad física, química y microbiana. Es decir deben poseer suficiente conservabilidad, para que no se alteren por la presencia de éstos las propiedades esenciales de la forma farmacéutica, durante el periodo de tiempo previsto para su utilización o almacenaje.
- ✓ Qué no interfieran en la determinación de contenido y valoración de fármaco.

2. FORMULACIÓN.

Debido a que los fármacos rara vez se administran como entidades químicas puras, se entiende como formulación al proceso en el que el fármaco es mezclado con aditivos y sujeto a varios procesos para dar una forma de dosificación práctica.^{1,8}

La etapa de formulación se basa en los resultados de los estudios de preformulación los cuales colaboran para:⁴⁻⁶

- ✓ Seleccionar la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto más conveniente.
- ✓ Anticipar problemas en la formulación, tales como, las incompatibilidades entre fármacos, entre fármaco-aditivo o entre aditivos. Dependiendo de ello, se seleccionan los aditivos candidatos a ser incluidos en la formulación.
- ✓ Formular con los aditivos, variando los niveles de concentración dentro de rangos estrechos para conseguir su concentración mínima efectiva.
- ✓ Seleccionar el método de fabricación y
- ✓ Desarrollar los procesos correspondientes, tales como:
 - Fabricar el producto bajo procedimientos adecuados de manufactura y controlarlos siempre conforme a las características y especificaciones establecidas.
 - Caracterizar al proceso para establecer las condiciones óptimas de operación.

El principal objetivo durante el desarrollo de la formulación es obtener un producto con características de calidad, tales como:^{5, 6, 8}

✓ *Eficacia terapéutica y seguridad.*

Debe lograrse un sistema de administración y liberación de fármaco: confiable, predecible y conveniente, específico para cada fármaco y su objetivo terapéutico.

✓ *Estabilidad.*

Debe ser química y físicamente estable, con una vida útil que dure el máximo tiempo posible.

✓ *Aceptación (elegancia y conveniencia).*

Debe ser un sistema de administración conveniente, sencillo y acorde con el padecimiento, edad y gustos del paciente.

✓ *Economía.*

Debe ser un producto a base de materiales económicos y una tecnología: simple, eficiente, reproducible, que dé rendimientos máximos y emplee la capacidad existente.

3. LAS TABLETAS COMO FORMA FARMACÉUTICA.

El desarrollo que ha tenido la tableta como forma farmacéutica, comenzó con el invento de la prensa para comprimir polvos, ideada por el químico inglés William Brockedon en el año de 1843.^{7,9}

3.1 DEFINICIÓN.

La tableta se puede definir como preparado sólido, que se obtiene por compresión o moldeado, que contiene el o los principios activos y aditivos. Generalmente de forma discoide, plana, ranurada y de tamaño variado y que cuando sea necesario, puede ser cubierta por una película que no modifica la forma original.¹¹

3.2 CLASIFICACIÓN.

Las tabletas pueden ser clasificadas de acuerdo a la vía de administración, composición, uso, tipo de liberación del fármaco y método de manufactura.¹⁰

La tabla No. 2 muestra los tipos más comunes de tabletas y su empleo.

De acuerdo al método de manufactura las tabletas pueden ser clasificadas como moldeadas y comprimidas.^{1, 14, 15}

Tabletas moldeadas. Suelen hacerse con material húmedo, el cual se hace pasar por un molde que les imparte la forma, se extrae la masa formada y se deja secar. Se emplean presiones bajas, los materiales empleados deben ser rápidamente solubles. Las tabletas formadas son más blandas que las tabletas comprimidas.

Tabletas comprimidas. Se obtienen por compresión en máquinas especiales y utilizando altas presiones, a partir de materiales en polvo, cristalinos y granulares, solos o en combinación con aditivos seleccionados. Se emplean tres métodos generales para su fabricación.

GRUPO	ABSORCIÓN, EFECTO LOCAL	TIPO DE TABLETAS
Tabletas perorales	Tracto gastro-intestinal	Tabletas (en general) Masticables Multicapa Recubiertas De acción retardada Efervescentes Cambiadoras de iones Núcleos de grageas
	Efecto retardado	Tabletas de liberación sostenida, prolongada, controlada, etc. Cambiadoras de iones Multicapa Recubiertas Resistentes al jugo gástrico Núcleos de grageas
Tabletas orales	Cavidad buco-faríngea debajo de la lengua, en la bolsa gingival.	Tabletas para chupar Sublinguales Bucales
Tabletas parenterales	Vasos, músculos, tejido Hipodérmico	Tabletas para inyección Para implantación
Tabletas para uso Externo	Superficie corporal y cavidades corporales	Tabletas para soluciones oftálmicas Vaginales Uretrales Conos dentales

Tabla No. 2 Tipos de tabletas y su empleo. ⁷

3.3 VENTAJAS DE LA FORMA FARMACÉUTICA.

^{1, 7, 10, 34}

- ✓ La posología es inequívoca, versátil y razonablemente exacta.
- ✓ Cada comprimido contiene la cantidad de fármaco(s) que indica el marbete.
- ✓ Un comprimido representa una dosis, quedando la facilidad de acudir a las fracciones.
- ✓ Enmascaran el olor y sabor desagradable de los ingredientes, así como su color.
- ✓ Son de fácil administración, debido a su tamaño reducido y carácter compacto.
- ✓ Facilidad de transformarse en otra forma farmacéutica.
- ✓ Es la forma farmacéutica de menos incompatibilidades, debido al bajo contenido acuoso y a la posibilidad de separar materiales reactivos entre sí.
- ✓ La estabilidad de un comprimido es superior a la de otras formas farmacéuticas.

- ✓ Dada la selección del formato, color o envasado le confiere a un comprimido la elegancia farmacéutica.
- ✓ Puede identificarse la naturaleza y categoría del fármaco, dada la gran diversidad de formas, marcas, letras, números o colores.
- ✓ Son fáciles de envasar, transportar y almacenar.
- ✓ Es una forma farmacéutica sencilla y económica en cuanto a su fabricación.

3.4 DESVENTAJAS DE LA FORMA FARMACÉUTICA. ¹⁰

- No aptas para personas con problemas de deglución, lactantes y pacientes en coma.
- Presentan menor biodisponibilidad que una forma farmacéutica líquida.
- Son de manufactura compleja y tardada.
- Requieren de mayor equipo, personal y controles.

3.5 COMPONENTES DE LA FORMA FARMACÉUTICA.

Además del componente activo o terapéutico, las tabletas contienen diversos aditivos, los cuales se pueden clasificar de acuerdo con la función que cumplen en la tableta terminada. ^{1, 7, 9, 10}

Fármaco.

Puede contener uno o más. Proporciona efecto terapéutico o farmacológico, la concentración es la dosis terapéutica.

Diluyentes.

Se adiciona cuando la cantidad de ingrediente activo es pequeña y se dificulta la compresión.

Los diluyentes dan peso, cuerpo o volumen al comprimido. Los más comunes son: almidón y derivados, sacarosa en polvo, lactosa y formas de ella, manitol, sorbitol, celulosa y relacionados, sales de calcio (carbonato, sulfato, fosfato), caolín, etc.

Los diluyentes que se usan en compresión directa han sido sometidos a procesamiento previo, poseen buenas propiedades fluyentes, tienen capacidad ligante-desecante, son responsables de la desintegración y de la resistencia mecánica.

Aglutinantes.

Dan cohesividad al polvo durante la granulación preliminar y la compresión. Con la adición de éstos agentes se asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez por la formación de gránulos de dureza y tamaño que se deseen.

Se usan en solución o en forma seca, según los otros componentes de la fórmula y el método de preparación.

Los más comunes son: derivados de celulosa (metil, etil, carboximetilcelulosa), alginato de sodio, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, carbopol, polietilenglicoles, bentonita, caolín, acacia, gelatina, sacarosa, etc.

Desintegrantes.

Tienen como función facilitar la disgregación o fragmentación de la tableta después de su administración.

La concentración, el método de adición, el grado de compactación y la presencia de otros aditivos influyen de manera importante en la eficacia de la tableta.

Los más comunes son: almidones, arcillas, gomas, celulosa, metilcelulosa, caolín, bentonita, celulosa microcristalina, ácido algínico, lauril sulfato de sodio, povidona, veegum, etc.

Lubricantes, Deslizantes y Antiadherentes.

Estos tres tipos de materiales se describen juntos porque coinciden en algunas funciones en la elaboración de las tabletas, de manera general: reducen la fricción entre punzones y matriz y entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz, impiden la adherencia del material de los comprimidos a las matrices y punzones y mejoran la fluidez de manera uniforme y rápida del granulado o mezcla de polvos.

Los más comunes son: almidón, talco, estearatos de calcio, magnesio, zinc y aluminio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicoles, sales de lauril sulfato, carbowax, etc.

Colorantes.

Mejoran el aspecto de la forma farmacéutica, de acuerdo al color es posible establecer la identidad de una tableta y sirve de identificación para el usuario.

La secretaría de salud regula los colorantes empleados en medicamentos.

Saborizantes y Edulcorantes.

El empleo de saborizantes y edulcorantes están limitados a las tabletas masticables o aquellas destinadas a disolverse en la boca.

Deben emplearse aquellos que han sido autorizados.

3.6 MÉTODOS DE FABRICACIÓN.

Las tabletas se fabrican por tres métodos generales: *Granulación Húmeda*, *Granulación seca* y *Compresión Directa*.^{1, 7, 9, 10,33}

3.6.1 *Granulación Húmeda*.

Es un método efectivo y ampliamente utilizado para la preparación de comprimidos cuando se tienen polvos con malas características de flujo. Es un método que involucra el empleo de calor y humedad.

El método por granulación húmeda consiste en lo siguiente:

El fármaco se mezcla con el diluyente y una parte de desintegrante, la solución aglutinante se adiciona a los polvos mezclados, de modo que la masa de polvo es humedecida.

La masa húmeda se hace pasar con fuerza a través de una malla.

Después la granulación se seca, conviene mantener una cantidad residual de humedad en la granulación del 3 al 5 %⁷, para mantener hidratados los diversos constituyentes, además de que contribuye a reducir las cargas eléctricas estáticas de las partículas.

Una vez que se ha secado, se reduce el tamaño de las partículas de la granulación pasándola por un tamiz de malla más pequeña. Después del tamizado en seco, el tamaño de los gránulos tiende a ser más uniforme.

El granulado seco se mezcla con la otra parte del desintegrante y el lubricante, se mezcla suavemente y se comprime.

Ventajas.

- ✓ Mejora las propiedades de fluidez de los polvos al incrementar el tamaño de la partícula, conservando la capacidad de cohesión del polvo.
- ✓ Pueden emplearse fármacos y aditivos convencionales.
- ✓ La velocidad de tableteado es muy rápida.

Desventajas.

- No pueden emplearse fármacos sensibles a la humedad y al calor y con puntos de fusión bajos.
- Se requiere de mayor número de operaciones unitarias, equipo, personal y gasto de energía.
- Mayor peligro de contaminación y rendimiento total bajo.

3.6.2 Granulación Seca.

Este método también se conoce como precompresión o doble compresión.

Este procedimiento es especialmente adecuado cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de la formulación poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas.

Los constituyentes de la formulación sufren una compresión previa, es decir, se comprimen en primer lugar produciendo tabletas especialmente grandes. Se emplean altas presiones ejercidas por una máquina de comprimidos especialmente construidas para éste fin, o por compactadores de rodillo.

Los comprimidos grandes se reducen de tamaño mediante molienda o trituración y se pasan por una malla para formar un granulado de tamaño de partícula deseada. Tras la separación del polvo residual, éste granulado está en condiciones de ser comprimido tras la adición de un lubricante.

Ventajas.

- ✓ Pueden emplearse fármacos y aditivos sensibles al calor y la humedad.
- ✓ Este método aparenta ser superior al de la granulación húmeda. Prescinde de soluciones, malaxado y secado.
- ✓ Su producción consume menos tiempo, y por lo tanto es más económico que la granulación en húmedo.

Desventajas.

- Como consecuencia de las altas presiones ejercidas para obtener el precomprimido, el tiempo de disgregación y disolución de los gránulos puede ser prolongado.
- Se requiere equipo especial para obtener el precomprimido.

3.6.3 Compresión Directa.

Es la compresión de fármacos pulveriformes o de mezclas de polvos, sin modificar la índole física de éstos. El método consiste en mezclar el fármaco con el diluyente y eventualmente algo de lubricante si es que son requeridos y comprimir directamente. En el método de compresión directa se emplean aditivos que han sido procesados previamente capaces de impartir a la formulación las características requeridas para la compresión. Esto es, deben poseer buenas características de fluidez y compresibilidad.

Ventajas.

- ✓ Es el método más sencillo en la elaboración de tabletas.
- ✓ La rapidez de producción es superior a la de los otros métodos.

- ✓ De todos los métodos, la compresión directa es la más adaptable a la automatización.
- ✓ Se reduce mano de obra, empleo de equipos, requerimientos de espacio, tiempo, trabajo. Lo que hace que éste procedimiento sea más económico que la compresión de granulados.
- ✓ Pueden emplearse fármacos y aditivos sensibles al calor y la humedad, cuya estabilidad se vería comprometida por las operaciones de granulación.

Desventajas.

- Son pocos los fármacos que se prestan a la compresión directa sin tratamiento previo.
- Los aditivos empleados en compresión directa son mucho más caros que los empleados en los métodos de granulación.

3.7. CONTROLES PARA PRODUCTO INTERMEDIO Y PRODUCTO A GRANEL.^{10, 9, 1, 7}

PARA PRODUCTO INTERMEDIO (MEZCLA DE POLVOS O GRANULADO)

Se determinan las propiedades reológicas:

- ✓ Densidad aparente
- ✓ Densidad compactada
- ✓ Velocidad de flujo
- ✓ Índice de Carr
- ✓ Índice de Hausner
- ✓ Angulo de reposo
- ✓ Porcentaje de humedad

PARA PRODUCTO A GRANEL (TABLETAS ANTES DE SU ACONDICIONAMIENTO)

- ✓ Aspecto

Comprobar que las tabletas presentan: la forma, color, algún símbolo, marca, letra, número, ranura, etc. Indicada en las prescripciones estandarizadas, normalizadas o señaladas en la farmacopea.

Además deben mostrar superficies lisas, cantos sin dañar y aspecto uniforme.

- ✓ Dimensiones.

Comprobar que el diámetro y la altura del comprimido es el estipulado.

- ✓ Dureza.
-

Es la resistencia que opone una tableta a la fuerza que actúa diametralmente y que es capaz de romperla.

✓ Friabilidad.

Es la medida de la resistencia de los comprimidos a la abrasión (desgaste) por rodamiento y sacudida.

Como desgaste se designa a la masa de todas las partículas que se desprenden de la tableta.

✓ Uniformidad de dosis.

Es una prueba significativa de la buena distribución y homogeneidad del fármaco en la mezcla de polvos.

Determina, si la cantidad del ingrediente activo en cada tableta está dentro del rango establecido de la cantidad teórica indicada en el marbete.

✓ Peso promedio.

El peso de las tabletas se verifica como rutina durante el proceso de tableteado para tener la seguridad de que se producen tabletas de pesos correctos y razonablemente iguales.

✓ Desintegración.

El tiempo de desintegración no implica la solubilidad completa de las tabletas ni de sus fármacos, sino que se define como el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en un medio líquido en partículas pequeñas.

✓ Disolución.

Se basa en la determinación cuantitativa del fármaco, que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.

4. SISTEMAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

En la literatura farmacéutica, se emplean varios términos para designar estas formas farmacéuticas. Entre otros pueden mencionarse los de acción sostenida, acción repetida, liberación controlada, acción retardada, liberación programada, liberación extendida, liberación prolongada. Estos términos se suelen usar como sinónimos, sin embargo algunos se refieren a la duración de la liberación del fármaco o de su acción, otros se refieren a la velocidad de liberación y algunos reflejan la frecuencia de administración.

Todos estos términos pueden agruparse en cuatro categorías: ^{1, 6, 7, 10, 16}

Liberación sostenida. Son aquellas formas farmacéuticas que entregan inicialmente el fármaco en cantidad necesaria para alcanzar la respuesta farmacológica deseada en forma rápida, y luego en cantidad adecuada para mantener la acción durante un cierto tiempo.

Liberación prolongada. Corresponde a aquellas formulaciones en que el fármaco se entrega inicialmente en la cantidad suficiente para la acción o un exceso no dañino para el organismo; el fármaco se libera luego, en forma lenta a fin de obtener una prolongación del efecto mensurable frente a la obtenida con una dosis única convencional.

Liberación repetida. Se designan con éste nombre, aquellas formas farmacéuticas que inicialmente proporcionan una dosis simple de fármaco y, a un tiempo posterior, otra dosis similar.

Liberación retardada. A partir de la forma farmacéutica, sólo se libera la sustancia activa largo tiempo después de su aplicación. Por lo que se refiere al retraso del momento y, por tanto, del sitio de liberación total del fármaco (ejemplo: cápsulas blandas, duras, tabletas recubiertas, tabletas de capa entérica).

En la figura No. 1 Se representa gráficamente como es la liberación del fármaco de acuerdo a la clasificación anterior.

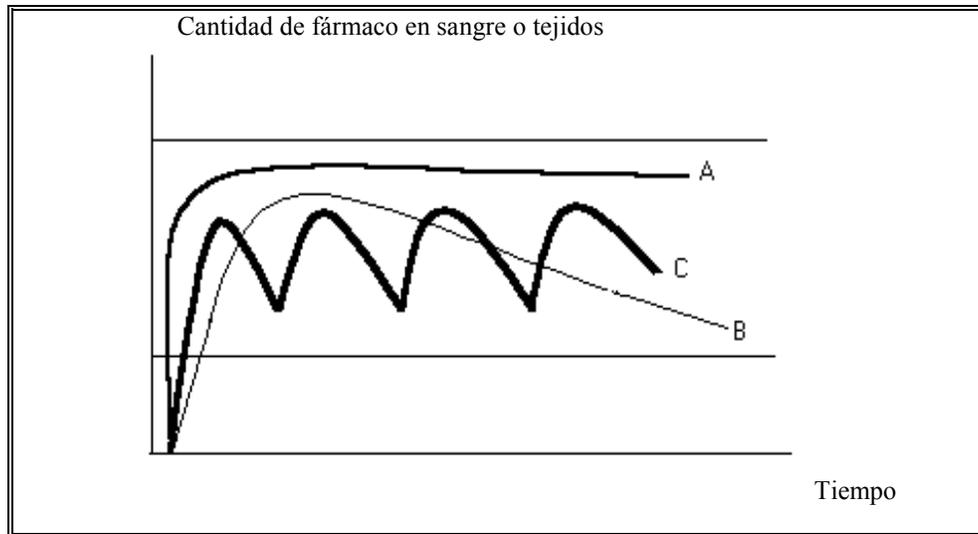


Figura No. 1 Representación esquemática que muestra la relación entre: Liberación sostenida (A), Liberación prolongada (B) y Liberación repetida (C)

4.1 VENTAJAS.

Las ventajas que presentan los preparados farmacéuticos de liberación prolongada resultan evidentes si se considera el objetivo que persiguen.^{1, 4, 9, 16-18}

- ✓ Reducción del número de la dosis, ya que, la administración se hace a intervalos más largos.
- ✓ Se evitan problemas por incumplimiento de los pacientes.
- ✓ Al entregarse el fármaco exactamente en la cantidad requerida, se emplea una cantidad menor de fármaco en el tratamiento.
- ✓ Si el fármaco se mantiene exactamente al nivel requerido, se pueden disminuir los eventuales efectos secundarios.
- ✓ La mantención de un nivel sanguíneo constante del fármaco, evita las fluctuaciones que se producen con la administración en varias dosis. Es decir que se obtiene menos potenciación o reducción en la cantidad del fármaco.
- ✓ Se reduce a un mínimo la acumulación de fármaco en el organismo.
- ✓ El efecto clínico del fármaco se mantiene por un período más largo que el que se logra con una forma farmacéutica convencional.
- ✓ El método por el cual se consigue la liberación del fármaco puede mejorar la biodisponibilidad de algunas sustancias activas.
- ✓ Maximización de la relación dosis-eficacia.

4.2 DESVENTAJAS.

- La liberación de la sustancia activa, así como la duración del efecto no puede interrumpirse.
- Las sustancias activas únicamente pueden dosificarse como unidades completas.
- Debe tenerse en cuenta que las condiciones fisiológicas individuales pueden diferir mucho, por lo que no siempre podrá garantizarse que el desarrollo de la actividad sea siempre el mismo.
- La cantidad de fármaco que se incorpora en un sistema de liberación prolongada, es mayor que la que se incorpora en un sistema terapéutico convencional, por lo que si por alguna razón se libera en forma no controlada todo el fármaco resultaría peligroso para el paciente.

4.3 CARACTERÍSTICAS RELEVANTES DE LOS FÁRMACOS PARA SER FORMULADOS EN SISTEMAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

La formulación de formas farmacéuticas de liberación prolongada resulta conveniente para una gran cantidad de fármacos. Sin embargo, no todos son apropiados para su incorporación en formas farmacéuticas de éste tipo.^{1, 4, 16-20}

Las características requeridas para una liberación prolongada son:

- ✓ Fármacos cuya dosis terapéutica sea baja.
No resultaría aconsejable formular en acción prolongada un fármaco cuya dosis terapéutica sea muy alta (por ejemplo 1-2 g), por las dificultades técnicas que implicaría incorporar una cantidad grande de fármaco en la forma farmacéutica.
- ✓ Fármacos de vida media corta, donde se requieran ser administrados frecuentemente.
No es apropiado formular en acción prolongada, fármacos que tengan una vida media muy prolongada por ejemplo mayor de ocho horas, ya que estos tienen por sí mismos una acción duradera.
Tampoco es recomendable para aquellos cuya vida media sea menor de dos horas por que estos sistemas requieren una velocidad de liberación muy rápida y dosis grandes.
- ✓ Aquellos que tengan un buen margen de seguridad. En general, cuanto más alto es el índice terapéutico más inocuo es el fármaco.
Fármacos con índices terapéuticos bajos suelen ser malos candidatos para formular en liberación prolongada, en particular por limitaciones tecnológicas para controlar con exactitud las velocidades de liberación.
- ✓ Aquellos que tengan buena hidrosolubilidad, ya que ésta determina la velocidad de disolución y por ende, la absorción de la sustancia activa.

Un fármaco que tiene una baja solubilidad habrá de exhibir una absorción limitada y producirá un nivel sanguíneo sostenido por sí mismo.

- ✓ El fármaco debe absorberse uniformemente a una velocidad apropiada en el tracto gastrointestinal.

4.4 MECANISMOS DE LIBERACIÓN DEL FÁRMACO.

Existen diversos procedimientos para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas de liberación prolongada que se administran por vía oral, sin embargo independientemente del método empleado para su fabricación, todos ellos siguen un mecanismo por el cual proveen la liberación controlada del fármaco a partir de la forma farmacéutica desarrollada.

El mecanismo de liberación de fármaco puede ser entre otros por: **difusión, disolución, erosión polimérica y osmosis**. Sin embargo es posible que la liberación de fármaco sea por una combinación de estos mecanismos.

La elección del sistema y mecanismo que se va a adoptar para producir la liberación prolongada de fármaco depende, principalmente de las propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas del fármaco, la dosis que se va a administrar, la finalidad terapéutica del producto y la economía.

4.4.1 Liberación del fármaco por Difusión.

En los sistemas difusionales la velocidad de liberación del fármaco está dada por su difusión a través de un polímero insoluble en agua. Hay dos tipos de dispositivos controlados por difusión: *Dispositivos de Reservorio* y *Dispositivos de Matriz*.^{1, 17, 20, 21}

Muchos dispositivos basados en la difusión también dependen en cierta medida de la disolución para determinar la velocidad de liberación.

4.4.1.1 Dispositivo de Reservorio.

En éste sistema el núcleo de fármaco está rodeado por una membrana polimérica Fig. No 2. Suele haber partición del fármaco dentro de la membrana e intercambio con el fluido que rodea la partícula. Adicionalmente el fármaco debe penetrar la membrana, difundirse en la periferia, e intercambiar con el medio de los alrededores.

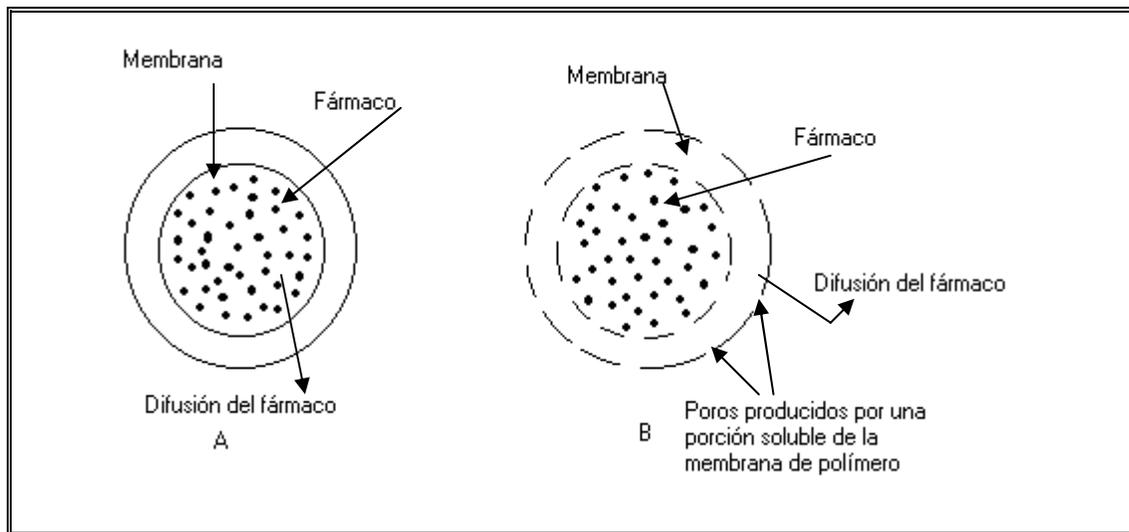


Figura. 2 Liberación de fármaco, controlado por difusión a partir de un dispositivo de reservorio.

- A.** El polímero es insoluble en agua y el parámetro importante es la solubilidad del fármaco en la membrana, esto da lugar a la fuerza impulsora para la difusión.
- B.** El polímero es parcialmente soluble en agua. Puede ser empleada una mezcla de polímeros solubles e insolubles en agua. El polímero soluble en agua se disuelve dando lugar a pequeños canales a través de los cuales el fármaco puede difundir

4.4.1.2 Dispositivo de Matriz (o Monolítico).

En un dispositivo de matriz el fármaco se distribuye con uniformidad a través de una matriz polimérica insoluble inerte Fig. No. 3

T. Higuchi describió dos modelos de matriz: *Matriz homogénea* en donde el fármaco es disuelto en el polímero y *Matriz granular* en donde el fármaco es dispersado como sólido en el polímero.

La ecuación que describe la liberación de fármaco a partir de una matriz granular ha sido descrita por T. Higuchi.

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

Donde Q es el peso en gramos de fármaco liberado por unidad de superficie de área, D es el coeficiente de difusión del fármaco en el medio de liberación, ε es la porosidad de la matriz, T es la tortuosidad de la matriz, C_s es la solubilidad de fármaco en el medio de liberación y A es la concentración de fármaco expresada como g/mL.

Usualmente la ecuación se reduce a:

$$Q = K t^{1/2}$$

Donde K es una constante, de modo que al graficar la cantidad de fármaco liberado en función de la raíz cuadrada del tiempo, aparece una línea recta que indica que la liberación del fármaco a partir de la matriz es controlada por la difusión. Se puede controlar la liberación de fármaco a partir de la matriz variando los siguientes parámetros:

1. concentración inicial de fármaco en la matriz
2. solubilidad del fármaco
3. porosidad
4. tortuosidad
5. composición del solvente
6. fabricación del sistema polimérico que forma la matriz

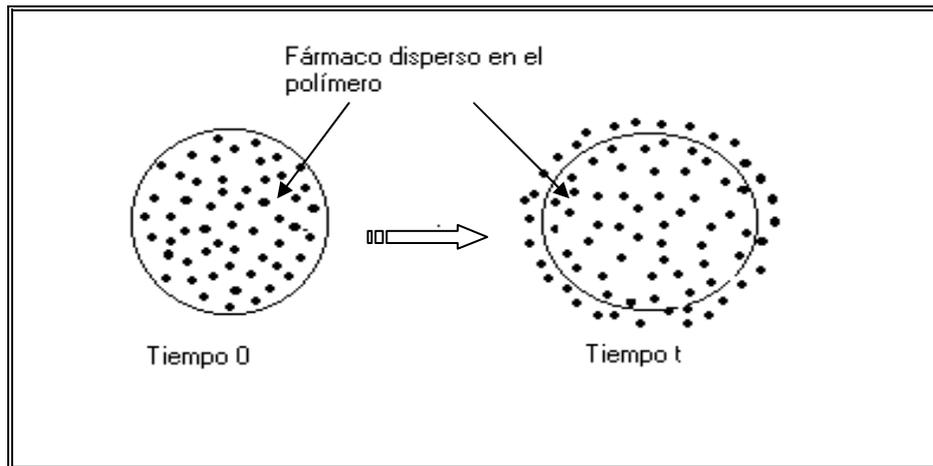


Figura 3. Liberación de fármaco por difusión a partir de un dispositivo de matriz.

4.4.2 Liberación del fármaco por Disolución.

En éste caso la velocidad de disolución del material polimérico, dicta la velocidad de liberación del fármaco.^{1, 17, 20, 21}

Al proceso de disolución se le puede considerar controlado por la capa de difusión, donde la velocidad de difusión a partir de la superficie sólida a través de una película líquida no perturbada es el paso que determina la liberación.

La mayoría de los productos entran en dos categorías, los sistemas de disolución encapsulados y los sistemas de disolución de matriz Figura. No. 4

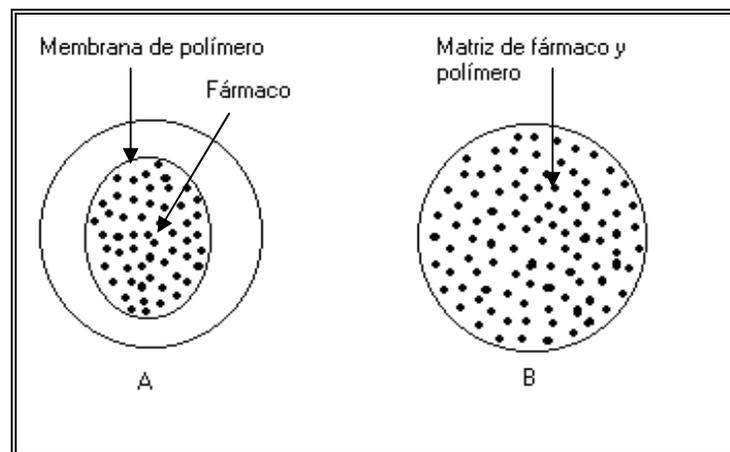


Figura. 4 Sistemas que utilizan disolución

- A. formulación encapsulada donde la liberación del fármaco está dado por el espesor y por el índice de disolución de la membrana de polímero.
- B. Formulación de matriz donde la liberación del fármaco está dado por el índice de disolución del polímero.

4.4.3 Liberación del fármaco por erosión polimérica.

Los preparados de acción prolongada que se basan en éste principio, contienen el fármaco mezclado con polímeros que son no absorbibles en el tubo gastrointestinal. De ésta mezcla el fármaco se va cediendo paulatinamente, a medida que los líquidos del tubo gastrointestinal van erosionando la masa de polímero.^{6, 17, 20} Figura No. 5.

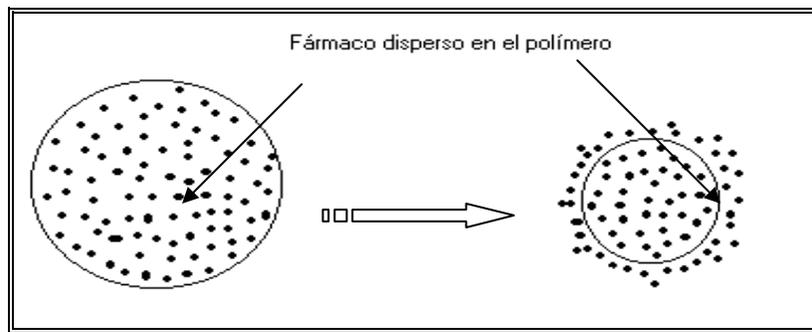


Figura. 5 El fármaco es dispersado homogéneamente en un polímero y la liberación de fármaco a partir de éste dispositivo de matriz es controlado por erosión, el dispositivo retiene su forma aunque no su tamaño.

Dependiendo del tipo de polímero empleado, algunos al absorber agua se hinchan y forman geles fibrosos in situ a través de los cuales se difunde el fármaco.

4.4.3.1 Mecanismo de erosión del polímero

La erosión de polímeros puede ser definida como la conversión de un material inicialmente insoluble en agua a un material soluble en la misma. Existen tres tipos de mecanismos de bioerosión, sin embargo sólo la erosión tipo I tiene aplicación para la administración oral.

Erosión tipo I. Las macromoléculas solubles en agua son entrelazadas para formar una red tridimensional. Dado que el enlace permanece intacto, la red es insoluble, y, cuando es colocado en un ambiente acuoso, éste puede hincharse. La erosión de éste sistema puede ocurrir por división del enlace (tipo I A) o división de la columna del polímero (tipo I B). Mientras la división del enlace tiene lugar, la matriz comenzará a hincharse y eventualmente será disuelta. Figura No. 6

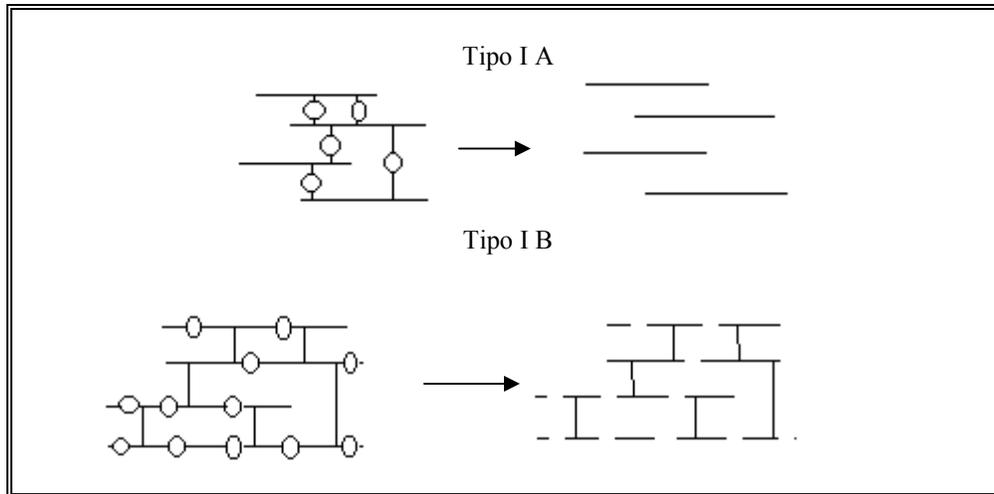


Figura 6 Representación esquemática de mecanismo de bioerosión tipo I.

4.4.4 Liberación del fármaco por presión osmótica.

La presión osmótica puede emplearse como fuerza propulsora para generar la liberación constante de un fármaco.^{17, 20, 21} En el caso de los sistemas perórales, que tienen la forma de una tableta, consiste en un núcleo de fármaco rodeado por una membrana semipermeable que presenta un pequeño orificio. Fig. No. 7 La membrana permitirá la libre difusión del agua, pero no del fármaco. Al exponerse la tableta en un medio acuoso, el agua penetra en el comprimido de manera constante y alcanza al fármaco contenido en forma sólida dentro de un reservorio, en consecuencia el fármaco será bombeado hacia el exterior por la abertura de salida del sistema a una velocidad controlada. Mientras exista presencia de sustancia en forma sólida, las cuotas de entrada de agua y de salida de fármaco disuelto permanecen constantes.

La ventaja del sistema osmótico es ser independiente de la acidez y de la motilidad del estómago o del tracto gastrointestinal.

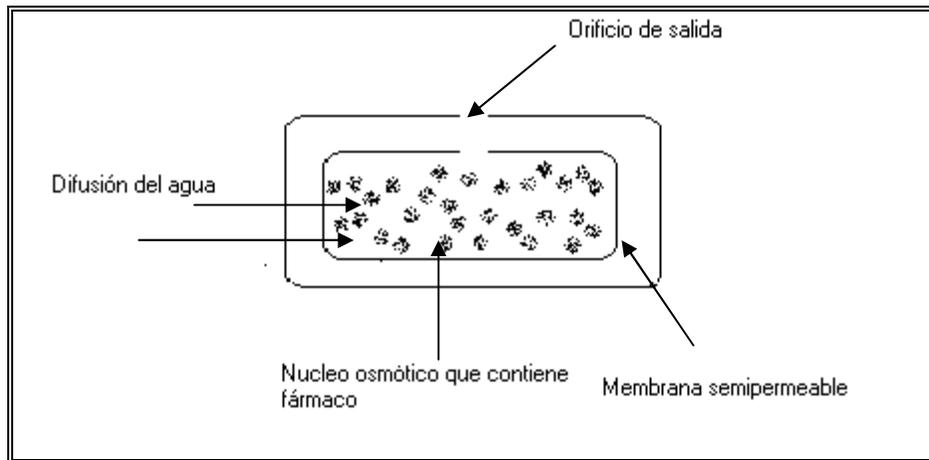


Figura 7. Esquema de una tableta osmótica.

4.5 CONTROLES DE PREPARADOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE USO ORAL.

De la misma manera que las demás formas farmacéuticas los preparados de liberación prolongada deben someterse a controles para evaluar sus características. Además de los controles de la cantidad de fármaco y propiedades físicas generales de la forma farmacéutica y de estabilidad del producto, un preparado de liberación prolongada debe ser evaluado en forma cuidadosa en la liberación del fármaco que contiene, en relación con el tiempo.

Para evaluar las características de liberación de fármaco de los preparados de liberación prolongada de uso oral, se efectuarán controles *in vitro* específicamente hablando de los perfiles de disolución, éstos son de gran utilidad durante la etapa de desarrollo y diseño de la formulación y también se emplean en la industria farmacéutica como pruebas de control de calidad.

El perfil de disolución se define de acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998 como la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

Los procedimientos consisten, en general, en mantener la forma farmacéutica durante un tiempo determinado en un medio líquido con características especiales de pH. El producto se mantiene en movimiento, mediante la introducción de un sistema

apropiado de agitación, y a una temperatura igual a la del organismo. Durante el transcurso de la experiencia se toman muestras a intervalos convenientes de tiempo, para efectuar la evaluación de la velocidad de liberación del fármaco desde la forma farmacéutica.¹⁰

5. PENTOXIFILINA.

Es una metilxantina sintética, fue primeramente introducida en Alemania en 1972 por Albert-Roussel y en 1984 fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de claudicación intermitente. La acción hemorreológica de la Pentoxifilina consiste en su capacidad de modificar la viscosidad de la sangre.²²⁻²⁴

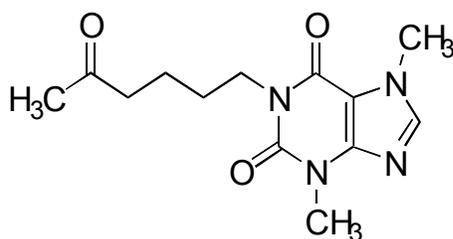


Figura. 8 Fórmula estructural de la pentoxifilina

5.1 NOMENCLATURA, FORMULA EMPÍRICA Y PESO MOLECULAR.^{1, 13, 22, 25}

Nombres químicos.

3,7 –dihidro-3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-1 H-purina-2,6-diona
1-(5-oxohexil)-3,7-dimetilxantina

Nombres comunes.

Pentoxifilina
Oxpentifilina

Nombres comerciales.

Trental, Torental, Elorgan, Reotal, Lentrin.

Fórmula empírica.

C₁₃H₁₈N₄O₃

Peso molecular.

278.31 g/mol.

5.2 DESCRIPCIÓN.^{1, 13, 22}

La pentoxifilina es un polvo blanco, o casi blanco, cristalino o microcristalino, el cual tiene un sabor amargo y sólo un escaso olor característico.

5.3 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.^{1, 13, 22, 25}

Punto de fusión.

El rango de fusión para la pentoxifilina es de 103-107°C

Solubilidad.

La pentoxifilina es soluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno, escasamente soluble en alcohol, muy escasamente soluble en éter. La solubilidad de la pentoxifilina en agua es de 77 mg/mL a 25°C, 191 mg/mL a 37°C.

pH.

El pH de una solución acuosa al 1% es de 5.0 - 5.7

pKa y coeficiente de partición

El pKa de pentoxifilina es de 0.28

El coeficiente de partición en n-octanol/agua es de 1.96 a 20°C y 2.82 a 37°C.

Higroscopicidad.

La pentoxifilina es capaz de absorber y desorber reversiblemente aproximadamente 1 % de agua.

Espectroscopia UV/VIS.

El espectro registrado en metanol y agua son presentados en la Figura No. 9

En solución metanólica presenta un pico máximo a 272 nm y en solución acuosa a 273 nm.

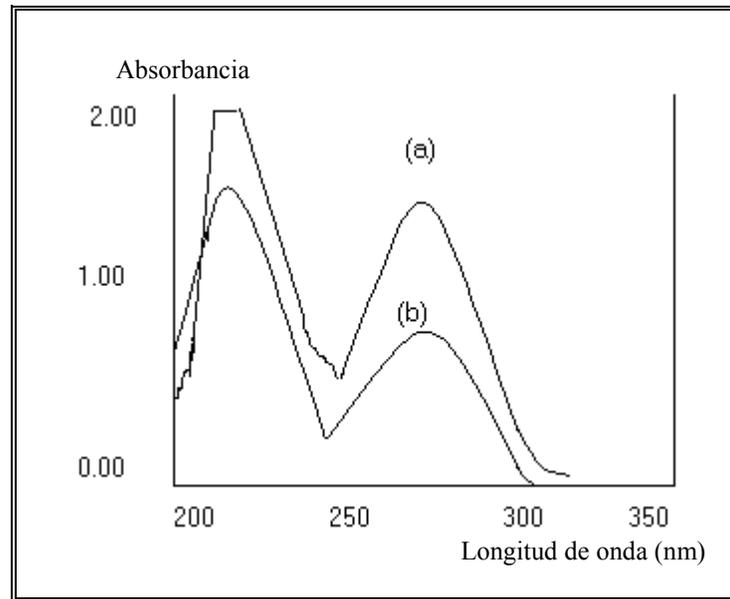


Figura 9. Espectro de absorción ultravioleta de pentoxifilina disuelta en: (a) Solución metanólica (concentración 32 ppm), (b) Solución acuosa (concentración 16 ppm).²²

Espectroscopia de absorción IR.

El espectro de absorción infrarrojo de pentoxifilina es obtenido en un disco de KBr (usando aproximadamente 2 mg dispersados en 200 mg de KBr). La asignación de las bandas características es dada en la tabla No. 3

ENERGIA (cm^{-1})	ASIGNACION DE LA BANDA
2959, 2945	-CH MODO EXTENDIDO
1720, 1701	-CO MODO EXTENDIDO
1658	AMIDA -CO MODO EXTENDIDO
1656, 1433	-CH ₃ MODO DEFORMACION
761, 752	-(CH ₂) _n - VIBRACION ESQUELETICO

Tabla No. 3 Asignación de las bandas características de absorción infrarroja de Pentoxifilina. (VerAnexo)

5.4 ESTABILIDAD.²²

La pentoxifilina es estable por cinco años cuando se almacena a temperatura ambiente en recipientes bien cerrados.

Las tabletas deben ser almacenadas en recipientes bien cerrados y protegidos de la luz a temperatura ambiente, y son estables en estas condiciones por un mínimo de tres años.

5.5 DEFINICIÓN DE AGENTE HEMORREOLÓGICO Y CLAUDICACIÓN INTERMITENTE.^{24,31}

La acción hemorreológica.

El flujo sanguíneo depende, en primer lugar del diámetro de los vasos; también, aunque en menor grado, de las propiedades relacionadas con la viscosidad de la sangre, es decir, la fricción interna producida por el desplazamiento mutuo de las capas de líquido en el flujo laminar. Esta viscosidad depende principalmente de las concentraciones de proteínas plasmáticas de elevado peso molecular, en especial el fibrinógeno y de la agregación de eritrocitos, presentes sobre todo cuando el flujo es muy lento, cuando abundan las proteínas plasmáticas que favorecen la agregación o cuando aumenta el hematócrito.

La acción hemorreológica de los fármacos consiste en su capacidad de modificar la viscosidad de la sangre. Este efecto puede ejercerse sobre los elementos formes de la sangre o sobre las proteínas y lipoproteínas que se encuentran en solución.

Claudicación intermitente.

Es un dolor muscular que se alivia al descansar tras el ejercicio. La causa más frecuente es estrechamiento aterosclerótico de las arterias ilíaca y femoral, a menudo combinado con lesiones en la arteria distal de la pierna.

La puede padecer del 3 al 5 % de las personas de más de 50 años. Para algunos, los síntomas mejoran. Para el 10-20%, la enfermedad progresa, e incluso uno de 20 necesita amputación debido al desarrollo de gangrena en un miembro.

5.6 INDICACIÓN TERAPÉUTICA.^{28,31,32}

En el tratamiento de las enfermedades arteriales oclusivas periféricas por ejemplo claudicación intermitente, la pentoxifilina permite prolongar la distancia recorrida por

el sujeto antes de que comience la claudicación, incrementa el flujo sanguíneo en las extremidades isquémicas de dichos pacientes y permite una disminución de los calambres nocturnos en las pantorrillas y del dolor en reposo.

El tratamiento médico empleado en pacientes con claudicación intermitente es entre otros la administración de Pentoxifilina, dada su eficacia y seguridad.

En estudios realizados con pacientes que recibieron Pentoxifilina de 400 a 1200 mg al día durante 8 a 24 semanas, proporcionó información sobre la distancia de caminata sin dolor.

Durante el tratamiento, las distancias de caminata aumentaron progresivamente y nunca alcanzó una meseta, la mejoría obtenida fue significativa a la semana 8.

Ninguna de las variables demográficas, uso de tabaco, sexo y otras, afectaron la respuesta en forma significativa.

Al final del estudio la distancia promedio de caminata sin dolor fue de 64 metros y la máxima distancia de caminata de 74 metros.

Empeoró o no mejoró el 34 % de los pacientes tratados con Pentoxifilina. Los efectos secundarios fueron comunes en el grupo de estudio. Las muertes o la tasa de efectos severos adversos no se presentaron en el estudio, lo cual lleva a pensar que los índices son bajos.

Se ha concluido que la Pentoxifilina resulta ser una buena opción terapéutica en el tratamiento de claudicación intermitente, medido como aumento de las distancias de caminata.

5.7 DOSIS TERAPÉUTICA.²²

La dosis usual en adultos es de 400 mg tres veces al día. Si los efectos en el tracto gastrointestinal y/o en el sistema nervioso central se manifiestan, se puede reducir la dosis a 400 mg dos veces al día. La sintomatología puede disminuir en algunos pacientes entre 2 y 4 semanas después de iniciada la terapia. Se recomienda continuar el tratamiento durante 8 semanas para determinar su eficacia.

Normas para la correcta administración: Los comprimidos deben administrarse enteros con un poco de agua (1/2 vaso) inmediatamente después de las comidas.

5.8 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y MECANISMO DE ACCIÓN.^{22,24,1,26, 27}

Mejora las propiedades de flujo sanguíneo al influir en la deformabilidad de los hematíes alterados patológicamente, inhibe la agregación plaquetaria, reduce la

viscosidad sanguínea mediante la disminución de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y estimula la liberación de prostaciclina.

Por consiguiente, la pentoxifilina aumenta la microcirculación nutriente de las zonas en las que existe una alteración del flujo sanguíneo.

El mecanismo de acción se ha centrado a nivel hemorreológico. La pentoxifilina reduce la viscosidad de la sangre y aumenta su fluidez por facilitar la deformabilidad de la membrana de los hematíes y reducir su capacidad de agregación. La pentoxifilina se fija con cierta intensidad a los hematíes, donde quizá modifique su función, aumentando el ATP de los eritrocitos, lo que hace que estos sean más deformables y tengan menor tendencia a agregarse. Los eritrocitos pasan a través de los esfínteres precapilares y capilares con mayor facilidad, lo que mejora el flujo sanguíneo de la microcirculación. Se ha observado también cierta capacidad antiagregante plaquetaria, que puede estar relacionada con su capacidad para aumentar el AMP_c plaquetario y favorecer la formación de PGI₂ en la pared vascular. Aumenta la actividad fibrinolítica y disminuye la concentración de fibrinógeno plasmático, estos dos efectos podrían también contribuir a la acción hemorreológica disminuyendo la viscosidad de la sangre, lo cual incrementa el flujo sanguíneo.

5.9 FARMACOCINÉTICA.^{22,1,27}

Después de una administración oral, la pentoxifilina se absorbe de una manera rápida y completa (en niveles arriba del 95 %) en el tracto gastrointestinal, el fármaco experimenta un metabolismo de primer paso en el hígado (60-70%) y en hematíes y diversos metabolitos aparecen en el plasma rápidamente después de la administración. Los picos de los niveles del plasma del compuesto y sus metabolitos llegan alrededor de 0.29 a 0.41 horas.

De los siete metabolitos fueron identificados dos de éstos el 1-(5-hidroxihexil)-3,7,-dimetilxantina y el 1-(3-carboxipropil)-3,7-dimetilxantina, los cuales constituyen al menos el 80 % de todos los productos metabólicos.

De su biotransformación, los metabolitos son farmacodinámicamente activos de manera que la disposición de sustancia efectiva es notablemente mayor.

La pentoxifilina y sus metabolitos en los tejidos y fluidos corporales se distribuye ampliamente,

Las concentraciones plasmáticas de pentoxifilina declinan en forma bifásica. Después de una administración oral, la vida media aparente de pentoxifilina se encuentra en el rango de 0.39 a 0.84 horas y la vida media aparente de los metabolitos varía de 1 a 6 horas. La vida media de eliminación para la pentoxifilina es de sólo 0.4 a 0.8 horas, pero para los metabolitos principales es de 1.6 horas.

Al no unirse a proteínas plasmáticas, no fijarse en órganos específicos y por tener vida media corta no hay posibilidad de acumulación del fármaco que lo haga tener toxicidad.

Aproximadamente el 89% de pentoxifilina administrada por vía oral se excreta en la orina después de 6 horas.

Decrecen significativamente los picos de concentración de plasma cuando el fármaco se administra con alimentos.

5.10 CONTRAINDICACIONES, RESTRICCIONES DE USO Y EFECTOS ADVERSOS.^{1, 22, 24}

Contraindicaciones.

No debe utilizarse en pacientes que mostraron previamente intolerancia a ésta sustancia o a metilxantinas como cafeína, teofilina y teobromina.

Está contraindicada en infarto de miocardio reciente y en hemorragias graves.

Restricciones de uso.

No se recomienda en niños, ni en mujeres embarazadas o lactando.

Efectos adversos.

Dispepsia, náuseas, vómitos, eructos, anorexia, resequedad de la boca, sed, constipación;

vértigos, cefaleas, temblores, ansiedad y confusión; dolor de angina de pecho , hipotensión y edema; visión borrosa y conjuntivitis.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se considera que en una forma farmacéutica convencional la duración de la actividad terapéutica por lo general dura poco tiempo, de tal manera que para mantener el efecto farmacológico es necesaria la administración repetida del medicamento. Por lo que el interés hacia las formas farmacéuticas de liberación prolongada es cada vez mayor, los objetivos por los cuales se han diseñado estos sistemas que utilizan los principios de liberación prolongada son numerosos, entre ellos, incrementar la eficiencia o la confianza de que el paciente pueda cumplir con el tratamiento; mantener el efecto terapéutico durante largos períodos de tiempo lo cual es deseable en el tratamiento de numerosas enfermedades, tal es el caso de las enfermedades oclusivas de las arterias periféricas, alteraciones circulatorias manifestadas por claudicación intermitente, etc.

La pentoxifilina es un fármaco que además de haber demostrado ser eficaz en el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas se absorbe de manera rápida y completa en el tracto gastrointestinal, presenta una vida media de aproximadamente 1 hora, no se une a proteínas plasmáticas ni se fija en órganos específicos por lo que no hay posibilidad de acumulación de fármaco que lo haga ser tóxico, además presenta buena solubilidad en agua y la dosis terapéutica requerida es baja. Es por esto que se considera que reúne los requisitos necesarios para ser formulada en un sistema de liberación prolongada.

En la actualidad el desarrollo e investigación de nuevos medicamentos tiene un gran auge, sobre todo en el campo de los genéricos, con este nuevo enfoque se ha permitido que los pacientes de escasos recursos obtengan medicamentos eficaces, seguros, de calidad y por supuesto más económicos, por esta razón se hace necesario el desarrollo de formas farmacéuticas alternas a los innovadores.

De lo anterior se desprende la necesidad de desarrollar una formulación de Pentoxifilina en tabletas de liberación prolongada, obteniendo ésta acción mediante el empleo de una matriz polimérica.

El desarrollo de esta formulación contribuirá a establecer una alternativa más hacia el mercado de medicamentos genéricos.

IV. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Obtener una formulación para tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada por medio de una matriz polimérica, mediante los estudios de preformulación y formulación.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Establecer los estudios de preformulación, incluyendo la caracterización fisicoquímica, la estabilidad y la compatibilidad con aditivos.
- En los estudios de formulación, evaluar la característica de liberación del fármaco por medio de perfiles de disolución.
- Establecer las condiciones de un estudio de ciclaje para la formulación final.

V. HIPÓTESIS.

La aplicación correcta de la metodología para el desarrollo farmacéutico, conducirá a obtener una formulación de Pentoxifilina en tabletas de liberación prolongada, obteniendo ésta característica mediante el empleo de una matriz polimérica, las cuales serán fabricadas por granulación vía húmeda, proporcionando una forma farmacéutica que cumpla con los estándares de calidad establecidos.

VI. METODOLOGÍA.

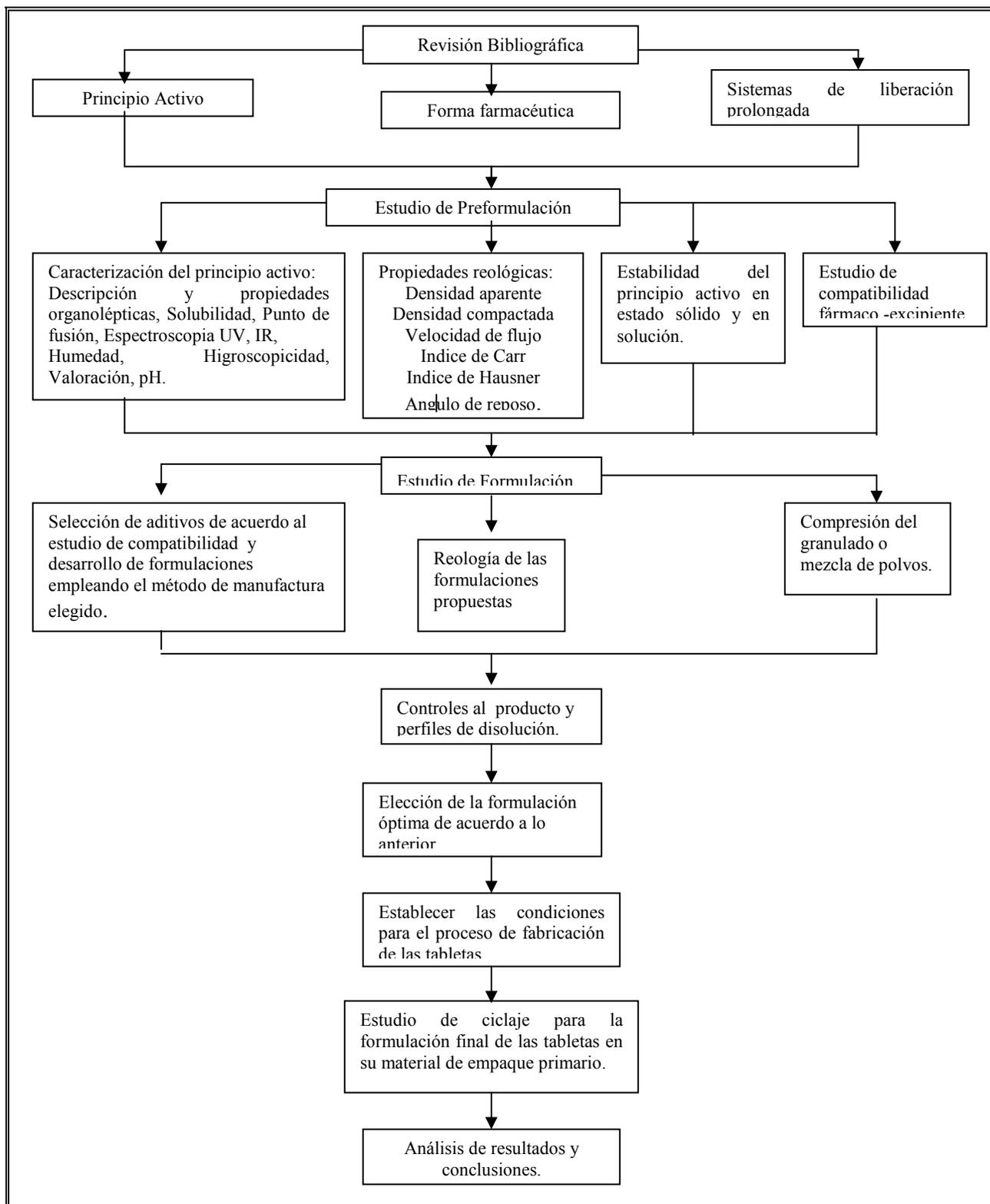


Figura No. 10 Esquema general de la metodología de trabajo.

1. MATERIALES

A. MATERIAL

- ✓ Vasos de precipitado de 25 y 50 mL
- ✓ Cámara de elusión
- ✓ Mortero con pistilo
- ✓ Tubos de ensaye
- ✓ Papel filtro
- ✓ Baño maría
- ✓ Mechero Fisher
- ✓ Tripie
- ✓ Bote de acero inoxidable
- ✓ Jeringas de 5 mL
- ✓ Frascos ámbar de vidrio con tapa de plástico
- ✓ Tamices para el tamizador rotap No. 60, 80, 100, 120, 200 y 250
- ✓ Soporte universal
- ✓ Pinzas para bureta
- ✓ Charolas de aluminio
- ✓ Anillo de hierro
- ✓ Cámara de humedad
- ✓ Vidrio de reloj
- ✓ Pipetas graduadas de 5 y 10 mL
- ✓ Pipetas volumétricas 1, 2, 5 y 10 mL
- ✓ Varilla de agitación
- ✓ Cubreobjetos
- ✓ Portaobjetos
- ✓ Matraces volumétricos de 10, 25, 50 y 100 mL
- ✓ Bureta graduada de 25 mL
- ✓ Espátula
- ✓ Probetas graduadas de 50, 100 y 1000 mL
- ✓ Regla.
- ✓ Tubos capilares
- ✓ Frascos viales de vidrio transparentes con tapón de clorobutilo.
- ✓ Bolsas de polietileno
- ✓ Mallas para tamizar No. 10, 20 y 60

B. EQUIPO E INSTRUMENTOS

- ✓ Balanza analítica Ohaus AS 120
- ✓ Espectrofotómetro UV/Visible Perkin Elmer Modelo Lambda 2
- ✓ Flujómetro Mod. CY-RT-11
- ✓ Estufa de estabilidad 20°C, 40°C y 60°C Caisa Mod. INC2.42 TR
- ✓ Disolutor Vankel VK 70.0
- ✓ Friabilizador Elecsa Mod.FE-30
- ✓ Lámpara IR AND. AD-4714
- ✓ Potenciómetro Corning Mod. 7
- ✓ Fisher Jones para determinar punto de fusión Mod. 2572 A
- ✓ Durómetro Vankel Mod.VK 200
- ✓ Tableteadora Piccola Mod.B 2/10
- ✓ Balanza granataria y semianalítica Mettler PC 2000
- ✓ Tamizador Rotap Mod. B Tyler Industrial Products
- ✓ Parrilla de agitación y calentamiento Corning
- ✓ Lámpara de luz UV CC20
- ✓ Centrífuga Sigma Mod. 24
- ✓ Termómetro de -10 a 400°C
- ✓ Cronómetro Hahna

C. REACTIVOS Y DISOLVENTES.

- ✓ Agua destilada
- ✓ Metanol reactivo analítico
- ✓ Acetato de etilo reactivo analítico
- ✓ Solución Buffer pH 5 y 7
- ✓ Sílica gel GF₂₅₄ reactivo analítico
- ✓ Etanol reactivo analítico
- ✓ Benceno reactivo analítico
- ✓ Acido acético reactivo analítico
- ✓ Cloroformo reactivo analítico
- ✓ Acetona reactivo analítico
- ✓ Alcohol isopropílico reactivo analítico

D. MATERIAS PRIMAS.

Todas las materias primas deben ser grado farmacéutico.

- ✓ Pentoxifilina
- ✓ Acido esteárico
- ✓ Avicel pH 101
- ✓ Estearato de magnesio
- ✓ Eudragit NE 30 D
- ✓ Eudragit RL30 D
- ✓ Eudragit RS 12.5
- ✓ Eudragit RS30 D
- ✓ Eudragit RSPO
- ✓ Fosfato dicálcico
- ✓ Pharmatose DCL 11
- ✓ Pharmatose DCL 21

2. PROCEDIMIENTO.

2.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

En los estudios de preformulación se evaluó la caracterización y estabilidad del fármaco (Pentoxifilina) así como la compatibilidad fármaco-excipiente. La preformulación se llevó a cabo en las siguientes etapas:

2.1.1 Caracterización del fármaco

2.1.2 Reología del fármaco

2.1.3 Estabilidad del fármaco

2.1.4 Compatibilidad fármaco-excipiente

2.1.1 CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LA PENTOXIFILINA.

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	REFERENCIA
Descripción.	Polvo blanco o casi blanco, cristalino o microcristalino.	Pharmacopoeia European. 3a ed. 1997
Solubilidad.	Soluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno, escasamente soluble en alcohol, muy escasamente soluble en éter.	Pharmacopoeia European. 3a ed. 1997
Ensayos de identidad: a) Temperatura de fusión. b) <i>Espectro IR</i> c) <i>Cromatografía en capa fina.</i> d) <i>Espectro UV</i>	103 –107 °C. El espectro IR de la muestra corresponde al de la SRef. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la solución de prueba (b) es similar en posición y tamaño a la mancha principal obtenida en el cromatograma con la solución de referencia (a). El espectro UV de la muestra presenta un pico máximo a 273 nm.	Pharmacopoeia European. 3a ed. 1997 Pharmacopoeia European. 3a ed. 1997 Pharmacopoeia European. 3a ed. 1997 Brittain H.G. Analytical profiles of drug substances and excipients. San diego: Editorial Academic Press, Inc, 1999: vol. 25
Sustancias relacionadas (CCF).	Ninguna mancha obtenida en el cromatograma con la solución de prueba (a) aparte de la mancha principal, es más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma con la solución de referencia (b). La prueba no es válida a menos que el cromatograma obtenido con la solución de referencia (c) presente dos manchas principales claramente separadas.	Pharmacopoeia European. 3a ed. 1997
Valoración. (Espectro UV).	99.0 – 101.0 %	Pharmacopoeia European. 3a ed. 1997; Ledesma I. Propuesta de un método de disolución para una formulación de tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada. Tesis realizada en F.E.S. Zaragoza 2004
pH.	5.0 – 5.7	Brittain H.G. Analytical profiles of drug substances and excipients. San diego: Editorial Academic Press, Inc, 1999: vol. 25
Higroscopicidad.	Sin especificación.	Sin referencia

Tabla No. 4 Especificaciones para el análisis físico-químico de Pentoxifilina como materia prima.

La caracterización del principio activo fue realizada según especificaciones de la Farmacopea Europea 3ª edición, debido a que el método analítico del principio activo no es proporcionado por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, también se utilizó como material de apoyo la referencia No. 22 y No. 29 de la Bibliografía.

Descripción. Polvo blanco o casi blanco, cristalino o microcristalino.¹³

Se evaluaron las siguientes características: aspecto y color.

Solubilidad. Soluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno, escasamente soluble en alcohol, muy escasamente soluble en éter.¹³

Se verificó la solubilidad a una temperatura de 25⁰ C.

Ensayos de identidad:

a) Temperatura de fusión. 103 –107 °C.¹³

Se colocó una pequeña muestra del principio activo sobre un cubreobjetos. Se ajustó el cubreobjetos en el aparato Fisher-Johns y se incrementó la temperatura lentamente para así registrar el intervalo de fusión de la muestra.

b) Espectro de absorción infrarrojo. El espectro de absorción en la región infrarroja de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, debe corresponder en energía y en intensidad relativa que una dispersión similar de la SRef. de Pentoxifilina.¹³

c) Cromatografía en capa fina. Examinar el cromatograma obtenido en la prueba de sustancias relacionadas en luz ultravioleta a 254 nm. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la solución de prueba (b) es similar en posición y tamaño a la mancha principal obtenida en el cromatograma con la solución de referencia (a).¹³

d) Espectro de absorción ultravioleta. El espectro de absorción ultravioleta de Pentoxifilina disuelta en agua (en una concentración de 16 ppm) presenta un pico máximo a 273 nm.²²

Sustancias relacionadas (CCF). Ninguna mancha obtenida en el cromatograma con la solución de prueba (a) aparte de la mancha principal, es más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma con la solución de referencia (b). La prueba no es válida a menos que el cromatograma obtenido con la solución de referencia (c) presente dos manchas principales claramente separadas.¹³

Fase estacionaria: Se prepara una suspensión del material de recubrimiento (sílica gel) la cual se distribuye sobre las placas. Las placas se dejan secar al aire antes de utilizarse.

Fase móvil: Se prepara una mezcla de metanol / acetato de etilo (15:85).

Cámara de elusión: Se emplea en condiciones de saturación, por lo que se introduce papel filtro y se vacía suficiente fase móvil, quedando en el fondo una capa de disolvente de 0.5-1 cm. La cámara se cierra herméticamente y se mantiene en estas condiciones de 45 minutos a 1 hora antes de utilizarse.

Preparar: Solución de prueba (a). Disolver 0.10 g de pentoxifilina materia prima en 5 mL de metanol.

Solución de prueba (b). Diluir 1 mL de la solución de prueba (a) en 10 mL de metanol.

Solución de referencia (a). Disolver 20 mg de Pentoxifilina estándar en 10 mL de metanol.

Solución de referencia (b). Diluir 1 mL de la solución de prueba (b) en 50 mL de metanol.

Solución de referencia (c). Disolver 20 mg. de Pentoxifilina estándar y 20 mg de Teofilina estándar en 10 mL de metanol.

Procedimiento: Aplicar separadamente en la placa aproximadamente 20 μ L de cada solución. Las aplicaciones se dejan secar y la placa se introduce en la cámara de elusión, se mantiene a temperatura ambiente hasta que la fase móvil ascienda la distancia deseada. Se retira la placa y se deja evaporar el disolvente. La localización de las manchas de interés se hace por visualización directa bajo una lámpara de luz UV a 254 nm.

Valoración. (Espectro de absorción UV). 99.0 – 101.0 %

Pesar con precisión 0.04 g de la muestra, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y aforar con agua destilada. Transferir una alícuota de 2 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con agua destilada. Obtener el espectro de absorción en la región UV de la muestra y el de una solución de referencia preparada de manera similar, cuya concentración sea de 16 ppm. En celdas de 1 cm, empleando agua destilada como blanco de ajuste.²⁹

pH. En solución acuosa al 1 % es de 5.0 – 5.7 ²²

Higroscopicidad. Sin especificación.

En charolas de aluminio previamente pesadas se colocaron aproximadamente 3 g de Pentoxifilina materia prima extendida uniformemente. Las charolas fueron introducidas en una cámara de humedad relativa del 75 % aproximadamente. La determinación se realizó a los 7 días. La higroscopicidad se expresó en términos del incremento en peso de las muestras.

2.1.2 PRUEBAS REOLÓGICAS DE LA PENTOXIFILINA.

Para conocer el comportamiento reológico del fármaco fue necesario determinar los siguientes parámetros:

Velocidad de flujo. La velocidad de flujo es un parámetro o cualidad de los polvos los cuales pueden clasificarse como de libre flujo o cohesivos (carente de flujo). Muchas de las propiedades de flujo se ven afectadas significativamente por cambios en el tamaño de partícula, densidad, forma, cargas electrostáticas y la adsorción de humedad.^{1,4}

El flujo de un polvo se puede determinar midiendo la cantidad de polvo que pasa a través del orificio de un embudo, solo bajo la acción de la fuerza gravitacional por unidad de tiempo, generalmente se expresa como g/seg.²¹

Se determinó utilizando un flujómetro. Se pesó la cantidad exacta de polvo que llenara completamente el embudo de acero inoxidable y se tomó el tiempo en que el polvo tardó en fluir libremente sobre una superficie plana. Se calculó la velocidad de flujo por medio de la siguiente fórmula:

$$V_f = m / t$$

V_f = velocidad de flujo

m = cantidad de muestra en gramos

t = tiempo que tarda en fluir la muestra en segundos

Ángulo de reposo. Permite observar la facilidad de flujo de un polvo así como la cohesividad del mismo. Se define como el ángulo formado entre la superficie de una pila de polvo y el plano horizontal.²¹

Se determinó utilizando el mismo dispositivo antes mencionado para velocidad de flujo. Se midió el ángulo del cono formado por el polvo de acuerdo al radio y altura del mismo. Se calculó el ángulo de reposo por medio de la siguiente fórmula:

$$\tan \alpha = h / r$$

α = ángulo de reposo

r = radio de la base formada por el polvo

h = altura formada por el polvo

Se tomó el criterio de la tabla N° 5 para establecer el tipo de flujo que presentó el polvo.

Angulo de reposo (°)	Tipo de flujo
20-25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Regular
>40	Pobre

Tabla N° 5 Clasificación de los ángulos de reposo en relación al tipo de flujo ²¹.

Densidad aparente. Se define como la masa de polvo dividida por el volumen total ocupado por él mismo, esta proporciona una visión real para escoger los recipientes (tolvas, mezclador, etc.).²¹

Se pesó una probeta vacía de 50 mL, se registró el peso como P_1 , se adicionó el polvo hasta la altura de 50 mL, se pesó la probeta con el polvo y el peso registrado es P_2 . Se calculó la densidad aparente por medio de la siguiente fórmula:

$$D_a = m / v$$

D_a = densidad aparente

m = Peso de la muestra en gramos ($P_2 - P_1$)

v = volumen ocupado por la muestra en mL.

Densidad compactada. Se refiere a la masa de las partículas divididas por el volumen compactado, es decir excluyendo espacios interparticulares.²¹

Se colocó un tapón a la probeta de la determinación anterior y se dejó caer verticalmente sobre una superficie plana a una altura de 5 cm, hasta que el volumen ocupado por la muestra se mantuvo constante. Se calculó la densidad compactada por medio de la siguiente fórmula:

$$D_c = m / V_c$$

D_c = densidad compactada

m = peso de la muestra en gramos

V_c = Volumen compactado ocupado por la muestra en mL

Indice de Carr (% de compresibilidad). Este factor corresponde a la aptitud de un polvo para modificar su densidad por el efecto de compactación.¹⁹

Se tomaron los valores de densidad aparente y densidad compactada, y se calculó el % de compresibilidad por medio de la siguiente fórmula:

$$I.C. = Dc - Da / Dc \times 100$$

I.C. = % de compresibilidad

Dc = densidad compactada

Da = densidad aparente

Índice de Hausner. Indica el grado de fluidez de un polvo, entre más compresible sea el material más fluidez tendrá.²¹

Se calculó a partir de la densidad aparente y densidad compactada por medio de la siguiente fórmula:

$$I.H. = Dc / Da$$

Se tomó en cuenta el criterio de la tabla N° 6 para establecer el tipo de flujo y % de compresibilidad que presentó el polvo.

% Compresibilidad	Índice de Hausner	Flujo
5-15	<1.25	Excelente
12-16	1.25-1.5	Bueno
18-21	----	Regular
23-35	>1.5	Pobre
33-38	----	Muy pobre
>40	----	Pésimo

Tabla N°6 Clasificación del % de compresibilidad y del índice de Hausner en relación al tipo de flujo.^{19,21}

Determinación de la distribución del tamaño de partículas en polvo por tamizado. Este método se utiliza para determinar el tamaño de partículas de un medicamento en forma de polvo, al hacerlo pasar a través de una malla de abertura específica y bajo condiciones establecidas. Para polvos finos o muy finos se pesa una cantidad de muestra no mayor de 25 g y un tiempo de agitación de 30 minutos, la prueba se realizó de acuerdo al Método General de Análisis 0891 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.¹¹

Se empleó el tamizador Rotap. Se pesaron los tamices de prueba y la base. Se colocaron los tamices de prueba uno sobre otro de modo que sus luces disminuyeran de arriba abajo: malla N° 60, 80, 100, 120, 200, 250 y base. Se colocaron en el tamiz superior (malla N° 60) 25 g de polvo, se tapó y aseguraron los tamices. Se procedió a agitar la pila de tamices durante 30 min. Terminado el tiempo se separaron y pesaron los tamices individualmente y por diferencia de peso se determinó la cantidad de polvo retenido sobre ellos. El % retenido se calculó por medio de la siguiente fórmula:

$$\% \text{Retenido} = \frac{P_f - P_i}{m} \times 100$$

P_f = peso final de la malla con el polvo

P_i = peso inicial de la malla vacía

m = peso de la muestra inicial

2.1.3 ESTABILIDAD DE LA PENTOXIFILINA

2.1.3.1 ESTABILIDAD DE LA PENTOXIFILINA EN ESTADO SÓLIDO.

Se colocaron en frascos viales transparentes limpios y secos aproximadamente 100 mg del fármaco y se sometieron las muestras a las siguientes condiciones:

- Luz blanca
- Temperatura de 60°C
- Humedad relativa del 75%/20°C

Las muestras se mantuvieron en estas condiciones durante 6 semanas y el muestreo se realizó cada 2 semanas. La estabilidad del fármaco se evaluó mediante cromatografía en capa fina con un sistema de elusión metanol / acetato de etilo (15:85) y sílica gel como fase estacionaria, revelada con lámpara de luz UV a 254 nm, comparando contra un estándar preparado el día del análisis.

Preparación de la muestra: Se disolvieron 0.1 g de pentoxifilina de cada una de las condiciones de estudio en 5 mL de metanol, se tomó una alícuota de 1 mL de la solución anterior y se diluyó a 10 mL con metanol.

Preparación del estándar: Se disolvieron 20 mg de Pentoxifilina estándar en 10 mL de metanol.

Procedimiento: Aplicar separadamente en la placa aproximadamente 20 μ L de cada solución. Emplear una placa para cada condición de estudio. Las aplicaciones se dejan secar y la placa se introduce en la cámara de elusión, se mantiene a temperatura ambiente hasta que la fase móvil ascienda la distancia deseada. Se retira la placa y se deja evaporar el disolvente. La localización de las manchas de interés se hace por visualización directa bajo una lámpara de luz UV a 254 nm.

2.1.3.2 ESTABILIDAD DE LA PENTOXIFILINA EN SOLUCIÓN.

Se colocaron en tubos de ensaye limpios y secos aproximadamente 100 mg de Pentoxifilina y se adicionaron por separado 5 mL de las siguientes soluciones acuosas:

- NaOH al 10%
- HCL al 10 %
- H₂O₂ al 10 %
- HCL + Zn^o al 10 %

Los tubos de ensaye con el fármaco y cada una de las soluciones se calentaron en baño maría durante 4 horas. Al término de las reacciones se determinó la degradación del fármaco mediante cromatografía en capa fina, con un sistema de elusión metanol / acetato de etilo (15:85) y sílica gel como fase estacionaria, revelada con lámpara de luz UV a 254 nm, comparando contra un estándar preparado el día del análisis.

Preparación de la muestra: Una vez terminada la reacción, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente.

Preparación del estándar: Se disolvieron 20 mg de Pentoxifilina estándar en 10 mL de metanol.

Procedimiento: Aplicar separadamente en la placa aproximadamente 20 μ L de cada solución. Emplear una placa para cada reacción. Las aplicaciones se dejan secar y la placa se introduce en la cámara de elusión, se mantiene a temperatura ambiente hasta que la fase móvil ascienda la distancia deseada. Se retira la placa y se deja evaporar el disolvente. La localización de las manchas de interés se hace por visualización directa bajo una lámpara de luz UV a 254 nm.

2.1.4 COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE.

Se colocaron en frascos viales transparentes limpios y secos aproximadamente 100 mg de pentoxifilina y los aditivos de la tabla N° 7 en una proporción 1:1

Las muestras fueron sometidas a las siguientes condiciones:

- Luz blanca
- Temperatura de 60 °C
- Humedad relativa del 75%/20°C

Las muestras se mantuvieron en estas condiciones durante 2 meses, y el muestreo se realizó cada 3 semanas. La compatibilidad fármaco-excipientes se evaluó mediante cromatografía en capa fina, con un sistema de elusión metanol / acetato de etilo (15:85) y sílica gel como fase estacionaria, revelada con lámpara de luz UV a 254 nm, comparando contra un estándar preparado el día del análisis.

Preparación de la muestra: Se disolvieron 0.2 g de la mezcla fármaco-excipientes, de cada una de las condiciones de estudio, en 5 mL de metanol, se centrifugó la muestra a 3000 rpm por 3 minutos, posteriormente se tomó una alícuota de 1 mL de la solución anterior y se diluyó a 10 mL con metanol.

Preparación del estándar: Se disolvieron 20 mg de Pentoxifilina estándar en 10 mL de metanol.

Procedimiento: Aplicar separadamente en la placa aproximadamente 20 µL de cada solución. Emplear una placa para cada condición de estudio. Las aplicaciones se dejan secar y la placa se introduce en la cámara de elusión, se mantiene a temperatura ambiente hasta que la fase móvil ascienda la distancia deseada. Se retira la placa y se deja evaporar el disolvente. La localización de las manchas de interés se hace por visualización directa bajo una lámpara de luz UV a 254 nm.

Aditivo	Uso más común
Ácido esteárico	Lubricante
Avicel pH101	Diluyente
Estearato de magnesio	Lubricante, Deslizante
Eudragit NE 30 D	Polímero para liberación retardada
Eudragit RL 30 D	Polímero para liberación retardada
Eudragit RS 12.5	Polímero para liberación retardada
Eudragit RS PO	Polímero para liberación retardada
Eudragit RS 30 D	Polímero para liberación retardada
Fosfato dicálcico	Diluyente
Pharmatose DCL 11	Diluyente
Pharmatose DCL 21	Diluyente

Tabla N° 7 Lista de aditivos para el estudio de compatibilidad y su uso más común.

2.2 ESTUDIOS DE FORMULACIÓN.

Mediante el resultado de los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente realizada en la etapa de preformulación, se eligieron los aditivos que fueron compatibles con el fármaco y con los cuales fue posible formular, variando las proporciones y tipo de ellos.

Así mismo con el estudio de preformulación se determinó el método más adecuado para la fabricación de las tabletas.

Para cada formulación propuesta se evaluaron las siguientes pruebas:

- a) Propiedades reológicas del granulado, cuyos criterios de aceptación son descritos en las pruebas reológicas del fármaco en la etapa de preformulación.
- b) Pruebas de control a las tabletas.

El principal parámetro para la elección de la formulación fue la reología del granulado y los resultados del perfil de disolución.

PRUEBAS DE CONTROL REALIZADAS A LAS TABLETAS.

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN		REFERENCIA
Apariencia	Tableta ovalada de color blanco, de superficie lisa y libre de partículas extrañas		Especificación interna
Peso promedio	600 mg \pm 5% (570 mg – 630 mg)		Especificación interna
Dureza	Sin especificación.		Especificación interna
Friabilidad	Menor a 1 %		Especificación interna
Valoración	No menos de 95.0 y no más de 105 % (380 mg – 420 mg)		USP XXIII, Ledesma I. Propuesta de un método de disolución para una formulación de tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada. Tesis realizada en F.E.S. Zaragoza 2004
Perfil de Disolución	Tiempo (horas)	% disuelto	USP XXIII, Ledesma I. Propuesta de un método de disolución para una formulación de tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada. Tesis realizada en F.E.S. Zaragoza 2004
	1	Entre 8% y 30%	
	4	Entre 35 % y 60%	
	10	Entre 53 % y 80 %	

Tabla N° 8 Especificaciones para el análisis de producto terminado.

Apariencia. Se evaluó de manera visual la forma, uniformidad de color y aspecto de la tableta.

Peso promedio. Se pesaron 20 tabletas en forma individual y se calculó el peso promedio. No más de 2 tabletas se desviará del +/- 5% del peso promedio.

Dureza. Se determinó la dureza de 10 tabletas empleando un durómetro marca VanKel.

Friabilidad. Se colocaron en el friabilizador 20 tabletas, libres de polvo previamente pesadas y se accionó el equipo durante 5 minutos a 20 rpm, las tabletas se retiraron, sacudieron y pesaron. Se calculó el % de friabilidad por medio de la siguiente fórmula:

$$\%F = (P_i - P_f) / P_i \times 100$$

%F = por ciento de friabilidad

P_i = peso inicial.

P_f = peso final.

Valoración (Espectro de absorción UV). ²⁹

Preparación de la solución de referencia: Se pesaron con precisión 20 mg de Pentoxifilina estándar, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se disolvió y aforó con agua destilada. Se transfirió una alícuota de 1 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 25 mL y se aforó con agua destilada. La solución final contiene 0.016 mg / mL de Pentoxifilina.

Preparación de la muestra: Se pesaron individualmente 10 tabletas, y se determinó su peso promedio. Se trituraron hasta polvo fino. Se pesó con exactitud una cantidad de polvo equivalente a 20 mg de Pentoxifilina, se transfirió a un vaso de precipitados de 25 mL adicionando aproximadamente 10 mL de agua destilada, se agitó mecánicamente durante 30 min. Al término, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con agua destilada, de ésta solución se transfirió una alícuota de 1 mL a un matraz volumétrico de 25 mL aforando con agua destilada.

Procedimiento: Leer en el espectro UV a 273 nm tanto la solución de referencia como el de la muestra, en celdas de 1 cm empleando agua destilada como blanco de ajuste.

Perfil de disolución (Espectro de absorción UV). ²⁹

Preparación de la curva estándar: Se pesó con precisión 0.0535 g de Pentoxifilina estándar, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvió y aforó con agua destilada. Se transfirió una alícuota de 2 mL a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con agua destilada. De la solución anterior se transfirieron alícuotas de 17 mL, 8.5 mL, 4 mL y 2 mL a matraces volumétricos de 25 mL y se aforaron con agua destilada.

Se determinó la absorbancia de las soluciones anteriores a una longitud de onda de 273 nm, en celdas de 1 cm empleando agua destilada como blanco de ajuste. Se determinaron los siguientes parámetros: pendiente, ordenada a la origen y coeficiente de correlación (A, B y r).

Procedimiento: Aparato N° 2 (Paletas)

Se empleó como medio de disolución agua destilada desgasificada por medio de ebullición.

En cada uno de los 6 vasos del disolutor se colocaron 900 mL de medio de disolución, cuando éste alcanzó una temperatura de 37 °C +/- 0.5 °C y una velocidad de 75 rpm

se colocó una tableta muestra a cada uno de los vasos. A los 60 minutos se tomó una alícuota de 1 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL se aforó con agua destilada. Se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 273 nm empleando agua como blanco de ajuste. Se realizó el mismo procedimiento a las 2, 3, 4, 5, 6 y 7 horas.

2.3 ESTUDIO DE CICLAJE.

Una vez seleccionada la formulación más adecuada que cumpliera con los controles de calidad requeridos, se procedió a efectuar un estudio de ciclaje con el fin de retar la formulación final en condiciones drásticas de temperatura y humedad.

Las tabletas se acondicionaron en frascos ámbar de vidrio con tapa de polietileno y se sometieron a las siguientes condiciones:

- Condición 1: 40 °C con 75 %Humedad relativa
- Condición 2: 60 °C
- Tiempo: condición 1 durante 48 horas, se sacan las muestras y se meten a la condición 2 durante 48 horas y repetir el ciclo.
- Período de estudio: 3 semanas

Antes de introducir las muestras a las condiciones señaladas, fueron evaluadas para tener como referencia un análisis inicial y ser un punto de comparación.

Al término del estudio las tabletas fueron analizadas nuevamente y las pruebas que se llevaron a cabo fueron: Apariencia, Dureza, Peso promedio, Friabilidad, Valoración y Perfil de disolución.

VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

1. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

1.1 CARACTERIZACIÓN DE LA PENTOXIFILINA.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Polvo blanco o casi blanco, cristalino o microcristalino.	Cumple
Solubilidad	Soluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno, escasamente soluble en alcohol, muy escasamente soluble en éter.	Cumple
Ensayos de identidad <i>a) Temperatura de fusión</i> <i>b) Espectro IR</i> <i>c) Cromatografía en capa fina.</i> <i>d) Espectro UV</i>	a) 103 –107 °C. b) El espectro IR de la muestra corresponde al de la SRef. c) La mancha principal obtenida en el cromatograma con la solución de prueba (b) es similar en posición y tamaño a la mancha principal obtenida en el cromatograma con la solución de referencia (a). d) El espectro UV de la muestra presenta un pico máximo a 273 nm.	a) 104 ° C b) Cumple. Ver Anexo c) Cumple d) Cumple. Ver anexo
Sustancias relacionadas (CCF).	Ninguna mancha obtenida en el cromatograma con la solución de prueba (a) aparte de la mancha principal, es más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma con la solución de referencia (b). La prueba no es válida a menos que el cromatograma obtenido con la solución de referencia (c) presente dos manchas principales claramente separadas.	Cumple
Valoración (Espectro UV).	99.0 – 101.0 % calculado con referencia a la sustancia seca	99.96 % Base seca
pH	5.0 – 5.7	5.7
Higroscopicidad	Sin especificación	1.15 %

Tabla N° 9 Resultados de la caracterización de Pentoxifilina materia prima.

Los resultados obtenidos de la caracterización de la pentoxifilina materia prima tabla No. 9 se encuentran dentro de especificaciones establecidas conforme a la Farmacopea Europea 3° edición y referencias No. 22 y 29 de este proyecto, los ensayos de identidad comprueban que la materia prima analizada es pentoxifilina ya que la muestra es comparada con un estándar de referencia mostrando ambas la máxima absorción a la longitud de onda determinada esto para el caso de los espectros Infra Rojo (IR) y Ultra Violeta (UV) en el caso de la Cromatografía en Capa Fina la muestra presentó manchas similares en tamaño, color y Rf al ser comparado con el estándar de referencia, la descripción es la primer prueba que debe realizarse como control de los lotes para aceptar o rechazar el polvo, la solubilidad nos sirve para los estudios de preformulación cuando se quiere desarrollar una nueva formulación o para implementar nuevos métodos de análisis, las sustancias relacionadas nos muestran si el polvo trae consigo alguna impureza, con la valoración se determina la pureza del polvo y para el ajuste de la formula cuantitativa cuando se quiere fabricar un producto, la higroscopicidad es una propiedad del polvo de absorber agua del medio ambiente y nos sirve para determinar algunas condiciones de trabajo en la etapa de fabricación. Con todo lo anterior se determinó que la pentoxifilina materia prima podía ser utilizada en el estudio.

Es importante realizar la caracterización del fármaco, con ello se garantiza la identidad y pureza de la materia prima y además se establece una base de comparación para futuros lotes.

1.2 REOLOGÍA DE LA PENTIXIFILINA.

DETERMINACION	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Velocidad de flujo (g/seg.)	Sin especificación.	No fluyó
Angulo de reposo (°)	TIPO DE FLUJO 20-25 Excelente 25-30 Bueno 30-40 Regular >40 Pobre	No fluyó
Densidad aparente (g/mL)	Sin especificación.	0.361
Densidad compactada (g/mL)	Sin especificación.	0.601
Índice de compresibilidad (%)	TIPO DE FLUJO 5-15 Excelente 15-18 Bueno > 18 Pobre	40
DETERMINACION	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Índice de Hausner	TIPO DE FLUJO <1.25 Excelente 1.25-1.5 Bueno >1.5 Pobre	1.66

Tabla N° 10 Resultados de la reología de Pentoxifilina.

La reología forma parte de la caracterización del fármaco donde se evalúan ciertos parámetros que dan a conocer el comportamiento de los polvos durante el proceso de fabricación. Los resultados de la velocidad de flujo, ángulo de reposo, índice de compresibilidad e índice de Hausner, permiten clasificar a la Pentoxifilina como un polvo de flujo pésimo y de pobre compresibilidad. De acuerdo con esto se determinó que el mejor método para la fabricación de tabletas debería ser por granulación vía húmeda, siendo un método efectivo y ampliamente utilizado cuando se tienen polvos principalmente con malas características de flujo; es un método que involucra el empleo de calor y humedad y consiste en formar gránulos con propiedades de flujo aceptables, mediante el empleo de un agente aglutinante.

La densidad aparente y compactada, tiene la finalidad de obtener datos que permitan establecer las propiedades de flujo de los polvos empleados en las formulaciones. En el caso del fármaco establecer las especificaciones a emplear como control interno.

Con la densidad aparente se pueden seleccionar aditivos de densidades similares que el fármaco, para evitar la segregación en ciertas etapas como el mezclado, y el llenado de matrices que en cualquier momento pudieran interrumpir la compresión y presentar variaciones de peso y dosis.

La densidad compactada se determina con el propósito de evaluar la compresibilidad de los polvos.

1.2.1 DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA EN POLVO POR TAMIZADO DE PENTOXIFILINA.

NUMERO DE MALLA	ABERTURA DE LA MALLA (μ M)	% RETENIDO
60	250	29.6
80	177	16.16
100	149	29.0
120	125	4.96
200	74	8.96
250	61	3.68
Plato	---	7.52

Tabla N° 11 Resultados de la distribución del tamaño de partícula de la pentoxifilina¹¹

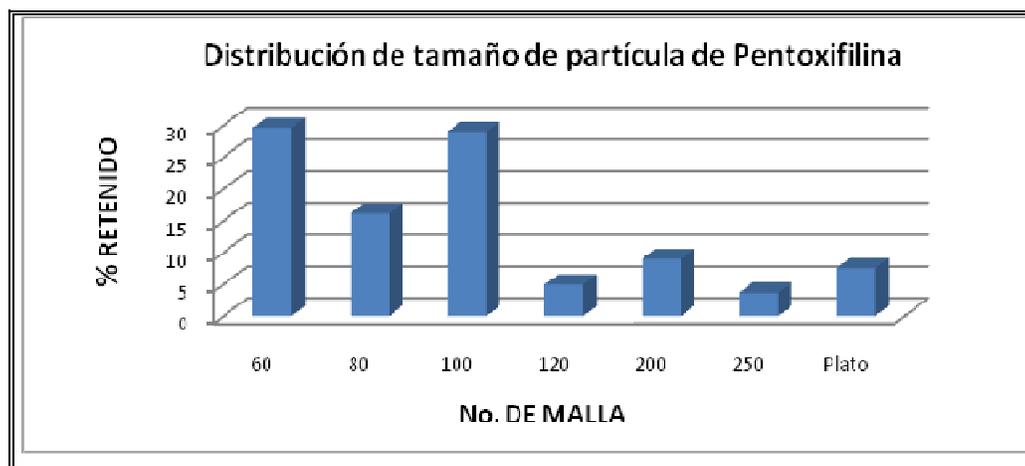


Figura N° 11 Resultados de la distribución del tamaño de partícula de la pentoxifilina.

La determinación de la distribución del tamaño de partícula es de gran importancia debido a que afecta el flujo de polvos, la homogeneidad de las mezclas y sobre todo la biodisponibilidad del fármaco.

La distribución de tamaño de partícula de la Pentoxifilina es heterogénea, debiéndose a factores como: cierto grado de humedad del polvo que facilita la formación de agregados, o bien a fuerzas electrostáticas que hacen adherirse a las partículas entre sí oponiéndose a fluir libremente. El tamaño de partícula que presentó mayor porcentaje es entre 149 y 250 micras, mientras que el porcentaje restante es considerado como presencia de finos y van desde 125 a menores de 61 micras (Tabla N°11 y Fig. N° 11), razón por la cual es importante homogeneizar el tamaño de partícula del fármaco durante el proceso de fabricación. Con la formación de gránulos controlamos la diferencia que existe en el tamaño de partícula del activo, haciéndolo de tamaño más homogéneo, con ello mejoramos de manera notable el proceso de fabricación.

Los resultados obtenidos en esta determinación no son del todo confiables, ya que los resultados presentados corresponden a una determinación, bajo las condiciones de prueba establecidas en la FEUM, sin embargo se recomienda realizar nuevamente la prueba para corroborar los resultados y establecerla como prueba de control para verificar la distribución del tamaño de partícula, de los siguientes lotes.

1.3 ESTABILIDAD DE LA PENTOXIFILINA EN ESTADO SÓLIDO.

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO	14 DÍAS	28 DÍAS	42 DÍAS	RF	
				Estándar	Muestra
Luz blanca	---	---	---	0.46	0.44
Temperatura 60 ° C	---	---	---	0.46	0.43
Humedad relativa 75 %/20°C	---	---	---	0.45	0.44

Tabla N° 12 Resultados de la estabilidad de Pentoxifilina en estado sólido.
--- No presentó degradación.

La finalidad de este estudio es identificar los factores extrínsecos que pudieran conducir a una alteración del fármaco durante el proceso de fabricación, siendo que la Pentoxifilina es estable en estado sólido, los controles durante el proceso no serán

críticos, es decir no será necesario proteger a la Pentoxifilina de la luz blanca, humedad relativa de hasta 75 % y temperatura de hasta 60°C, las condiciones anteriores no afectarán en la degradación del activo. La estabilidad se evaluó mediante cromatografía en capa fina, las muestras analizadas no presentaron manchas diferentes con respecto al estándar de referencia y los valores de Rf obtenidos para cada una de las diferentes condiciones fueron similares al del estándar.

1.4 ESTABILIDAD DE LA PENTOXIFILINA EN SOLUCIÓN.

CONDICION DE ALMACENAMIENTO	TIEMPO 4 HORAS
NaOH al 10 %	+
HCl al 10 %	+
H ₂ O ₂ al 10 %	+
HCl +Zn° al 10 %	+

Tabla N° 13 Resultados de la estabilidad de Pentoxifilina en solución.
+ Se presentó degradación.

La finalidad de evaluar la estabilidad del fármaco ya sea en estado sólido o líquido se realiza bajo condiciones extremas, no por que el fármaco valla a ser sometido durante las etapas del proceso de fabricación a estas condiciones sino por que, si por alguna razón sale de control uno de los parámetros o condición crítica del proceso, el fármaco no se vea afectado, es decir se evalúa la condición extrema que puede soportar el fármaco sin que este sufra algún tipo de degradación.

Debido a que el fármaco no presentó degradación en estado sólido bajo las condiciones de luz blanca, temperatura de 60 °C y humedad relativa de 75 %, se pensó en degradar la Pentoxifilina, mediante reacciones de hidrólisis, oxidación y reducción para verificar si nuestro método por Cromatografía en Capa Fina (CCF) podía detectar productos de degradación, los resultados mostraron por el método de Cromatografía en Capa Fina manchas distintas a la mancha principal al ser comparada con una preparación del estándar sin haberla sometido a degradación, lo que significa que contrariamente a lo presentado en degradación del fármaco en estado sólido, la estabilidad de la Pentoxifilina en solución, sometida a hidrólisis ácida, básica, oxidación y reducción, presentó inestabilidad a las condiciones estudiadas. Es

importante conocer la inestabilidad de la Pentoxifilina bajo estas condiciones de estudio, sin embargo no son incluyentes para la toma de decisiones en las propuestas para el desarrollo de una formulación sólida como se pretende.

1.5 COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO			
EXCIPIENTE	TEMPERATURA 60 ° C	LUZ BLANCA	HUMEDAD RELATIVA 75 %/20°C
Acido esteárico	+	+	+
Avicel pH 101	---	---	---
Estearato de magnesio	---	---	---
Eudragit NE 30 D	---	+	+
Eudragit RL 30 D	---	---	---
Eudragit RS 12.5	---	---	---
Eudragit RS PO	---	---	---
Eudragit RS 30 D	---	---	---
Fosfato dicálcico	---	---	---
Pharmatose DCL 11	---	---	---
Pharmatose DCL 21	---	---	---

Tabla N° 14 Resultados de compatibilidad Pentoxifilina-Excipiente a diferentes condiciones.

+ Incompatible

--- Compatible

Los aditivos probados para la compatibilidad Fármaco-Excipiente (tabla No. 14), a excepción del ácido esteárico y Eudragit NE 30D, resultaron ser compatibles con la Pentoxifilina a las diferentes condiciones de estudio. Las manchas obtenidas con la preparación del estándar de Pentoxifilina y las muestras analizadas, se reportaron semejantes y sin alteraciones, conservando tamaño, forma e intensidad.

La incompatibilidad del fármaco con ácido esteárico es debido a que este presenta incompatibilidad con agentes oxidantes, los cuales se encuentran en la molécula de Pentoxifilina, también puede deberse a la temperatura de fusión del ácido esteárico, la cual es de 54°C, estando por debajo de la temperatura de estudio. El Eudragit NE30 D al parecer no existen fundamentos para haber presentado incompatibilidad con el Principio activo.

El análisis demuestra que el fármaco en combinación con ácido esteárico y Eudragit NE 30D es susceptible a sufrir degradación en condiciones de 60°C, luz blanca y HR 75 %/20°C, por lo tanto estos aditivos fueron descartados de la lista para los ensayos de formulación.

2. ESTUDIOS DE FORMULACIÓN.

2.1 Selección de aditivos y método de fabricación.

El diseño de una tableta requiere de lo siguiente: Primero, identificar los aditivos más adecuados para una formulación prototipo. Segundo, los niveles de concentración de estos aditivos en la fórmula prototipo deberán ser seleccionados óptimamente. Tercero el método de fabricación seleccionado deberá ser acorde a las características del activo, para satisfacer las necesidades de calidad tanto del proceso como del producto.

En la tabla No. 15 se muestra la lista de aditivos evaluados que mostraron ser compatibles con el fármaco y por lo tanto fueron los seleccionados para el desarrollo de las formulaciones de tabletas de Pentoxifilina.

ADITIVO	USO MÁS COMÚN
Avicel pH101	Diluyente
Estearato de magnesio	Lubricante, Deslizante
Eudragit RL 30 D	Polímero para liberación retardada
Eudragit RS 12.5	Polímero para liberación retardada
Eudragit RS PO	Polímero para liberación retardada
Eudragit RS 30 D	Polímero para liberación retardada
Fosfato dicálcico	Diluyente
Pharmatose DCL 11	Diluyente
Pharmatose DCL 21	Diluyente

Tabla N° 15 Aditivos seleccionados de acuerdo al estudio de compatibilidad fármaco-excipientes.

De acuerdo a las propiedades reológicas del fármaco realizadas en la etapa de preformulación, nos indica que no puede ser empleado el proceso de fabricación por compresión directa, ni granulación vía seca ya que el fármaco no posee buenas propiedades de flujo y debido a la alta concentración del fármaco en la formulación aunque se utilice un aditivo para compresión directa no modificará significativamente las propiedades reológicas de la pentoxifilina. Las malas propiedades de flujo del polvo puede deberse a la presencia de cargas electrostáticas, a un alto porcentaje de humedad ó bien a la densidad del polvo.

El proceso de fabricación por vía húmeda fue elegido como el mejor método, por que se pueden formar pequeños gránulos del fármaco con el diluyente, empleando un líquido que hace la función de aglutinante, los gránulos formados tendrán la dureza y tamaño deseado y permitirán manejar al fármaco durante las diferentes etapas del proceso de fabricación como lo es el mezclado y la compresión.

Para la fabricación de tabletas matriciales por granulación vía húmeda pueden ser empleadas las dispersiones de Eudragit como es el caso del Eudragit RS 12.5 además son convenientes para tales formulaciones debido a una buena compresibilidad de los gránulos resultantes. Esta técnica es particularmente conveniente para fármacos con dosis altas y buena solubilidad en agua.

El método de fabricación para tabletas de Pentoxifilina establecido fue el siguiente:

2.2 Método de fabricación por Granulación vía húmeda

Procedimiento general.

1. Sanitizar el área de trabajo con etanol al 70% v/v
 2. Pesar e identificar las materias primas.
 3. Tamizar todos los componentes de la fórmula por malla N° 60.
 4. Mezclar el fármaco, Eudragit RSPO y el diluyente durante 15 min.
 5. Humectar empleando para ello Eudragit RS 30D, RL 30D o RS 12.5 dependiendo de la fórmula propuesta. Si es requerido más disolvente para la humectación emplear una mezcla de alcohol isopropílico / acetona (60:40).
 6. Llegado el punto de humectación mezclar 5 minutos más.
 7. Granular por malla N° 10.
 8. Secar a 40 °C hasta obtener una humedad del granulado del 2 % aproximadamente.
 9. Tamizar en seco por malla N° 20.
 10. Adicionar el lubricante y mezclar durante 2 min.
 11. Comprimir a 600 mg, controlando peso y fuerza de compresión.
-

2.3 Desarrollo de formulaciones.

Las primeras formulaciones propuestas son presentadas en la tabla No. 16

COMPONENTES	FORMULACIONES											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
%												
Pentoxifilina	66.66	66.66	66.66	66.66	66.66	66.66	66.66	66.66	66.66	66.66	66.66	66.66
Eudragit RS PO	8	8	8	8	8	8	8	8	12	12	12	12
Eudragit RS 30D	7	7	7	7	-	-	-	-	-	-	-	-
Eudragit RL 30D	-	-	-	-	7	7	7	7	-	-	-	-
Eudragit RS 12.5	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	3	3
Fosfato dicálcico	17.34	-	-	-	17.34	-	-	-	17.34	-	-	-
Avicel pH 101	-	17.34	-	-	-	17.34	-	-	-	17.34	-	-
Pharnatose DCL 11	-	-	17.34	-	-	-	17.34	-	-	-	17.34	-
Pharmatose DCL21	-	-	-	17.34	-	-	-	17.34	-	-	-	17.34
Estearato de Magnesio	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Tabla N° 16 Formulaciones propuestas para la elección del polímero de liberación prolongada.

Con estas formulaciones se evaluó la capacidad del polímero para retardar la liberación del fármaco. El estudio se inició con 12 formulaciones, *en todos los casos se empleó Eudragit RS PO*, al 8% para las formulaciones de la 1 a la 8 y del 12% para las formulaciones de la 9 a la 12.

Los Eudragit que se evaluaron fueron: Eudragit RS 30D al 7%. Eudragit RL 30D al 7%. Eudragit RS 12.5 al 3%

FORMULACIONES												
PARÁMETRO REOLÓGICO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Velocidad de flujo (g/seg)	6.40	6.43	6.72	6.49	6.42	6.44	6.74	6.51	6.39	6.41	6.62	6.47
Angulo de reposo (°)	24.19	24.21	25.25	24.30	24.37	24.44	25.39	24.54	24.15	24.18	25.23	24.21
Densidad aparente (g/mL)	0.5190	0.5139	0.5054	0.5122	0.4921	0.4857	0.4672	0.4840	0.5193	0.5137	0.5121	0.5136
Densidad compactada (g/mL)	0.6389	0.6380	0.6296	0.6377	0.6123	0.6085	0.5987	0.6078	0.6388	0.6370	0.6372	0.6377
Índice de compresibilidad (%)	18.76	19.45	19.72	19.68	19.63	20.18	21.96	20.36	18.70	19.35	19.63	19.46
Índice de hausner	1.23	1.24	1.24	1.24	1.24	1.25	1.28	1.25	1.23	1.24	1.24	1.24

Tabla N°17 Parámetros reológicos de las formulaciones propuestas para la elección del polímero de liberación prolongada.

De acuerdo a la tabla N° 17, los granulados obtenidos de las 12 formulaciones presentaron propiedades de flujo semejantes, en ningún caso se presentaron problemas para humectar el polvo y formar el granulado. Durante el desarrollo de las 12 formulaciones se emplearon los mismos controles durante el proceso como son: tiempos de mezclado, números de malla para el tamizado y temperatura de secado.

FORMULACIONES								
PARÁMETRO DE CONTROL	1	2	3	4	5	6	7	
Apariencia Tableta ovalada de color blanco, de superficie lisa y libre de partículas extrañas	Cumple	No cumple. Tableta cuarteada	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple. Tableta cuarteada	No cumple. Tableta cuarteada	
Dureza Kg	23.5 Kg	23.2 Kg	22.6 Kg	22.8 Kg	22.5 Kg	22.4 Kg	22.1 Kg	
Peso promedio 600 mg ± 5% (570 mg – 630 mg)	601 mg	605 mg	603 mg	599 mg	598 mg	600 mg	599 mg	
Disolución								
Tiempo (horas)	Cantidad disuelta							
1	Entre 8% y 30%	1°Hora 37.47%	1°Hora 37.66%	1°Hora 40.41%	1°Hora 39.93%	1°Hora 52.24%	1°Hora 69.41%	1°Hora 67.48%
4	Entre 35% y 60%	4°Hora 98.18%	4°Hora 97.21%	4°Hora 98.95%	4°Hora 99.84%	3°Hora 99.25%	3°Hora 100.17%	3°Hora 100.63%

Tabla N° 18 Resultados de los parámetros de control realizados a las primeras 12 formulaciones de tabletas.

Continuación.....		FORMULACIONES				
PARÁMETRO DE CONTROL		8	9	10	11	12
Apariencia		No cumple. Tableta cuarteada	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple. Tableta cuarteada
Tableta ovalada de color blanco, de superficie lisa y libre de partículas extrañas						
Dureza Kg		23.0 Kg	23.9 Kg	24.7 Kg	24.2 Kg	24.6 Kg
Peso promedio 600 mg \pm 5% (570 mg – 630 mg)		603 mg	602 mg	600 mg	600 mg	601 mg
Disolución						
Tiempo Horas	Cantidad disuelta					
1	Entre 8 % y 30 %					
4	Entre 35 % y 65 %					
		1°Hora 78.44 % 3°Hora 101.32 %	1°Hora 35.26 % 4°Hora 92.10 %	1°Hora 36.94 % 4°Hora 93.52 %	1°Hora 38.12 % 4°Hora 95.86 %	1°Hora 37.76 % 4°Hora 96.44 %

Tabla N° 19 Resultados de los parámetros de control realizados a las primeras 12 formulaciones de tabletas.

De acuerdo a los resultados, las tabletas que tuvieron apariencia cuarteada, fue debido a que el granulado era muy duro, lo cual impidió que la compresión de las tabletas se llevara a cabo adecuadamente.

Uno de los parámetros de control más importantes es la prueba de disolución, la cuál es determinante para demostrar la liberación prolongada del principio activo.

En la tabla N°18 y 19 se observa:

Formulación 1 a la 4 con *Eudragit RS 30D*, el promedio de % de fármaco disuelto a la 1° hora fue de 38.86 % y a la 4° hora de 98.54 %.

Formulación 5 a la 8 con *Eudragit RL 30D* el promedio de % de fármaco disuelto a la 1° hora fue de 66.89 % y a la 3° hora de 100.34 %.

Mientras que de la formulación 9 a la 12 con *Eudragit RS 12.5* el promedio de % de fármaco disuelto a la 1° hora fue de 37.02 % y a la 4° hora de 94.48 %.

Los resultados de la prueba de disolución obtenidos en las 12 formulaciones están fuera de especificación de % disuelto a la 1° hora Entre 8 y 30 % y a la 4° hora entre 35 y 65 %, incluso en las formulaciones donde se empleó *Eudragit RL 30D* el perfil de disolución llegó solo a 3 horas.

Las formulaciones con *Eudragit RS 12.5* el % de fármaco disuelto es menor, al ser comparadas con las formulaciones restantes, y en consecuencia son aquellas que se eligieron para continuar con los estudios de formulación.

Debido a que las formulaciones propuestas no cumplen con la cantidad de fármaco disuelto y de acuerdo a la literatura que indica, que un polímero seco, como lo es el *Eudragit RS PO*, puede ser usado en concentraciones de 5-30 % para controlar la liberación de una sustancia activa a partir de la matriz de la tableta, por lo anterior se decidió aumentar la concentración del polímero *Eudragit RS PO* del 12 % al 17 % para retardar aún más la liberación del fármaco, tomando como base las formulaciones anteriormente propuestas (de la 9 a la 12.)

Las nuevas formulaciones propuestas se presentan en la tabla N° 20

COMPONENTES	FORMULACIONES			
	13	14	15	16
%				
PENTOXIFILINA	66.66	66.66	66.66	66.66
Eudragit RS PO	17	17	17	17
Eudragit RS 12.5	3	3	3	3
Fosfato dicálcico	12.34	-	-	-
Avicel pH 101	-	12.34	-	-
Pharmatose DCL 11	-	-	12.34	-
Pharmatose DCL21	-	-	-	12.34
Estearato de magnesio	1	1	1	1

Tabla N° 20 formulaciones propuestas aumentando la concentración de Eudragit RSPO al 17%

Además de incrementar la concentración de Eudragit RS PO se quiso seleccionar el agente diluyente que fuera capaz de favorecer en conjunto la funcionalidad del polímero.

El fosfato dicálcico posee buenas propiedades de flujo y características de compresión, tiene una temperatura de fusión de 100°C, es de bajo costo, es insoluble en agua y etanol, las tabletas con este aditivo no se desintegran rápidamente.

El avicel pH 101 posee buenas propiedades de flujo y características de compresión, cuenta con las siguientes propiedades: diluyente, lubricante y desintegrante, es insoluble en agua, su temperatura de fusión está por arriba de los 200°C, la concentración generalmente empleada como diluyente es de 20-90%

Los Pharmatose DCL 11 y DCL21. Son solubles en agua, prácticamente insolubles en etanol, su temperatura de fusión es por arriba de los 200°C, los grados de lactosa depende del tipo de forma farmacéutica que se desea desarrollar, en general tienen buenas propiedades de flujo y compresibilidad. Son empleadas generalmente para procesos de compresión directa, las concentraciones generalmente usadas son de 65-85%

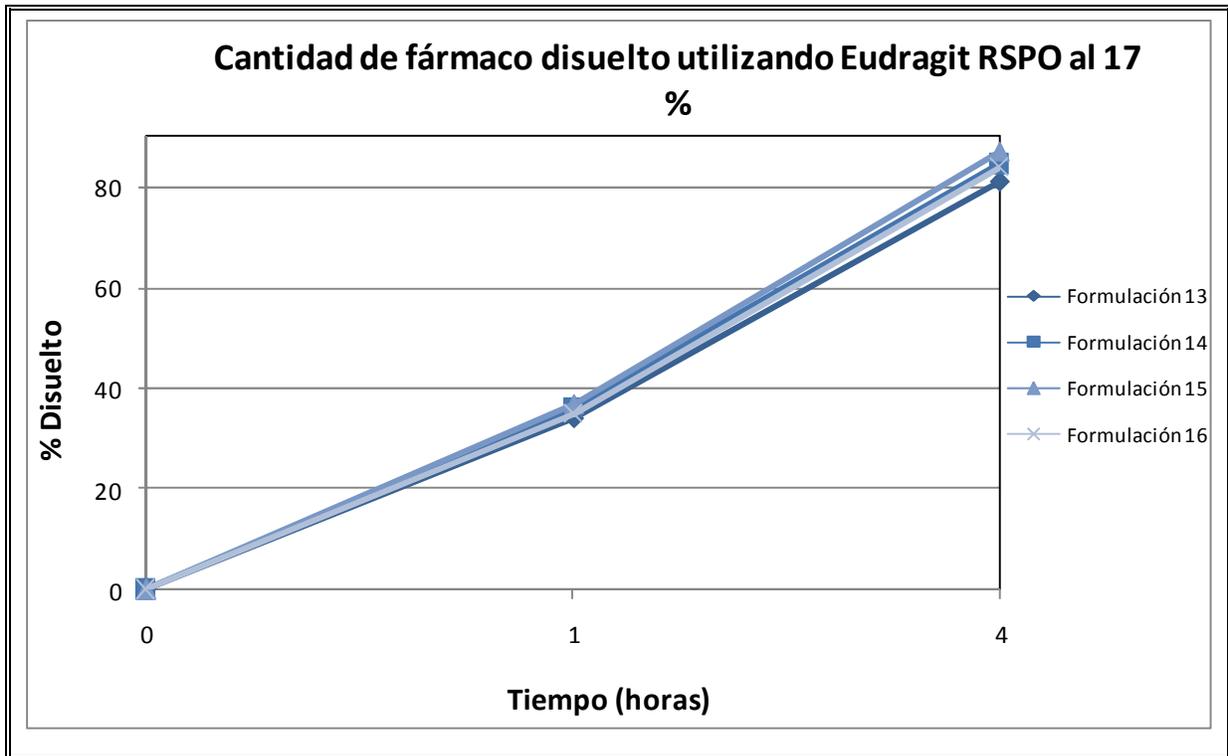
FORMULACIONES				
PARÁMETROS REOLÓGICOS	13	14	15	16
Velocidad de flujo (g/seg)	6.27	6.29	6.40	6.35
Angulo de reposo (°)	23.86	24.07	25.12	24.10
Densidad aparente (g/mL)	0.5175	0.5136	0.5117	0.5126
Densidad compactada (g/mL)	0.5904	0.5998	0.5989	0.5994
Índice de compresibilidad (%)	12.34	14.37	14.56	14.48
Índice de Hausner	1.14	1.16	1.17	1.16

Tabla N° 21 Parámetros reológicos de las formulaciones propuestas donde se aumentó la concentración de Eudragit RS PO.

En la tabla N° 21 se observa que los granulados obtenidos en las formulaciones propuestas presentaron excelentes propiedades reológicas, es decir el polvo fluyó adecuadamente y los índices de compresibilidad y de Hausner definen a los polvos como flujo excelente. En el desarrollo de las formulaciones se emplearon los mismos controles durante el proceso de fabricación, como son: tiempos de mezclado, números de malla para el tamizado y temperatura de secado.

FORMULACIONES				
PARÁMETRO DE CONTROL	13	14	15	16
Apariencia Tableta ovalada de color blanco, de superficie lisa y libre de partículas extrañas	Cumple	No cumple. Tableta cuarteada	Cumple	Cumple
Peso promedio 600 mg \pm 5 % (570 mg – 630 mg)	601 mg	599 mg	602 mg	600 mg
Valoración No menos de 95.0 y no más de 105 % (380 mg – 420 mg)	97.66 % (390.64 mg)	97.74 % (390.96 mg)	98.43 % (393.72 mg)	96.78% (387.12 mg)
Dureza Kg	30.3 Kg	33.2 Kg	32.6 Kg	31.9 Kg
Disolución				
Tiempo (horas)	Cantidad disuelta			
1	Entre 8 % y 30 %	1° Hora 35.02 % 4° Hora 82.19 %	1° Hora 35.83 % 4° Hora 84.20 %	1° Hora 36.62 % 4° Hora 85.56 %
4	Entre 35 % y 60 %			1° Hora 35.78 % 4° Hora 84.08 %

Tabla N° 22 Resultados de los parámetros de control realizados a las formulaciones propuestas donde se aumentó la concentración de Eudragit RS PO al 17%.



Gráfica No. 1. % de fármaco disuelto empleando Eudragit RSPO al 17 %

Los resultados obtenidos en las propiedades reológicas y en la prueba de disolución, muestran una leve mejoría al incrementar la concentración del polímero Eudragit RS PO al 17%, las tabletas obtenidas del granulado propuesto presentaron mayor solidez y mejores propiedades de flujo, además la cantidad de fármaco disuelto disminuyó en un 3.3 % aproximadamente para la 1° hora y 11 % para la 4° hora.

Los resultados de dureza son muy elevados, lo cual puede explicarse por la incorporación y alta concentración de los polímeros empleados, así como también de la fuerza de compresión aplicada. La fuerza de compresión influye fuertemente para la mayoría de los aditivos utilizados, repercutiendo en la liberación del fármaco.

Cabe resaltar que durante el procedimiento de fabricación no se presentó ningún problema relacionado con éste factor.

La formulación 13 que contiene como diluyente fosfato dicálcico dio mejores resultados en cuanto al % de fármaco disuelto puesto que a la 4° hora fue del 82.19%, mientras que para las formulaciones restantes el % disuelto a la 4° hora fue por arriba del 84%. Por lo tanto la formulación 13 es aquella que se propone para mejorar el perfil de disolución.

2.4 MEJORA DE LA FORMULACIÓN SELECCIONADA.

Una vez que se logró mejorar la fluidez del granulado y el porcentaje de fármaco disuelto a partir de la tableta, se procedió a realizar la optimización de la formulación No.13 teniendo como objetivo mejorar la liberación prolongada del fármaco proponiendo nuevamente 4 formulaciones, la variable de respuesta para seleccionar la formulación final, fue la velocidad de liberación del fármaco mediante los perfiles de disolución.

En las formulaciones propuestas se trabajó con 4 niveles de concentración de Eudragit RS PO las cuales fueron al 20, 22, 24 y 27%, manteniendo constantes la concentración de Eudragit RS 12.5 al 3% y estearato de magnesio al 1% y empleando como agente diluyente fosfato dicálcico.

COMPONENTES	FORMULACIONES			
	17	18	19	20
%				
Pentoxifilina	66.66	66.66	66.66	66.66
Eudragit RS PO	20	22	24	27
Eudragit RS 12.5	3	3	3	3
Fosfato dicálcico	9.34	7.34	5.34	2.34
Estearato de magnesio	1	1	1	1

Tabla N° 23 Formulaciones propuestas para seleccionar la formulación óptima.

Los resultados de las propiedades reológicas del granulado de las 4 formulaciones realizadas se dan en la tabla N° 24.

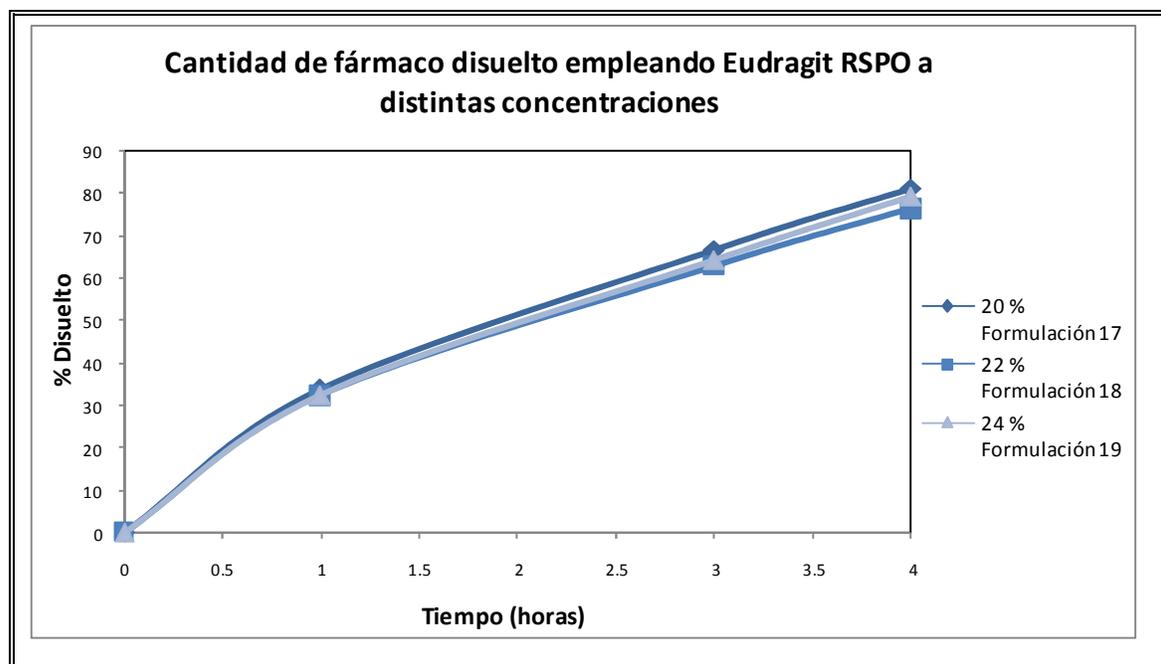
PARÁMETROS REOLÓGICOS	FORMULACIONES			
	17	18	19	20
Velocidad de flujo (g/seg)	6.14	6.15	6.12	-
Angulo de reposo (°)	23.67	23.57	23.77	-
Densidad aparente (g/mL)	0.520	0.5146	0.5052	-
Densidad compactada (g/mL)	0.5871	0.5717	0.5732	-
Índice de compresibilidad(%)	11.42	9.98	11.86	-
Índice de Hausner	1.12	1.11	1.13	-

Tabla N°24 Parámetros reológicos realizados a las 4 formulaciones para seleccionar la formulación óptima.

Las formulaciones 17, 18 y 19 presentaron excelentes propiedades reológicas, sin embargo la formulación 20 presentó algunos problemas en el proceso de fabricación debido principalmente a la alta concentración de Eudragit RS PO que fue del 27%, algunos de los problemas fueron los siguientes; en la etapa de humectación fue difícil la humectación y homogeneización de la mezcla de polvos (presentaba aspecto pegajoso), lo que indica que el grado de humectación fue excesivo y al pretender tamizar el granulado en seco por malla N° 20, no pudo lograrse ya que el granulado adquirió gran dureza, por lo tanto desde ese momento la formulación 20 fue descartada.

FORMULACIONES			
PARÁMETRO DE CONTROL	17	18	19
Apariencia Tableta ovalada de color blanco, de superficie lisa y libre de partículas extrañas	Cumple	Cumple	Cumple
Peso promedio 600 mg ± 5 % (570 mg – 630 mg)	599	602	598
Friabilidad < 1%	0.2587	0.2231	0.2879
Valoración No menos de 95.0 y no más de 105 % (380 mg – 420 mg)	100.06 % (400.24 mg)	102.17 % (408.68 mg)	97.38% (389.52 mg)
Dureza Kg	31.7	29.2	29.9
Disolución			
Tiempo (horas)	Cantidad disuelta		
1	Entre 8 % y 30 %	1° Hora 33.67 3° Hora	1° Hora 32.26 3° Hora
4	Entre 35 % y 60 %	66.82 4° Hora 81.22	62.95 4° Hora 76.34
			1° Hora 32.49 3° Hora 64.45 4° Hora 79.25

Tabla N°25 Resultados de los parámetros de control realizados a las formulaciones para seleccionar la formulación óptima.



Gráfica No.2 Perfil de disolución de tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada, empleando Eudragit RSPO al: 20 % (17), 22 % (18), y 24 % (19)

Con respecto a la valoración del fármaco los resultados de las 3 formulaciones están dentro de la especificación establecida, lo cual indica que las tabletas contienen la cantidad de fármaco declarada; el peso de las tabletas es importante ya que teóricamente cuando el porcentaje de fármaco en la formulación es bajo, no existe relación entre peso y contenido, pero cuando el fármaco constituye aproximadamente el 70 % de la totalidad, existe una buena correlación y la determinación del peso permite deducir el contenido, considerando que el granulado es homogéneo, es decir que el fármaco se encuentra distribuido de manera uniforme, además si el peso de las tabletas se mantiene dentro de especificaciones se obtendrán tabletas de tamaño uniforme.¹⁰

La formulación No. 18 es la que presentó mejor perfil de disolución (tabla N°25 y gráfica N°2) a la 1° hora la cantidad de fármaco disuelto fue del 32.26% muy similar al de las formulaciones 17 y 19, a la 3° hora fue del 62.95% en donde se observa una diferencia con respecto a las otras 2 formulaciones, y a la 4° hora fue del 76.34%, mientras que para las formulaciones restantes el % de fármaco disuelto fue mayor al 79%.

Por lo tanto la formulación 18 fue seleccionada después de ser comparados los perfiles de disolución.

Una vez obtenida la formulación que se consideró más adecuada, se procedió a fabricar un lote de 1000 g. De acuerdo con la siguiente formulación:

COMPONENTE	CANTIDAD %	mg/ TABLETA	USO
Pentoxifilina	66.66	399.96	Fármaco
Eudragit RS PO	22	132	Polímero para liberación retardada
Eudragit RS 12.5	3	18	Polímero para liberación retardada
Fosfato dicálcico	7.34	44.04	Diluyente
Estearato de magnesio	1	6	Lubricante, deslizante
Total	100 %	600 mg	

Tabla N°26 Formulación final propuesta.

PARAMETRO REOLÓGICO	RESULTADO
Velocidad de flujo (g/seg)	6.16
Angulo de reposo (°)	23.57
Densidad aparente (g/mL)	0.5139
Densidad compactada (g/mL)	0.5709
Índice de compresibilidad (%)	9.98
Índice de Hausner	1.11

Tabla N° 27 Propiedades reológicas de la formulación final.

De acuerdo con las propiedades reológicas determinadas, la formulación final presentó excelentes propiedades de flujo Tabla No. 27

Los resultados muestran gran similitud con los presentados en la tabla N° 24 de la formulación No.18 la cuál fue seleccionada como la más adecuada.

PARÁMETRO DE CONTROL	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Apariencia	Tableta ovalada de color blanco, de superficie lisa y libre de partículas extrañas	Cumple
Peso promedio	600 mg \pm 5% (570 mg – 630 mg)	612.80 mg/tableta
Dureza	(Kg)	22.34 Kp
Friabilidad	< 1%	0.1489 %
Disolución	Tiempo (horas)	Cantidad disuelta
	1	Entre 8 % y 30 %
	4	Entre 35 % y 60 %
	10	Entre 53 % y 80 %
Valoración	No menos de 95.0 y no más de 105 % (380 mg – 420 mg)	101.75 % (407.0 mg)

Tabla N° 28 Parámetros de control realizados a la formulación final.

TIEMPO HORAS	% DISUELTO
1	30.84
2	47.52
3	62.77
4	76.14
5	84.66
6	90.20
7	96.56

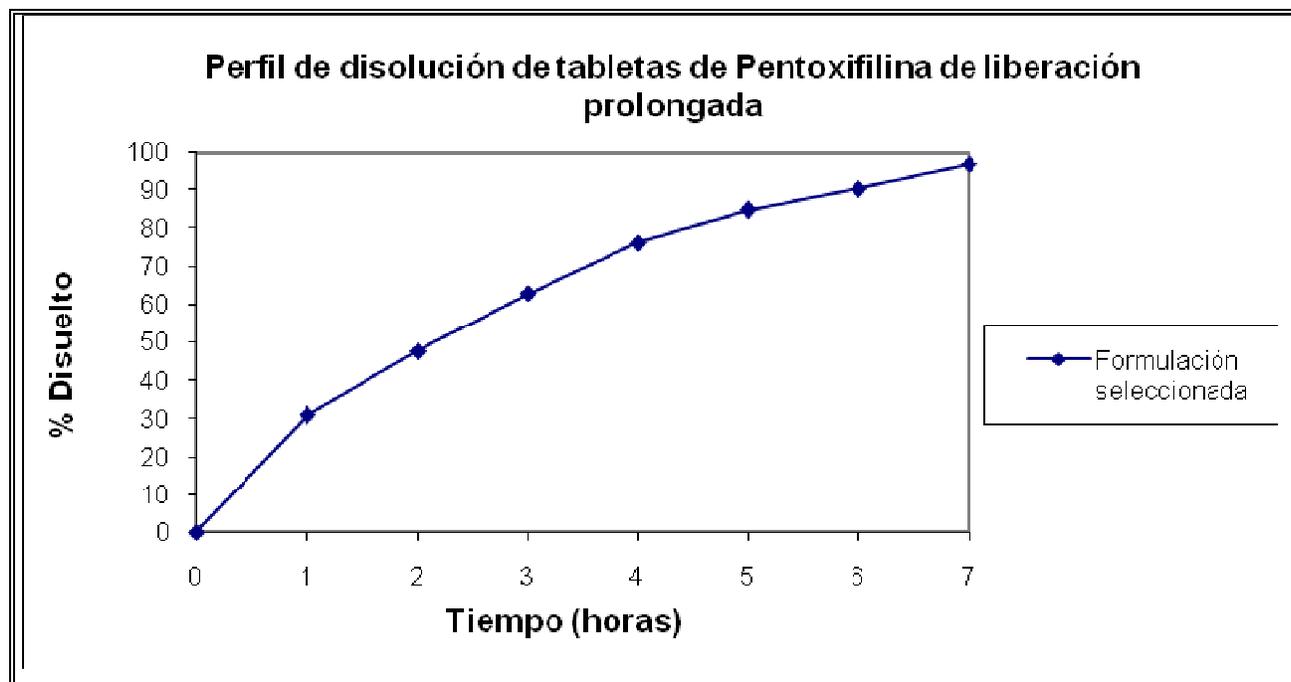


Tabla N° 29 Resultado promedio de tres perfiles de disolución.

Gráfica N° 3 Perfil de disolución de tabletas de pentoxifilina de liberación prolongada.

En la tabla N° 27, 28 y gráfica N° 3 muestran que las tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada cumplen satisfactoriamente con las especificaciones establecidas.

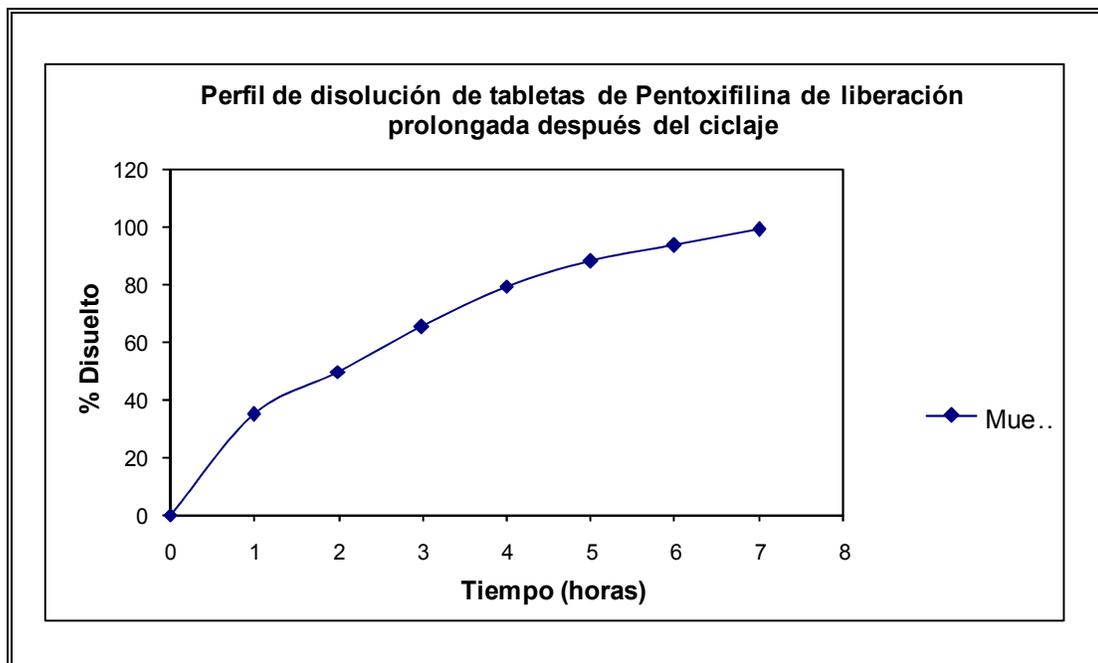
3. ESTUDIO DE CICLAJE.

PARÁMETRO DE CONTROL	ESPECIFICACIONES	RESULTADO INICIAL	RESULTADO FINAL
Apariencia	Tableta ovalada de color blanco, de superficie lisa y libre de partículas extrañas	Cumple	Cumple
Dureza	Kg	22.34 Kp	27.41 Kg
Peso promedio	600 mg \pm 5 % (570 mg – 630 mg)	612.80 mg/tableta	603.96 mg
Friabilidad	< 1%	0.1489 %	0.1341 %
	Tiempo (horas)	Cantidad disuelta	
Disolución	1	Entre 8 % y 30 %	1° hora 30.84 % 1° hora 34.98 %
	4	Entre 35 % y 60 %	4° hora 76.14 % 4° hora 79.28 %
	10	Entre 53 % y 80 %	7° hora 96.56 % 7° hora 98.22 %
Valoración	No menos de 95.0 y no más de 105 % (380 mg – 420 mg)	101.75 % (407.0 mg)	97.25 % (389.0 mg)

Tabla N° 30 Resultados del estudio de ciclaje realizada a la formulación final.

TIEMPO HORAS	% DISUELTO
1	34.98
2	49.73
3	65.26
4	79.28
5	88.19
6	93.57
7	98.92

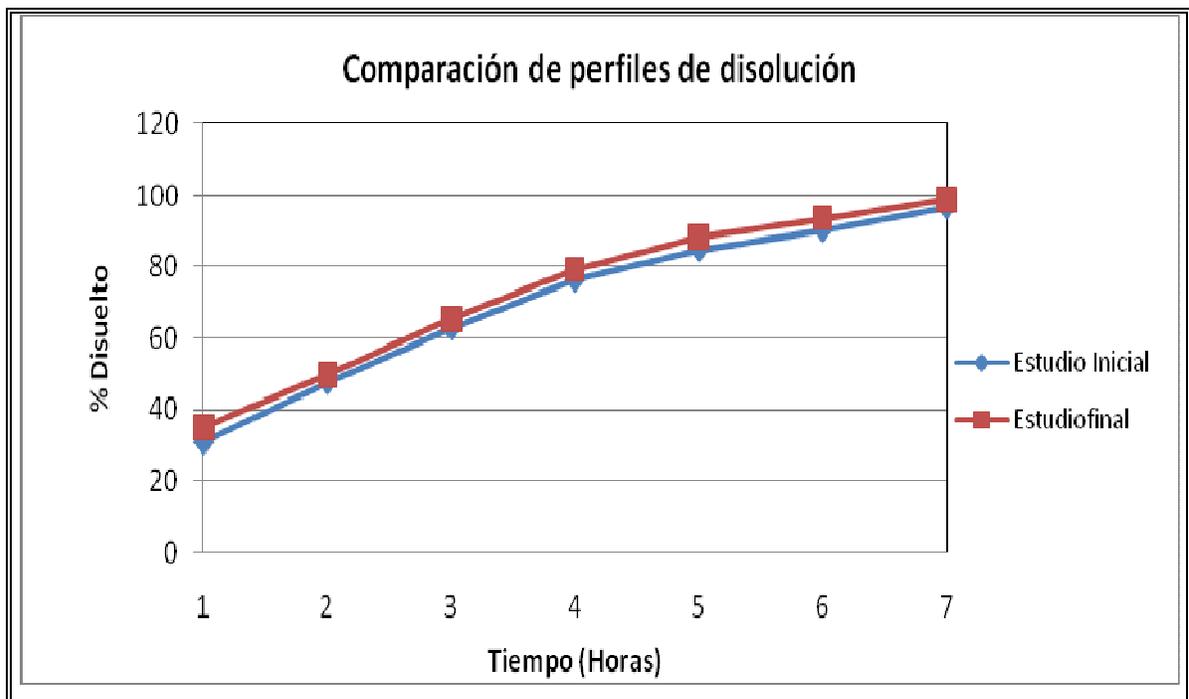
Tabla N° 31 Resultado del perfil de disolución después del ciclaje.



Gráfica N° 4 Perfil de disolución de tabletas de pentoxifilina de liberación prolongada después del ciclaje.

TIEMPO HORAS	% DISUELTO INICIAL	% DISUELTO FINAL
1	30.84	34.98
2	47.52	49.73
3	62.77	65.26
4	76.14	79.28
5	84.66	88.19
6	90.2	93.57
7	96.56	98.92

Tabla N° 32 Comparación de resultados de los perfil de disolución. Cada valor representa El promedio de 3 determinaciones.



Gráfica N° 5 Comparación de los perfiles de disolución de tabletas de pentoxifilina de liberación prolongada antes y después del estudio de ciclaje.

El propósito de realizar un estudio de ciclaje consiste en retar la formulación, sometiéndola a cambios bruscos de temperatura y humedad y detectar en poco tiempo si la formulación presenta degradación, manifestándose mediante el cambio en sus propiedades físicas y químicas. El tiempo en el cual la formulación es expuesta al estudio de ciclaje se determina desde un inicio, un ciclo corresponde al cambio drástico de condiciones, de 45°C con 75 % de humedad relativa a temperatura de 60°C, por un período de tiempo de 48 horas para cada condición llevando a cabo el estudio por un período de 3 semanas.

Las condiciones de temperatura, humedad y tiempo fueron establecidas desde un inicio.

Para realizar el estudio de ciclaje se evaluaron las tabletas antes de someterlas a las condiciones de estudio, los resultados de este análisis inicial se tienen como referencia para análisis posteriores y comparar si después de terminado el estudio, las tabletas presentaron degradación. Las determinaciones evaluadas fueron: valoración (análisis por duplicado) el resultado representa el promedio de 2 determinaciones, disolución (se realizó una sola vez) el resultado representa el promedio de los seis vasos para cada tiempo de muestreo.

Los resultados obtenidos del estudio de ciclaje presentados en la tabla N° 30, 31 y Gráfica N° 4 confirman que la formulación seleccionada mantiene estables y dentro de los límites establecidos sus propiedades físicas y químicas, a las condiciones de estudio evaluadas. Así mismo se muestra una comparación de los perfiles de disolución antes y después del estudio de ciclaje tabla N° 32 y Gráfica N° 5 Ambos perfiles muestran un comportamiento semejante, lo cual indica que las tabletas de Pentoxifilina no presentaron alteración.

VIII. CONCLUSIONES.

De acuerdo a los resultados obtenidos durante la realización de éste proyecto, se concluye:

1. **Preformulación:**

- a) Los resultados de la **caracterización** de la Pentoxifilina materia prima se encuentran dentro de especificaciones conforme a la Farmacopea Europea 3° edición y referencias No. 22 y 29 de este proyecto. La reología y la determinación de la distribución de tamaño de partícula forman parte de la caracterización del principio activo y determinaron que el mejor método para la fabricación de tabletas era por granulación vía húmeda, siendo un método efectivo y ampliamente utilizado cuando se tienen polvos principalmente con malas características de flujo como es el caso de la Pentoxifilina.
- b) Los resultados de la **estabilidad** de la Pentoxifilina bajo condiciones extremas, mostraron que la Pentoxifilina es estable a las condiciones de luz blanca, humedad relativa de 75% y temperatura de 60°C, por lo que, los controles durante el proceso de fabricación de acuerdo a lo anterior no fueron críticos.
- c) Los aditivos probados para realizar la **compatibilidad** fármaco-excipientes han sido evaluados por mucho tiempo, siendo ampliamente utilizados para el desarrollo de diversas formulaciones, por su estabilidad, compatibilidad con fármacos y aditivos, por ser inertes y atóxicos. De acuerdo al estudio de compatibilidad se comprobó que los aditivos utilizados son física y químicamente compatibles con la Pentoxifilina y pueden ser incorporados a la formulación de la tableta sin afectar la calidad del fármaco.

2. **Formulación:**

- a) De acuerdo al estudio de preformulación, el proceso de fabricación se llevó a cabo por Vía Húmeda.
- b) Las características de las tabletas dependen en cierta medida del proceso de fabricación y de la fórmula cualitativa y cuantitativa elegida es decir de la cantidad y naturaleza de los aditivos que contiene, estos

son: Eudragit RS 12.5 (aglutinante), Eudragit RS PO (diluyente), Fosfato dicálcico (diluyente) y Estearato de magnesio (lubricante).

En las tabletas de matriz los polímeros cumplen una función doble, como agente retardante para la formación de la matriz y como aglutinante.

De acuerdo a las características de los componentes, los Eudragit RS tienen grupos funcionales de amonio cuaternario que son los que condicionan la permeabilidad de los polímeros, son insolubles en agua, los Eudragit se hinchan al granular, quedando las partículas del fármaco embebidas por el polímero aglutinante, al comprimir, se forma una estructura porosa compuesta de partículas del Eudragit plastificado, aditivos y partículas del fármaco, esta matriz se vuelve permeable en medio acuoso por hinchamiento del polímero, de manera que el fármaco, se disuelve de forma retardada en un tiempo aproximado de 7 horas y su liberación es continuamente por difusión. El Fosfato dicálcico y el Estearato de magnesio por sus características de solubilidad ayudan a retardar la liberación de la Pentoxifilina.

Por lo tanto el tiempo de liberación del fármaco queda influenciado por la combinación de los Eudragit, cantidad y naturaleza incorporada para la formación de la matriz, adición de productos auxiliares, la dosis y la solubilidad del fármaco.

- c) La evaluación de las tabletas después del estudio de *ciclaje*, demostró que sus características físicas y químicas se mantuvieron estables y dentro de los límites establecidos durante el tiempo y las condiciones de estudio evaluadas.
- d) Los objetivos planteados fueron alcanzados en su totalidad, obteniéndose la formulación adecuada para la fabricación de tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada por medio de una matriz polimérica.

XI. BIBLIOGRAFÍA.

1. Remington A. Farmacia. 20^a Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2000: Vol.1: 815-816, 996-1018, 1047-1060. Vol. 2 149, 1500
2. Ramírez F. Villafuerte R. Caracterización de polvos para compresión. Rev. Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.1994: vol.25: (2): 19-25.
3. Wells J. Pharmaceutical preformulation the physicochemical properties of drug substances. New York: Editorial Ellis Horwood, 1993:13-17.
4. Lachman L., Lieberman H. The theory and practice of industrial pharmacy. 3^a ed. Philadelphia: Editorial Lea & Febiger, 1986: 66-78, 171-194, 300, 325-331, 446-448.
5. Smith C, Ph D. The process of new drug discovery and development. EUA: Editorial CRC Press, 1992: 59-62.
6. Román F. Innovación y desarrollo farmacéutico. México: Editorial Asociación farmacéutica mexicana A.C., 1990: 113, 114, 118-134, 249, 262-283.
7. Voigt R., Bornschein M. Tratado de Tecnología Farmacéutica. 3^a ed. España: Editorial Acribia Zaragoza, 1982: 139-141, 176-187, 203-211, 217-224, 252-253, 720-730, 733-743.
8. Bentley's. Textbook of pharmaceutics. 8^a ed. Londres: Editorial Bailliere Tindall, 1977: 641-
9. Därr A, Ph R.. Elementos de Tecnología Farmacéutica texto para el Ingeniero farmacéutico. 4^a ed. España: Editorial Acribia Zaragoza, 1981: 292-306, 315-317.
10. Hellman J. Farmacotecnia teórica y práctica. México: Editorial Continental, 1982: vol. 6: 1687-1691, 1707-1757, 2137-2156.
11. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 7^o ed. México: Editorial talleres gráficos de publicaciones e impresiones de calidad, 2000: vol. 1: 115, 269, 856-858.
12. Pharmacopoeia British. 1993: vol. 2: 753-755.
13. Pharmacopoeia European. 3^a ed. 1997: 1297-1298, 1752-1755.
14. The United States Pharmacopoeia (USP) XXIII. 1995: 1949-1951.
15. Durgin J., Hanan Z. Pharmacy practice for technicians. 2^o ed. EUA: Editorial Delmar Publisher, 1999:235-237.
16. Howard C.A., Ph. D. Introduction to pharmaceutical dosage forms. 4^a ed. E.U.A.: Editorial Lea & Febiger, 1985: 167-174.
17. Robinson J.R., Lee H.V. Controlled drug delivery. Fundamentals and aplicaciones. 2^a ed. E.U.A.: Editorial Marcel Dekker, Inc, 1987: vol. 29: 12-33, 179-195, 255, 259-262, 373-416.

18. Ansel H.C., Popovich N.G. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 5^a ed. U.S.A.: Editorial Lea & Febiger, 1990: 183-186.
19. Swarbrick J., Boylan J.C. Encyclopedia of pharmaceutical technology. New York: Editorial Marcel Dekker, 1991 . vol. 3: 281-282 vol. 4: 215-216
20. Banker G.S., Rhodes C.T. Modern pharmaceuticals drug and the pharmaceutical sciences. 2^a ed. New York: Editorial Marcel Dekker, Inc, 1990: vol: 40: 639-657.
21. Lieberman H.A., Lachman L. Pharmaceutical dosage forms (tablets). 2^a ed. New York: Editorial Marcel Dekker, Inc, 1990: vol. 3: 208-213, 242, 243, 261-271, 280-281, 341-343. vol. 2: 298.
22. Brittain H.G. Analytical profiles of drug substances and excipients. San diego: Editorial Academic Press, Inc, 1999: vol. 25: 295-335.
23. Clark W.G., Brater D.C. Goth Farmacología Médica. 13^a ed. España: Editorial Mosby, 1993: 302.
24. Flores J. Farmacología Humana. 2^a ed. España: editorial Ediciones Científicas y Técnicas, 1992: 618-621.
25. Budavari S. The Merck Index An encyclopedia of chemical, drugs, and biologicals. 12^a ed. U.S.A.: Editorial Merck & CO., Inc, 1996
26. Velasco M., Farmacología fundamental. México: Mc Graw-Hill-Interamericana, 2003: 315, 544, 546.
27. Velasco A. Farmacología. 16^a ed. España: editorial Mc Graw-Hill-Interamericana, 1993: 386-392, 708-709, 714
28. Goodman G.A., Rall T.W. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 19^a ed. México: Editorial Mc Graw-Hill, 1996: vol. 1: 725-726.
29. Ledesma I. Propuesta de un método de disolución para una formulación de tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada. Tesis realizada en F.E.S. Zaragoza 2004;1-91.
30. Tulio M. Cabello D. Efecto de factores de formulación que modifican la liberación de un fármaco en microesferas. Rev. Mexicana de Ciencias farmacéuticas 1989;19:(5):8.
31. B. Girolami et al. Treatment of intermittent claudicación with physical training, smoking cessation, pentoxifylline. Archives of Internal Medicine 1999; 159: 337-345.
32. B. Girolami et al. Pentoxifylline in intermittent claudicación. American Journal of Medicine 2000; 109 (7): 523-530.
33. Autton M., Farmacia: ciencia y diseño de formas farmacéuticas. Madrid España: Elsevier, 2004: 365-366.
34. Thompson J. Práctica Contemporánea en Farmacia. 2^a Edición. México: Editorial Mc Graw-Hill- Interamericana, 2006: 285-291.

X. ANEXO.

En la figura No. 12 y 13 se muestran los espectros de absorción UV de pentoxifilina materia prima y del estándar de referencia, (en agua en una concentración de 16 ppm) en los cuales se puede apreciar que la materia prima presenta su máxima absorbancia a 273 nm misma longitud de onda que el de la sustancia de referencia.

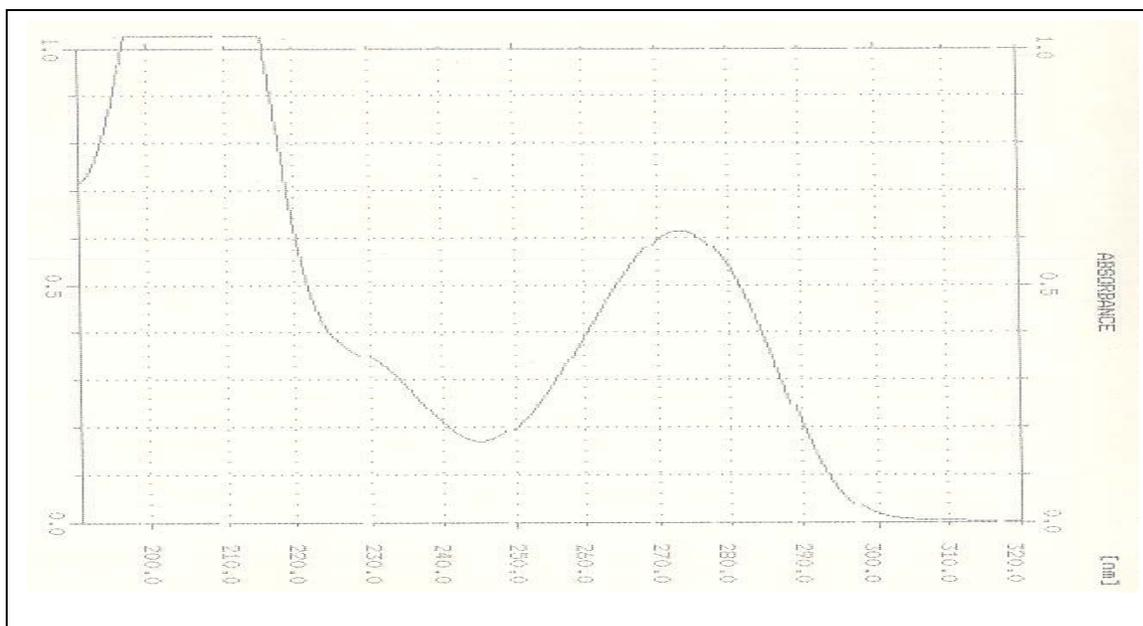


Figura No. 12 Espectro de absorción UV de Pentoxifilina materia prima

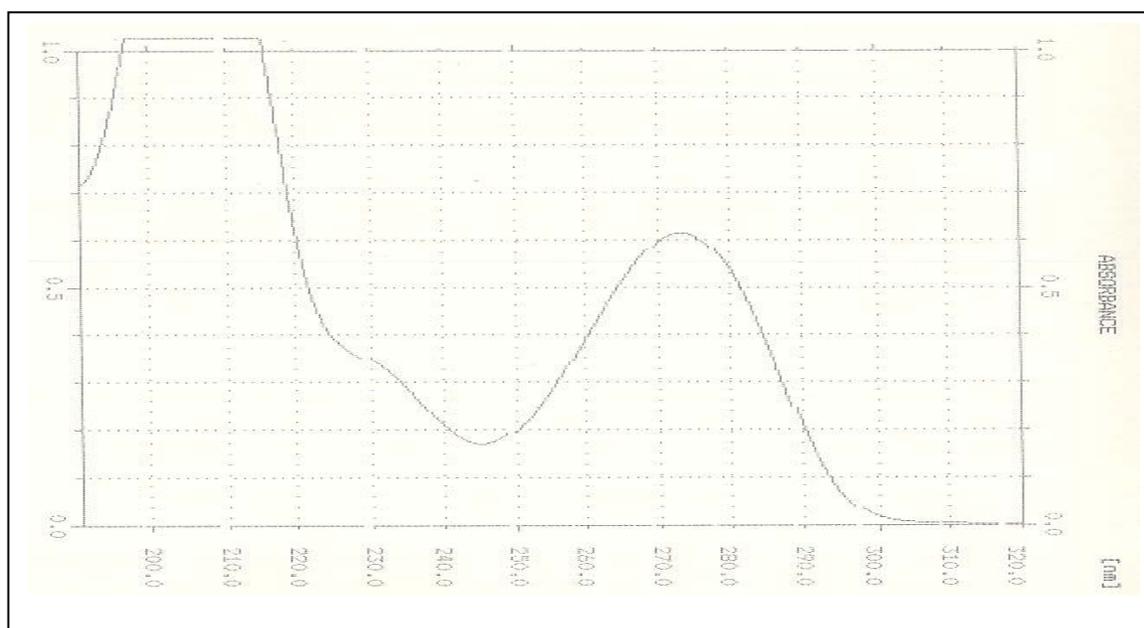


Figura No. 13 Espectro de absorción UV del Estándar de referencia

En la figura No. 14 y 15 se presentan los espectros de absorción en la región infrarrojo de pentoxifilina materia prima y del estándar de referencia, obtenida en pastillas de KBr (2 mg aprox. dispersados en 200 mg de KBr) en los cuales se puede apreciar que la asignación de las bandas características son las mismas en la materia prima y en la sustancia de referencia. (Tabla N° 3)

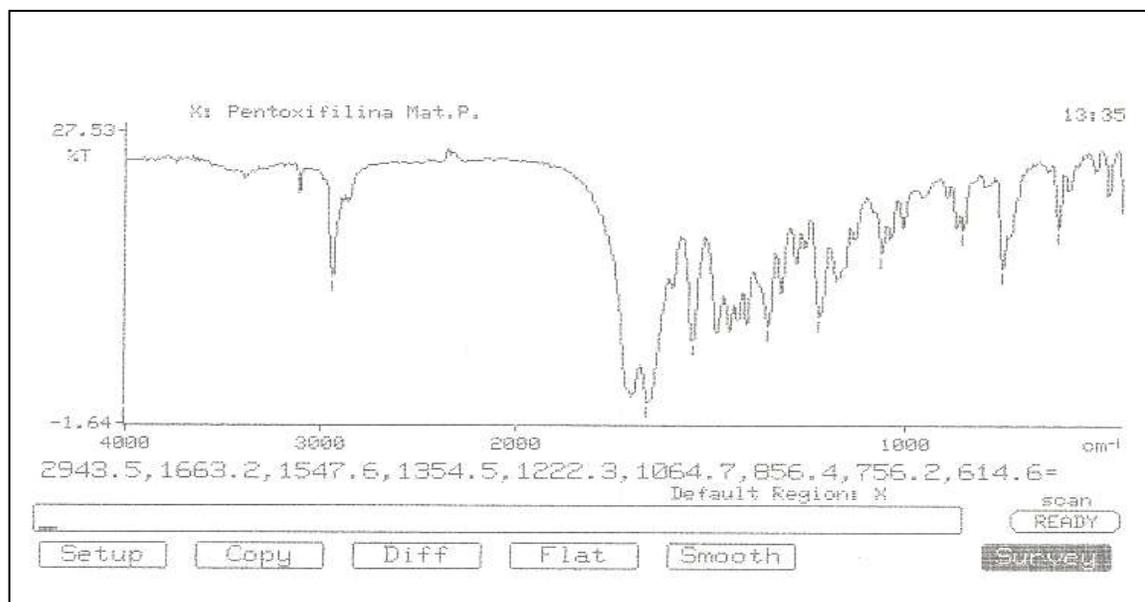


Figura No. 14 Espectro de absorción IR de Pentoxifilina materia prima

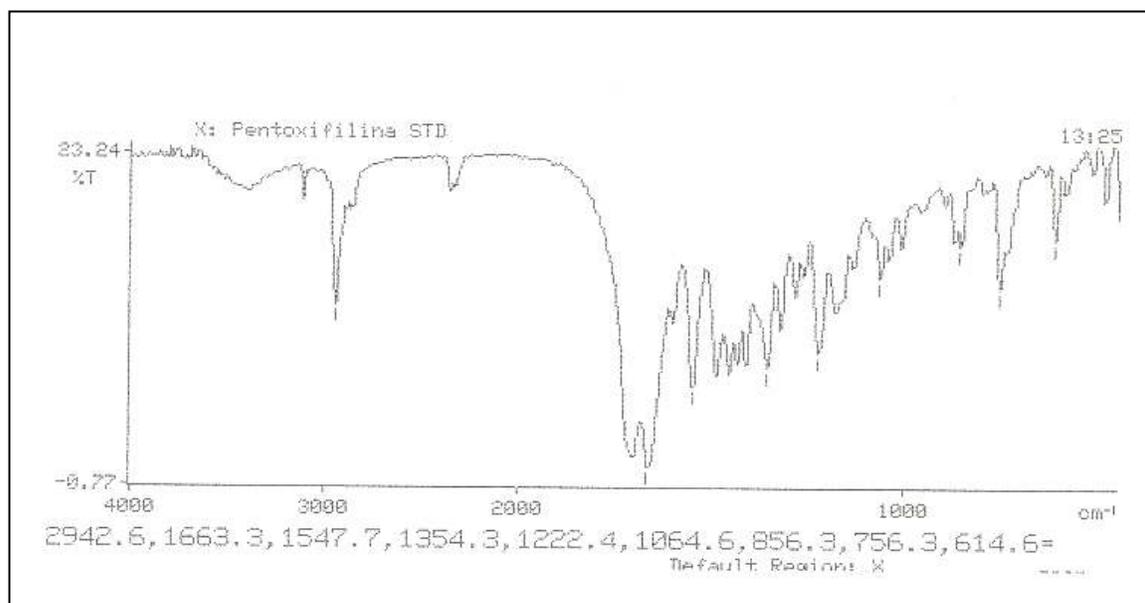


Figura No. 15 Espectro de absorción IR del Estándar de referencia