

113
23



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE DISOLUCION DE PRODUCTOS
NACIONALES DE LIBERACION PROLONGADA
CONTENIENDO TEOFILINA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
LORENA VILCHIS RODRIGUEZ



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

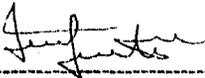
Presidente: M. en C. Inés Fuentes Noriega.
Vocal: Q.F.B. Lorenia Mora Tovar.
Secretario: Q.F.B Norma Trinidad González Monzón.
1^{er} Suplente: M. en C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado.
2^o Suplente: Q.F.B. Maria del Socorro Alpizar Ramos.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Laboratorio de Biofarmacia, Departamento de Farmacia,
Conjunto E. Facultad de Química.

ASESOR DEL TEMA:

M. en. C Inés Fuentes Noriega.



SUSTENTANTE:

Lorena Vilchis Rodríguez.



DEDICATORIA

A Dios.

Porque en cada momento de mi vida he conocido tu grandeza.

A mis Padres.

Por brindarme incondicionalmente su amor, confianza y apoyo, con todo mi cariño dedico este trabajo a ustedes.

Trinidad y Francisco

A mis Hermanos.

Por el cariño que siempre nos ha unido en agradecimiento a su apoyo y confianza.

Lulú, Martha, Joaquin, Rodolfo

A mi Tía y mis primos.

Por su cariño y confianza.

Toña, Anita y Ricardito

A mis Sobrinos

Por su alegría de vivir y la felicidad que han traído a nuestra familia

Lore, Aline, Itzel, Francisco.

A mis Amigos de siempre:

Lupita, Irma, Pili, Meche, Ana Lilia,
Male y Elsa.

A Alejandra, Gaby, Sofi, Alma,
Nely, Mary Paz, Alicia L, Elisa,
Chelita, Rocio, Delia, Maru, Rocio,
Marisol, Pablo y Javier. Por
formar parte de la etapa más
feliz e importante de mi vida.

***A mis Compañeros del laboratorio
de Biofarmacia,*** muy especialmente
a Ana, Luisa, Magda, Katya, Laura y
Lupita.

A mi asesora.

Por su confianza y sus valiosas
aportaciones para el presente
trabajo.

Al Jurado asignado para la
revisión de este trabajo, por su
tiempo y dedicación.

***A los Profesores de la
Facultad.***

***A mi querida Facultad de
Química.***

***A la Universidad Nacional
Autónoma de México.***

INDICE

	Pag.
Lista de figuras.	I
Lista de tablas.	III
I INTRODUCCIÓN.	1
II GENERALIDADES.	3
2.1 Generalidades de liberación prolongada.	3
2.1.1 Aspectos biofarmacéuticos de liberación prolongada.	7
2.1.2 Diseño de medicamentos de liberación prolongada.	10
2.1.2.1 Propiedades fisicoquímicas del fármaco que influyen en el diseño de un medicamento de liberación prolongada.	11
2.1.2.2 Propiedades biológicas del fármaco que influyen en el diseño de un medicamento de liberación prolongada.	14
2.1.2.3 Sistemas utilizados en el diseño de productos de liberación prolongada (administración oral).	18
2.1.3 Estudios de disolución in - vitro en medicamentos orales de liberación prolongada.	24
2.1.4 Estudios de disolución en productos orales de liberación prolongada conteniendo teofilina.	30
2.2 Monografía de teofilina.	35
2.2.1 Propiedades físicas y fisicoquímicas.	35
2.2.1.1 Propiedades espectroscópicas y métodos de análisis.	37
2.2.2 Propiedades farmacológicas.	38
2.2.3 Propiedades farmacocinéticas.	39
2.2.4 Aspectos biofarmacéuticos de teofilina.	41
III PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.	43
3.1 Selección de los medicamentos.	43
3.2 Pruebas de control de calidad.	44
3.2.1 Peso promedio.	45
3.2.2 Friabilidad.	45
3.2.3 Dureza.	45
3.2.4 Identificación.	45
3.2.5 Uniformidad de contenido.	46
3.2.6 Valoración.	47

3.3 Estudio de disolución.	48
3.3.1 Instrumentos y equipos.	48
3.3.2 Reactivos.	48
3.3.3 Preparación de los medios de disolución.	48
3.3.4 Pruebas de validación de algunos parámetros del método analítico para el estudio de disolución.	49
3.3.4.1 Linealidad.	49
3.3.4.2 Repetibilidad.	50
3.3.5 Metodología para el estudio de disolución de teofilina.	51
3.3.6 Toma de muestra.	53
3.3.7 Análisis de las muestras.	53
3.3.8 Cinéticas de disolución.	53
IV RESULTADOS.	54
4.1 Pruebas de control de calidad.	54
4.1.1 Dureza, friabilidad y peso promedio.	54
4.1.2 Identidad.	55
4.1.3 Uniformidad de contenido.	56
4.1.4 Valoración.	56
4.2 Prueba de disolución.	57
4.2.1 Pruebas de validación de algunos parámetros del método analítico para la cuantificación de teofilina en los medios de disolución.	57
4.2.2 Perfiles de disolución.	64
4.2.3 Cinéticas de disolución.	72
V ANALISIS DE RESULTADOS.	75
5.1 Control de calidad.	75
5.2 Pruebas de validación de algunos parámetros del método analítico para el estudio de disolución.	76
5.2.1 Linealidad.	76
5.2.2 Repetibilidad.	76
5.3 Perfiles de disolución.	77
5.4 Cinéticas de disolución.	80
VI CONCLUSIONES.	81
VII BIBLIOGRAFÍA.	82
APENDICE I.	85

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1 Curvas típicas de concentración de fármaco en sangre o tejidos.	7
Figura 2 Modelo farmacocinético para productos de liberación prolongada.	9
Figura 3 Equipo de frascos giratorios.	26
Figura 4 Celda de flujo continuo.	27
Figura 5 Equipo Bio - dis.	28
Figura 6 Espectro de absorción ultravioletade teofilina.	55
Figura 7 Linearidad del sistema para cuantificación de teofilina en fluido gástrico pH = 1.2.	58
Figura 8 Linearidad del sistema para cuantificación de teofilina en fluido intestinal pH = 7.5.	59
Figura 9 Linearidad del sistema para cuantificación de teofilina en amortiguador de fosfatos pH = 3.0.	60
Figura 10 Linearidad del sistema para cuantificación de teofilina en amortiguador de fosfatos pH = 7.4.	61
Figura 11 Linearidad del sistema para cuantificación de teofilina en amortiguador de fosfatos pH = 6.0.	62
Figura 12 Linearidad del sistema para cuantificación de teofilina en amortiguador de fosfatos pH = 4.5.	63
Figura 13 Perfil de disolución in -vitro para teofilina, liberación prolongada, utilizando las condiciones establecidas en la prueba 1.	65

Figura 14	Perfil de disolución in-vitro para teofilina, liberación prolongada, utilizando las condiciones establecidas en la prueba 2.	67
Figura 15	Perfil de disolución in-vitro para teofilina, liberación prolongada, utilizando las condiciones establecidas en la prueba 3.	69
Figura 16	Perfil de disolución in-vitro para teofilina, liberación prolongada, utilizando las condiciones establecidas en la prueba 4.	71

LISTA DE TABLAS

	Pag
Tabla I. Ventajas y limitaciones de los equipos de disolución.	29
Tabla II. Parámetros farmacocinéticos de teofilina en perros.	41
Tabla III. Parámetros farmacocinéticos de teofilina en humanos.	41
Tabla IV. Clasificación de los lotes utilizados en el estudio.	43
Tabla V. Pruebas de control de calidad realizadas a los lotes.	44
Tabla VI. Curva estándar.	50
Tabla VII. Métodos para el estudio de disolución de teofilina indicados en la USP XXIII.	52
Tabla VIII. Resultados de dureza, friabilidad y peso promedio.	54
Tabla IX. Resultados de uniformidad de contenido.	56
Tabla X. Resultados de la valoración.	56
Tabla XI. Resultados de linealidad y repetibilidad para la cuantificación de teofilina en fluido gástrico pH = 1.2.	58
Tabla XII. Resultados de linealidad y repetibilidad para la cuantificación de teofilina en fluido intestinal pH = 7.5.	59
Tabla XIII. Resultados de linealidad y repetibilidad para la cuantificación de teofilina en amortiguador de fosfatos pH = 3.0.	60

Tabla XIV. Resultados de linealidad y repetibilidad para la cuantificación de teofilina en amortiguador de fosfatos pH = 7.4.	61
Tabla XV. Resultados de linealidad y repetibilidad para la cuantificación de teofilina en amortiguador de fosfatos pH = 6.0.	62
Tabla XVI. Resultados de linealidad y repetibilidad para la cuantificación de teofilina en amortiguador de fosfatos pH = 4.5.	63
Tabla XVII. Porcentajes de teofilina disueltos en la Prueba 1.	64
Tabla XVIII. Porcentajes de teofilina disueltos en la Prueba 2.	66
Tabla XIX. Porcentajes de teofilina disueltos en la prueba 3.	68
Tabla XX. Porcentajes de teofilina disueltos en la prueba 4.	70
Tabla XXI. Resultados de los coeficientes de correlación y pendiente para cada uno de los modelos de disolución.	73
Tabla XXII. Parámetros de disolución ajustando los datos a las cinéticas encontradas.	74

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la industria farmacéutica ha alcanzado impresionantes adelantos, siendo uno de los más importantes el diseño de medicamentos de liberación prolongada

Entre los fármacos que más se han estudiado para su adaptación a este tipo de sistemas, es la teofilina, un broncodilatador usado ampliamente en el tratamiento de una enfermedad de tipo crónico como es el asma, sin embargo, presenta la desventaja de tener un estrecho índice terapéutico, si se considera que en estos medicamentos se introduce una concentración elevada del fármaco en comparación con las formas convencionales. Por lo tanto es necesario contar con una prueba de disolución capaz de comprobar que están adecuadamente elaborados y controlados, para liberar el componente activo en el intervalo de seguridad y eficacia terapéutica para el cual fue diseñado, ya que una falla en el sistema de entrega, daría como resultado la liberación total del fármaco y por consiguiente la producción de un efecto tóxico.

En los productos de liberación prolongada conteniendo teofilina, la elección de la prueba de disolución se complica enormemente debido a la gran variedad de dispositivos y mecanismos existentes para lograr una liberación lenta del fármaco, por tal motivo se ha desarrollado una amplia variedad de métodos y equipos de disolución, los cuales se aplican indistintamente.

En el Forum de la USP (United States Pharmacopoeia) del año de 1982, se inicia la reglamentación para la prueba de disolución en este tipo de medicamentos, pero es hasta el año de 1994 cuando se reportan 7 pruebas específicas para la disolución de teofilina, 5 para productos que prolongan la liberación durante 12 hrs y 2 para productos de 24 hrs.

Considerando que en nuestro país la prueba de biodisponibilidad, aún no es una norma para el registro de medicamentos, es necesario comprobar que las pruebas oficiales reportadas en la USP XXIII, son capaces de evaluar la liberación de teofilina en los diversos productos que se distribuyen en el mercado nacional

Considerando lo anterior, este trabajo tiene como finalidad:

1. Realizar una investigación bibliográfica de las formas farmacéuticas de liberación prolongada, en lo que respecta a funcionalidad, aspectos biofarmacéuticos y diseño.
2. Determinar en base a estudios in vitro, los perfiles de liberación para teofilina, siguiendo el procedimiento oficial indicado en la USP XXIII para los productos nacionales.
3. Determinar las cinéticas de disolución de los productos usando las ecuaciones cinéticas (orden cero, primer orden, raíz cuadrada y raíz cúbica) y calcular los parámetros: constante de disolución (K_{dis}), tiempo de vida media ($t_{1/2}$) y tiempo medio de disolución (TMD).
4. En base a los resultados, determinar el método óptimo para la prueba de liberación in vitro de teofilina, en los productos nacionales de liberación prolongada.

II. GENERALIDADES

2.1 GENERALIDADES DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

En años recientes, se ha puesto considerable atención en el desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos; ésto es evidente si observamos el incremento en el número de publicaciones científicas que sobre este tema se han escrito en la presente década.

El concepto de liberación modificada se empezó a manejar desde los años cuarenta, con la administración parenteral de formas "depot" (fármacos insolubles depositados en músculo donde se absorbían lentamente con el objeto de prolongar su acción), pero es hasta el año de 1952 cuando la idea se convierte en realidad al introducir la compañía farmacéutica Smith Kline & French en el mercado americano el sistema "spasule", como un método de prolongar la acción de sulfato de dextro-anfetamina; en este sistema, los gránulos en cuyo centro se encuentra el principio activo son recubiertos con capas de cera de abeja o monoestearato de glicerilo, cada gránulo tiene un grosor distinto, lo que permite que el fármaco sea liberado en menor o mayor velocidad. A partir de entonces, la misma compañía ha lanzado 17 productos con diferentes ingredientes activos bajo dicho sistema. Es en el año de 1961 cuando el producto "Contac" dió a conocer popularmente el concepto y abre todo un camino para la comercialización de este tipo de productos.

En los últimos años han aparecido cambios en los métodos de liberar los fármacos; las tradicionales cápsulas o unguentos han sido poco a poco reemplazados por microgránulos con resinas de intercambio iónico, por tabletas con bombas osmóticas o por parches transdérmicos. El objetivo más ambicioso de la investigación actual es la incorporación de la ingeniería biomédica a este tipo de sistemas, para conseguir la llegada del fármaco al sitio de acción, permaneciendo libre de sustancia activa el resto del organismo.

Es tan amplio el campo de innovación, que se estima que dentro de los próximos 20 años, el 40% de todos los productos comercializados en los Estados Unidos estarán disponibles en formas farmacéuticas novedosas. ^(19,35)

El impacto de este tipo de sistemas se debe principalmente a las ventajas que presentan en comparación con los medicamentos convencionales. En resumen las ventajas que se obtienen con estos sistemas son:

1. Reducción en el número y frecuencia de la dosis administrada.
2. Eliminación de los cambios y fluctuaciones en la concentración del fármaco en sangre, que son inevitables con la administración de dosis divididas.
3. Reducción en la cantidad de fármaco que es necesario administrar para sostener niveles terapéuticos prolongados, sin alcanzar el umbral de niveles tóxicos y evitando la acumulación de fármaco en terapias de uso crónico.
4. Disminución de los efectos colaterales, provocados por la liberación rápida de una fuerte dosis.
5. Disminución de la posibilidad de que el paciente interrumpa su tratamiento por olvido y eliminación del inconveniente de administraciones nocturnas.
6. Cuando se trata de principios activos que se absorben por medio de un proceso saturable, éstos se absorben más eficazmente, en un sistema de liberación prolongada.
7. La posibilidad de repatentar fármacos que han tenido un gran éxito a través de la innovación de medicamentos, en los cuáles se controle la liberación del fármaco. ^(2,19,25,35)

Si bien es cierto que este tipo de preparados brindan un amplio número de ventajas, también es conveniente considerar las desventajas que presentan, de tal manera que podamos desarrollar un criterio general sobre su eficacia real. Así tenemos que entre las desventajas que presentan estos medicamentos se encuentran:

1. Falta de precisión en la dosis.
2. Posible sobredosificación si los productos son mal diseñados o si los ingredientes activos son liberados en intervalos de tiempo muy cortos.
3. El tamaño de las formas farmacéuticas es mayor que el de un medicamento de liberación convencional.
4. La tecnología que se involucra en la producción de este tipo de formulaciones es cara. ^(2,19,25,35)

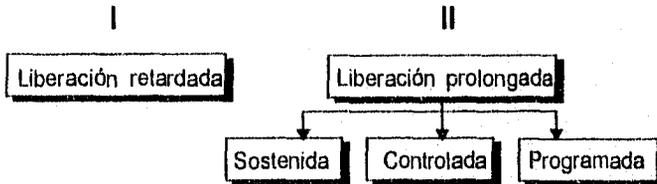
Se ha originado gran confusión respecto a los términos utilizados en los sistemas de liberación de fármacos, debido a que reciben una variedad muy amplia de denominaciones, entre las más comunes se encuentran: liberación sostenida, liberación controlada, liberación modificada, liberación retardada; estos términos, suelen emplearse como sinónimos, sin embargo esto es incorrecto. Algunos términos se refieren a la liberación del fármaco o a su acción, otros sugieren la velocidad de liberación, algunos más reflejan la frecuencia de administración y otros ninguna de estas propiedades.

Los organismos oficiales que regulan esta terminología son la FDA (Food Drug Administration) y la USP, los cuales desarrollaron por separado su propio léxico.

La USP se refiere a liberación modificada y abarca principalmente dos términos (liberación extendida y liberación modificada). La FDA se refiere a formas de liberación controlada e incluye los términos de: liberación retardada y liberación prolongada.

Tanto la USP como la FDA aceptan el término de liberación retardada para los productos con capa entérica.^(7,34)

Los anteriores términos pueden agruparse en dos categorías.



> LIBERACION RETARDADA:

Este tipo de medicamentos retrasan el momento y sitio de liberación total del fármaco, quedan incluidas dentro de este sistema, las cápsulas blandas o rígidas, y por supuesto las tabletas recubiertas con capa entérica.⁽³⁵⁾

> LIBERACIÓN PROLONGADA:

Este tipo de medicamentos tienen como objetivo prolongar la acción del medicamento; para poder considerar oficialmente una forma farmacéutica como de liberación prolongada, es necesario que por lo menos reduzca a la mitad la frecuencia de administración del medicamento, en comparación con una forma convencional.⁽³⁵⁾

Dentro de los métodos para conseguir una liberación prolongada se pueden distinguir 3 subgrupos principales, los cuales se describen a continuación:

► **LIBERACIÓN SOSTENIDA:**

Este tipo de medicamentos están diseñados para liberar con rapidez una fracción predeterminada del fármaco, para obtener la respuesta terapéutica normal, y a partir de este momento, continuar con la liberación para mantener la acción por un período de tiempo prolongado. ⁽³⁵⁾

► **LIBERACIÓN CONTROLADA:**

Se incluyen en esta clasificación, aquellos medicamentos que no liberan inicialmente una dosis elevada del fármaco, sino que desde el inicio, lo liberan en una forma más lenta, con una mayor predicción y reproducibilidad de la cinética de liberación en un período específico, de tal manera que se obtengan niveles más uniformes en sangre. ⁽³⁵⁾

► **LIBERACIÓN PROGRAMADA:**

Mientras que los productos de liberación sostenida o controlada, están diseñados con mecanismos que responden a estímulos del medio ambiente al que se exponen tales como pH o motilidad gastrointestinal; la velocidad de liberación del fármaco en una forma programada esté determinada por el mismo sistema, independientemente del medio que lo rodea. ⁽³⁵⁾

2.1.1. ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Un paso significativo en la optimización de un proceso terapéutico, es la utilización de sistemas de liberación prolongada, en los cuales el objetivo es mantener los niveles sanguíneos constantes durante un período de tiempo prolongado, en comparación con las formas convencionales, como se muestra en la **figura 1.** ⁽¹⁹⁾

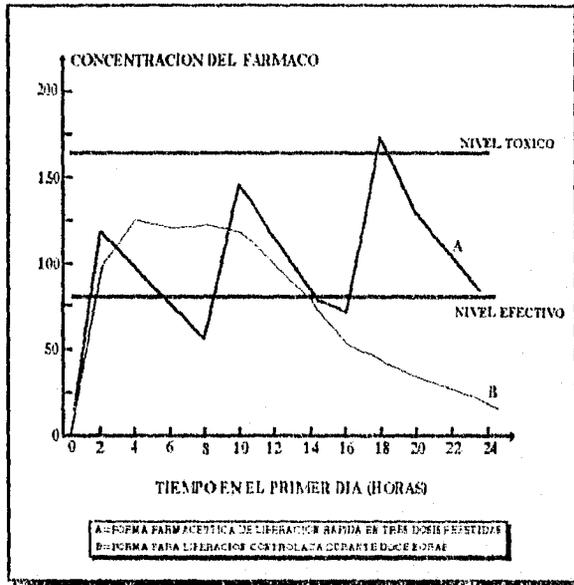


Figura 1 Curvas típicas de concentración de fármaco en sangre.

El diseño de formas farmacéuticas orales de liberación prolongada se basa en una serie de teorías o modelos cuyas consideraciones se pueden resumir en el modelo fármacocinético que se muestra en la figura 2.

En este modelo, la dosis inicial se absorbe con rapidez, mientras que el elemento de liberación prolongada sirve como un paso limitante que permite liberar el fármaco a una velocidad igual a la de su inactivación o eliminación en sangre y tejidos, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Vel. entrada del fármaco} = \text{Vel. salida del fármaco}$$

Como la mayoría de los fármacos se liberan con una cinética de primer orden, entonces:

$$\text{Vel salida} = (d) (K_e)$$

En donde: d = dosis terapéutica normal o dosis de mantenimiento; K_e = constante de velocidad de eliminación de primer orden, la cual está relacionada con la vida media biológica del fármaco ($t_{1/2}$) o con su permanencia en el organismo, mediante la expresión:

$$K_e = 0.693 / t_{1/2}$$

De tal manera que:

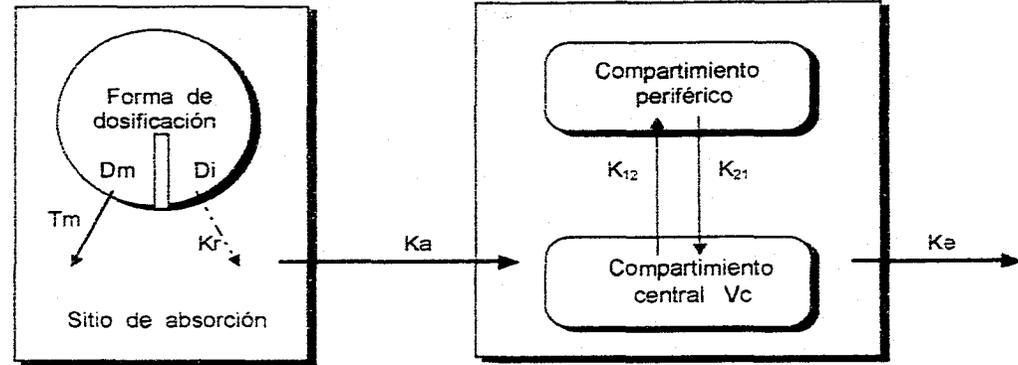
$$\text{Vel. de entrada del fármaco} = \text{Vel. de salida del fármaco} = (d) (0.693) / t_{1/2}$$

Si se desea formular un medicamento que se administre cada T horas (intervalo de dosis), entonces:

$$\text{Cantidad de fármaco requerida en el componente de liberación prolongada} = \frac{(d) (0.693) (T)}{t_{1/2}}$$

Este modelo biofarmacéutico se basa en el sistema LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación). Dicho sistema indica los pasos que van teniendo lugar desde la administración del fármaco hasta su llegada al sitio de acción.

Hasta hace poco tiempo, la única manera de conseguir niveles de fármaco constantes en sangre era por medio de una infusión intravenosa controlada, hoy en día existen una variedad de formas farmacéuticas de liberación prolongada que permiten la administración oral, ocular, rectal o intramuscular, liberando al fármaco con una cinética aparente o real de orden cero. ^(31,19,35)



Donde: D_m = Dosis de mantenimiento.
 D_i = Dosis inicial.
 T_m = Tiempo donde sucede la dosis de mantenimiento.
 K_r = Constante de velocidad de liberación de la dosis de mantenimiento.
 K_a = Constante de velocidad de absorción.
 K_{12} y K_{21} = Constante de velocidad de transferencia en sangre.
 V_c = Volumen del compartimiento central.
 K_e = Constante de eliminación.

Figura 2 Modelo farmacocinético para productos de liberación prolongada.

2.1.2. DISEÑO DE MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Para lograr una liberación prolongada se pueden utilizar diversos métodos, en algunos casos es posible prolongar la concentración sanguínea eficaz, disminuyendo la velocidad de absorción o la velocidad de eliminación del activo, lo cual se puede conseguir por medio de artificios farmacológicos o introduciendo modificaciones en la molécula; sin embargo, el método más sencillo y más comunmente utilizado es disminuir la velocidad de absorción del fármaco, lo cual se logra:

- A) Disminuyendo la velocidad de disolución del activo por modificación de la estructura cristalina, tamaño de partícula o estado físico.
- B) Disminuyendo la velocidad de liberación del activo fuera de su forma farmacéutica, siendo ésta la más adecuada y la menos restrictiva para la mayoría de los fármacos.

Debido a las ventajas que se presentan, es óptimo que todos los fármacos se administren dentro de un sistema de liberación prolongada, sin embargo, existen ciertas limitaciones entre las que se encuentran las propiedades fisicoquímicas y biológicas de cada fármaco. ⁽²⁾

Para estudiar la influencia que tienen las propiedades del fármaco sobre el diseño de estos productos, es necesario enfocar la atención en dos puntos muy importantes.

- 1) Comportamiento del fármaco en el sistema de entrega.
- 2) Comportamiento del fármaco en el cuerpo.

El primero de estos puntos, se refiere a la manera en que las propiedades del fármaco pueden influir en las características de liberación en el sistema de entrega considerado. La magnitud de la influencia de éste fenómeno está en función tanto de la estructura como de las propiedades del fármaco, así como por el tipo de sistema de entrega en el cual está alojado.

El segundo punto se refiere al comportamiento del fármaco en el cuerpo, ésto es algo extremadamente complejo, pues involucra la ruta que sigue el fármaco durante su tránsito hacia el punto deseable de la acción. Las características de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco, son funciones derivadas también de sus propiedades fisicoquímicas. ⁽³⁴⁾

2.1.2.1. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DEL FÁRMACO QUE INFLUYEN EN EL DISEÑO DE UN MEDICAMENTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Las propiedades del fármaco que limitan el diseño de una forma farmacéutica de liberación prolongada y que al mismo tiempo restringen la ruta de administración e incluso modifican el proceso de elaboración son:

► SOLUBILIDAD.

Para el desarrollo de formas farmacéuticas de acción prolongada los fármacos ligeramente solubles en agua son los más adecuados, la baja solubilidad no impide que un fármaco sea formulado en este tipo de sistemas; pero restringe notablemente el mecanismo de sostenimiento a utilizar.

El tiempo de disolución se relaciona con la solubilidad acuosa, de acuerdo con la ecuación desarrollada por Noyes-Whitney:

$$dc / dt = K_d A C_s$$

En donde: dc/dt = vel. de disolución; K_d = constante de disociación; A = superficie total de las partículas del fármaco; C_s = concentración de saturación acuosa del fármaco.

La solubilidad depende de varios factores, siendo el más importante el pH, particularmente en el rango del pH fisiológico puesto que si éste varía, se altera la liberación a través del tracto gastrointestinal y en consecuencia la velocidad de disolución del fármaco. Para un fármaco candidato a liberación prolongada, el límite de solubilidad deberá de ser de 1mg/ml e independiente del pH externo. ^(19,31,34)

► COEFICIENTE DE PARTICIÓN.

Cuando se administra un fármaco, éste debe de cruzar una gran variedad de membranas para poder llegar al punto deseado, la mayor determinante en su habilidad para vencer estas barreras es su coeficiente de partición, el cual se expresa mediante la siguiente ecuación:

$$K = C_1 / C_2$$

En donde: K = coeficiente de partición lípido /agua; C₁ = conc. del fármaco en la fase lipóide; C₂ = conc. del fármaco en la fase acuosa.

El coeficiente de partición influye no sólo en la entrada del fármaco a través de la membrana biológica, sino también, en la difusión del fármaco a través de la matriz o membrana dentro de la cual está contenido.

Fármacos con coeficientes de partición muy extremos no son buenos candidatos para ser formulados en estos sistemas, por lo cual es necesario que el coeficiente de partición sea balanceado.^(19,31)

> pKa Y GRADO DE IONIZACIÓN.

La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles, capaces de ionizarse a determinadas condiciones de pH, las membranas orgánicas son más permeables a la forma no ionizada por lo tanto, el paso a través de éstas, está determinado por el pH del medio y del valor del pKa de cada fármaco en particular.

La constante de ionización de un ácido se define con la siguiente ecuación:

$$K_a = \frac{(A^-) * (H^+)}{(HA)}$$

En donde: K_a = constante de ionización de un ácido, (A⁻) = concentración molar del anión; (H⁺) = concentración molar del ión hidrónico; (HA) = concentración molar del ácido no disociado.

Teóricamente, la liberación de un fármaco ionizable de un producto de liberación prolongada debe de ser programado considerando las variantes de pH en los diferentes segmentos del tracto gastrointestinal, de tal modo que la cantidad de fármaco no ionizado sea mayor, obteniéndose así una concentración plasmática constante durante un periodo de tiempo determinado.^(2,19)

> TAMAÑO MOLECULAR.

La habilidad del fármaco para difundir a través de membranas, está dada por la difusibilidad, la cual está relacionada con el tamaño molecular,

siendo éste un factor muy importante a considerar en el diseño de formas farmacéuticas de liberación prolongada.

La difusibilidad se determina mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Log } D = -S_v \log V + K_v$$

En donde: D = difusibilidad; V = volumen molecular, S_v y K_v son constantes en un medio particular.

Cabe indicar que los fármacos de alto peso molecular y/o fármacos poliméricos presentan una cinética de liberación muy lenta en los medicamentos que utilizan como mecanismo liberador la difusión a través de matrices poliméricas; por lo cual, fármacos con pesos moleculares entre 500 y 700 son considerados los más adecuados para ser introducidos en este tipo de sistemas. ^(25,32,34)

► ESTABILIDAD DEL ACTIVO.

La cantidad degradada de un fármaco debida a hidrólisis o metabolismo en el estómago e intestino, es proporcional al tiempo de permanencia en dichos órganos. Si el fármaco está en una forma farmacéutica de liberación prolongada, solamente una pequeña porción de ésta, se encontrará en solución para una eventual degradación, por lo cual se determina que utilizando este tipo de medicamentos, es posible mejorar significativamente la biodisponibilidad del fármaco.

La estabilidad de los fármacos en el medio al que son expuestos es un factor que se debe de considerar en el diseño de formulaciones, fármacos que son inestables en el estómago, pueden ser colocados en un tipo de matriz o ser recubiertos de tal manera que no se libere en estómago y que se retrase su liberación hasta el intestino; sin embargo si un fármaco es inestable a los pHs que presenta el tracto gastrointestinal es un mal candidato para ser formulado por vía oral y es necesario elegir otra ruta de administración. ^(25,32,34)

2.1.2.2. PROPIEDADES BIOLÓGICAS DEL FÁRMACO QUE INFLUYEN EN EL DISEÑO DE UN MEDICAMENTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Las propiedades farmacocinéticas y biológicas del fármaco que es necesario considerar al diseñar y elaborar un producto de liberación prolongada son las siguientes:

> ABSORCIÓN.

Generalmente se considera que en este tipo de productos, el paso limitante en la biodisponibilidad, es la liberación del fármaco de la forma farmacéutica y no el proceso de absorción.

El tracto gastrointestinal presenta una superficie de absorción variable, lo cual influye no sólo en la cantidad de fármaco absorbido, sino también en la velocidad de absorción del mismo; por otra parte, si el fármaco es absorbido en sitios específicos del tracto gastrointestinal, el diseño del producto de liberación prolongada resultará difícil más no prohibitivo.

Para el diseño de este tipo de medicamentos, se requieren fármacos cuya constante de absorción se encuentre en el límite inferior de 0.25 hrs^{-1} , siendo deseable que la constante de liberación del fármaco del sistema de entrega sea menor que la constante de absorción, dando como resultado una biodisponibilidad adecuada. ^(34,25)

> DISTRIBUCIÓN.

A la magnitud de la distribución del fármaco en el organismo se le conoce como volumen de distribución aparente y se determina mediante la siguiente ecuación:

$$Vd^{ss} = [(K_{12} + K_{21}) / K_{21}] Vp$$

En donde: Vd^{ss} = volumen aparente de distribución en el estado estacionario; Vp = volumen en el compartimiento central; K_{12} = constante de distribución del fármaco del compartimiento central al periférico y K_{21} = constante de distribución del compartimiento periférico al central.

Fármacos con elevados volúmenes de distribución que al variar influyen en la velocidad de eliminación del fármaco, no es adecuado formularlos en este tipo de sistemas. ^(25,34)

► UNIÓN A PROTEÍNAS.

Es bien sabido que muchos fármacos se unen a proteínas plasmáticas, teniendo ésto una consecuencia sobre la duración del efecto terapéutico; es de esperarse que los compuestos iónicos tengan un mayor potencial para unirse a proteínas que los compuestos sin carga, ya que la presencia de una cadena hidrofóbica en la molécula del fármaco, favorece la formación del complejo proteína-fármaco.

Puesto que dichas proteínas son recirculantes y no eliminadas, la unión fármaco-proteína puede servir como un depósito para el fármaco, pudiendo producirse así un mecanismo de liberación.⁽³⁴⁾

► METABOLISMO.

El metabolismo puede inactivar un fármaco o bien convertir un fármaco inactivo en un metabolito activo; la alteración metabólica de un fármaco puede ocurrir en diferentes tejidos, algunos de los cuales son más ricos en enzimas que otros.

Si el fármaco en administración única es capaz de inducir o inhibir los procesos enzimáticos, es un pobre candidato para ser introducido en este tipo de sistemas, por la dificultad para mantener uniformes los niveles sanguíneos, además si presenta un nivel sanguíneo variable debido a su metabolismo intestinal o efecto del primer paso, también se dificultará el diseño del medicamento ya que la mayoría de estos procesos pueden ser saturables.^(25,32,34)

► DURACIÓN DE LA ACCIÓN.

La vida media biológica y por lo tanto la duración de la actividad de un fármaco es uno de los parámetros más importantes a considerar. La vida media de un fármaco se relaciona con su volumen aparente de distribución y su depuración sistémica mediante la siguiente ecuación:

$$t_{1/2} = 0.693 \text{ Vd} / \text{Cl}_s$$

En donde: Vd = volumen de distribución aparente, Cl_s = depuración sistémica,

Los fármacos que presentan una vida media corta requieren de una dosificación frecuente para minimizar las fluctuaciones en los niveles sanguíneos que se presentan en regímenes con formas farmacéuticas.

orales convencionales, en estos casos son muy deseables los medicamentos de liberación prolongada; hasta ahora el mínimo de vida media biológica necesaria para que un fármaco sea formulado en este tipo de sistemas es aproximadamente de 4hrs.

Ahora bien, hay pocas razones para diseñar formulaciones de liberación prolongada para fármacos de larga vida media biológica; se ha indicado que no existe diferencia apreciable en efectividad cuando un fármaco es administrado en una alta dosis por un día o en varias dosis menores durante el día. ^(25,34)

► MARGEN DE SEGURIDAD.

En algunos casos, un sistema de liberación prolongada puede reducir al mínimo los efectos colaterales controlando su concentración plasmática; la medida más usual para determinar el margen de seguridad de un fármaco es su índice terapéutico, el cual se define como:

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

En donde: DT_{50} = dosis tóxica media; DE_{50} = dosis efectiva media.

En general, cuanto más amplio sea el IT más inócuo es el fármaco. En un medicamento de liberación prolongada es necesario que el patrón de liberación del fármaco sea preciso, de modo que la concentración en plasma alcanzada se encuentre dentro del intervalo terapéuticamente seguro y efectivo; sin embargo, un patrón de liberación preciso no es por sí sólo suficiente para asegurar que se alcance dicha concentración.

De cualquier modo, es concebible que un índice terapéutico desfavorable pueda ser superado por la manipulación adecuada del mecanismo de liberación. ^(25,32,34)

► EFECTOS COLATERALES DEL FÁRMACO.

En algunos fármacos la incidencia de efectos secundarios está en función de su concentración plasmática, teóricamente la incidencia de efectos secundarios puede ser disminuida controlando la concentración plasmática y por lo tanto este tipo de productos ofrecen una solución a dicho problema.

La técnica de liberación prolongada ha sido más ampliamente usada para disminuir la incidencia de efectos colaterales gastrointestinales, que para

los efectos secundarios sistemáticos; donde parecen producir resultados menos satisfactorios. ⁽³⁴⁾

► TAMAÑO DE DOSIS.

Un problema frecuente en el desarrollo de formas farmacéuticas de acción prolongada es la dosis que debe de ser administrada; la cantidad de fármaco total requerida está determinada por la siguiente ecuación:

$$Dt = Di + Dm$$

En donde: Dt = dosis total; Di = dosis inicial; Dm = dosis de mantenimiento.

Se ha establecido que los fármacos cuya dosis oral individual simple es de 500mg, son los que presentan la mayor dificultad para ser introducidos en este tipo de medicamentos, ya que la adición de la dosis de mantenimiento requiere en la mayoría de los casos una elevada cantidad de fármaco.

Otros factores que influyen en el tamaño de la dosis, pueden ser la actividad intrínseca del fármaco y la vida biológica del mismo, éstos se encuentran relacionados con el proceso de eliminación que es de suma importancia, ya que conociéndolo, es factible evitar acumulaciones que puedan dar origen a concentraciones tóxicas, sobre todo cuando se trata de dosis muy grandes. ^(31,34)

2.1.2.3. SISTEMAS UTILIZADOS EN EL DISEÑO DE PRODUCTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA (ADMINISTRACIÓN ORAL),

La quimioterapia es requerida por un gran número de personas, en ella la vía de administración oral es la ruta primaria de elección, debido a la gran aceptación que ha tenido entre los pacientes, por lo que ha surgido la necesidad de desarrollar sistemas de liberación para medicamentos que se administran por esta vía.

En la actualidad existen 3 mecanismos para lograr este objetivo: ⁽⁹⁾

1. Desarrollar sistemas de liberación.
2. Regular el tiempo de tránsito en el tracto gastrointestinal.
3. Minimizar la eliminación hepática por efecto de primer paso.

1.-DESARROLLAR SISTEMAS DE LIBERACIÓN.

► Presión osmótica.

La aplicación de los principios de la presión osmótica en el diseño de medicamentos de liberación prolongada constituye uno de los últimos adelantos en el desarrollo farmacéutico.

Este sistema es fabricado por encapsulamiento de un fármaco osmóticamente activo dentro de una membrana semipermeable hecha con un polímero biocompatible como lo es el acetato de celulosa; la liberación del fármaco está determinada por un orificio de liberación, el cual tiene un diámetro controlado.

El agua del tracto gastrointestinal penetra en el sistema a través de la membrana semipermeable, lo cual provoca que el fármaco activo osmóticamente se disuelva creando un gradiente de presión osmótica en el interior del dispositivo, así el fármaco disuelto es continuamente bombeado hacia afuera por el orificio, prolongando de esta manera el tiempo de liberación. La liberación está determinada por la permeabilidad, el espesor de la membrana y la solubilidad del fármaco. ^(47,9)

► Presión hidrodinámica.

En adición a la presión osmótica, la presión hidrodinámica es una energía que se puede utilizar para controlar la liberación de un agente terapéutico.

Un sistema de presión hidrodinámica puede ser fabricado encerrando en una cámara rígida un compartimento colapsable el cual contiene en su interior al fármaco.

El espacio entre el compartimiento donde se encuentra el fármaco y la cámara externa, contiene una lámina inflable hecha de un polímero hidrófilico como polihidroxialquil metacrilato, que al absorber el fluido gástrico a través de una abertura que se encuentra en la superficie de la cámara, provoca que la lámina se expanda generando una presión hidrodinámica en el sistema y reduciendo el volumen dentro del compartimiento, forzando de esta manera la salida del fármaco a través del orificio de liberación.⁽⁹⁾

► Penetración a través de membranas poliméricas.

En este sistema, la membrana polimérica controla la liberación del fármaco a través de microporos, los cuales se producen durante el curso del fármaco en el tracto gastrointestinal.

Este tipo de membranas son preparadas comprimiendo los cristales o partículas del fármaco en combinación con un excipiente apropiado, formando una tableta, la cual es recubierta con una capa de polímero no erosionable en el tracto gastrointestinal, como el cloruro de vinilo y el vinil acetato.

El polímero de recubrimiento contiene pequeñas cantidades de agentes inorgánicos solubles en agua, que al estar en contacto con el fluido intestinal, se disuelve formando poros, por los cuales se libera el fármaco y en donde la porosidad del polímero puede ser variada controlando el nivel de agente inorgánico.

Existen otros tipos de matrices poliméricas, las cuales están hechas a base de ceras, triglicéridos y grasas de alto peso molecular, en donde la liberación del fármaco depende en gran medida del pH y de las enzimas del fluido gastrointestinal, las cuales hidrolizan los ácidos esteáricos que forman el recubrimiento.^(9,35,47)

► Difusión en matrices hidrofílicas

Este tipo de sistemas de liberación gastrointestinal es fabricado con un gel polimérico, el cual al absorber agua se hincha difundiendo de esta manera el fármaco hacia el exterior de la matriz.

Los geles que se utilizan son ésteres de celulosa, carboxipolimetilo, alcohol polivinílico, metacrilatos y alginatos no digeribles.

Este tipo de geles se preparan mezclando el ingrediente activo con una goma hidrofílica no digerible y comprimiendo esta mezcla dentro de una tableta. El pre-requisito más importante para introducir un fármaco en este sistema, es que presente elevada solubilidad en agua. ^(9,35,47)

► Liberación independiente del pH.

Este tipo de sistemas es usado para liberar fármacos ácidos o básicos a una velocidad independiente de las variaciones del pH gastrointestinal.

El sistema se prepara mezclando primero el fármaco con uno o más agentes amortiguadores (sales de ácido fosfórico, ácido ftálico, ácido cítrico, ácido tartárico, aminoácidos) y con excipientes farmacéuticos apropiados para formar pequeños gránulos, los cuales son recubiertos con una capa de polímero permeable al fluido gastrointestinal.

Al penetrar el fluido gástrico dentro del sistema, se ajusta el pH con el agente regulador, para que éste se mantenga constante y el fármaco se libere independientemente de los pHs a los que esté expuesto. ^(9,47)

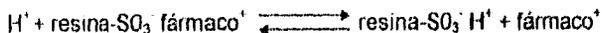
► Intercambio de iones.

Este tipo de sistema se propone para fármacos ionizables en fluido gástrico. Se prepara absorbiendo un fármaco ionizado dentro de una resina de intercambio iónico tal como codeína base, la cual posteriormente se filtra en un medio alcohólico.

Además, se ha mejorado este sistema de liberación por el desarrollo del sistema percinética, el cual usa dos tecnologías, intercambio de iones y difusión de membrana; en éste, el complejo resina-fármaco es tratado con un agente impregnante (polietilenglicol 400), el cual imparte estabilidad y plasticidad al sistema, con lo que se retrasa la velocidad de liberación.

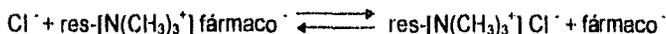
La fuerza iónica del fluido gastrointestinal mantiene niveles estables, permitiendo una cinética de liberación constante.

Los fármacos catiónicos forman un complejo con una resina intercambiadora de iones aniónica, la cual tiene un grupo SO_3^- . En el tracto gastrointestinal, el ión hidronio penetra en el sistema y activa la liberación de fármacos catiónicos.



Los fármacos aniónicos forman un complejo con una resina intercambiadora de resinas catiónica la cual tiene un grupo $[\text{N}(\text{CH}_3)_3]^+$.

En el tracto gastrointestinal, el ión cloruro Cl^- penetra en el sistema y activa la liberación del fármaco aniónico del complejo.



En este sistema la velocidad de difusión está controlada por el área de difusión, la cantidad de enlaces entre la resina y el fármaco, así como por la rigidez de la resina. La ventaja del sistema es que la liberación del fármaco es independiente del pH y actividad enzimática en el intestino. ^(9,47)

2. REGULAR EL TIEMPO DE TRÁNSITO EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL.

> Sistemas flotantes.

La vía de administración oral presenta ciertas desventajas con respecto a otras rutas; por ejemplo, el tiempo total de tránsito de una sustancia no digerible varía en general de 8-62 hrs; sin embargo, el 50% de los humanos eliminará la sustancia en menos de 24hrs. Al analizar lo anterior se concluye que es necesario modificar de alguna manera el medicamento para aumentar su permanencia en determinada zona del intestino.

Un concepto que promete ciertas ventajas es el mantener el producto flotando en el contenido luminal. Uno de los sistemas flotantes ideados, es una tableta que forma en su superficie una barrera impermeable al agua del fluido gastrointestinal, de tal manera que mantiene una densidad menor de 1 y permanece en la boya estomacal hasta que la dosis completa se ha liberado.

Otra de las ideas originales basadas en la flotación, consiste en cortar un polímero laminado que contiene al activo en tiras angostas y entre éstas, una membrana de recubrimiento semipermeable, a la cual se le introducen burbujas de aire comprimido; la tira laminada se enrolla y se coloca dentro de una cápsula, al ser una de las capas de recubrimiento más hidrofílica que la otra, la tira se despliega para poder flotar en su interior en forma de sandwich.

Otro sistema consiste en colocar al fármaco dentro de un depósito o cámara que contiene un líquido que se evapora a la temperatura corporal; el gas infla la cámara y prolonga el tiempo de residencia del producto en el estómago. ^(9,35)

► Bioadhesión.

Uno de los conceptos más simples para prolongar la duración de los fármacos en el tracto gastrointestinal, es la unión de un producto a la superficie epitelial de éste. Para tal fin, es posible pegar un número determinado de sustancias poliméricas no covalentes a la mucosa del tejido y alcanzar una liberación prolongada.

Hasta ahora los polímeros bioadhesivos que han mostrado mejores propiedades son: el policarbofilo (co-polímero del ácido acrílico y divinil glicol), alginato de sodio, goma de tragacanto, carboximetilcelulosa y el carbopol hidrofílico.

El poder de bioadhesividad de un polímero se ve afectado por el peso molecular, el número de cadenas activas y la capacidad de expansión del polímero en presencia de agua, mientras que el pH del medio es una característica externa que también lo afecta.^(35,47)

► Coadministración con fármacos que reducen la motilidad intestinal.

En los últimos años se han desarrollado una amplia variedad de fármacos antimuscarínicos, capaces de reducir la motilidad gastrointestinal y la secreción gástrica. Distintos estudios han demostrado que la coadministración con fármacos antimuscarínicos disminuye la liberación del fármaco de la forma farmacéutica.⁽⁹⁾

3. MINIMIZAR LA ELIMINACIÓN HEPÁTICA POR EFECTO DE PRIMER PASO.

► Vía bioquímica.

Un ejemplo es la protección de narcóticos de tipo opiáceo, los cuales son metabolizados por la UDP-glucuroniltransferasa; sin embargo, los microsomas hepáticos tienen preferencia por el acetaminofén en comparación con el fármaco narcótico, lo cual reduce significativamente su eliminación metabólica y prolonga el tiempo de permanencia en el organismo. Por lo tanto, el metabolismo hepático del acetaminofén puede ser utilizado para proteger a fármacos con grupos OH^- de la degradación metabólica.⁽⁹⁾

► Vía química.

Por otra parte, la eliminación hepática por el metabolismo de primer paso en fármacos narcóticos puede también ser minimizada por la formación de profármacos obtenidos por medio de síntesis química. ⁽⁹⁾

► Vía Fisiológica.

La absorción de fármacos por medio de las membranas mucosas es un mecanismo comúnmente utilizado para su absorción, la mucosa oral y la rectal son semejantes, pero esta última, tiene la ventaja de que el fármaco no es afectado por el efecto de primer paso asociado a la vía oral, lo que aumenta la permanencia del fármaco en el organismo. ⁽⁹⁾

Por lo general, la selección del método o sistema de liberación más adecuado para formular un medicamento dependerá de: las propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas del fármaco, la dosis que se administre, la economía, el mercado y las restricciones que la patente determine. ⁽³⁵⁾

2.1.3 ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN IN - VITRO EN MEDICAMENTOS ORALES DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Durante los últimos años los problemas de biodisponibilidad biológica de medicamentos han recibido cada vez más atención tanto en la industria como en las oficinas gubernamentales. Al mismo tiempo, el problema de bioequivalencia entre medicamentos conteniendo el mismo principio activo que se encuentran en el mercado ha salido a relucir y como consecuencia la prueba de velocidad de disolución ha llegado a ser necesaria como parte de la evaluación durante el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas y aceptada como parte de control de calidad para algunos principios activos que se encuentran formulados en tabletas.

Debido a la gran variedad de procedimientos que se emplean en la elaboración de medicamentos de liberación prolongada y a los diversos mecanismos de liberación del principio activo que operan en ellos, no se ha podido establecer un procedimiento universal en todos los casos. Por esta razón, en la literatura farmacéutica se ha descrito una gran variedad de métodos, la mayoría de los cuales son aplicables a un tipo particular de preparación. ⁽³⁵⁾

Se han desarrollado diversos aparatos y equipos, para determinar la prueba de disolución in-vitro; sin embargo, los equipos que más aceptación han tenido por presentar buena correlación con los resultados obtenidos in-vivo son:

1. Equipo de paletas y canastillas USP.
2. Frascos giratorios
3. Celda de flujo continuo.
4. Bio-dis.

1.- EQUIPO DE PALETAS Y CANASTILLAS USP.

El primer método de disolución descrito en la USP XIX, es el de canastillas, posteriormente este equipo aparece modificado en cuanto a la forma del recipiente en la USP XX, donde se denominó aparato I. Otro dispositivo oficial propuesto por la USP XIX en agosto de 1978, es el aparato de paletas giratorias, el cual consta del mismo tipo de sistema que el aparato I, con la diferencia que el agitador tiene en su extremo un dispositivo en forma de paleta. Ambos, se han convertido en los aparatos de uso más generalizado debido a sus características, las cuales cuentan aparentemente con todo lo necesario para constituir un sistema ideal.

En septiembre de 1982, el subcomité de la USP, desarrolló y presentó la primera propuesta para la reglamentación de la prueba de disolución en medicamentos de liberación prolongada utilizando los aparatos I y II.

El capítulo general de liberación de fármacos <724>, fue adaptado para el suplemento de la USP XXI, pero a causa del corto tiempo entre la aceptación de la prueba y la publicación de la edición XXI, sólo una monografía fue incluida.

Posteriormente, a cada monografía individual se le designó el tipo de liberación, se indicaron las condiciones de la prueba de disolución y el criterio de aceptación, el cual se definió en términos del intervalo de dosis "D" indicado en la etiqueta. Por ejemplo, un producto que se administra cada 8 o 12 hrs tiene una "D" de 8, y 0.5 D representa 4hrs. La USP describe 3 casos generales para fármacos de liberación prolongada. En el caso I se incluyen las formulaciones que se adaptan a los siguientes criterios.

- Aparato I, a 100rpm y el aparato II a 50rpm.
- Volumen del medio de disolución 900 ml.
- El medio de disolución y el pH del mismo, dependerá de cada fármaco.
- EL criterio de aceptación es el siguiente: 0.25 D -- entre 20-50%, 0.50 D -- entre 45 y 75% y 1.00 D -- no menos del 75% disuelto.

El caso II se aplica cuando las propiedades del fármaco o de la formulación no permiten la aplicación de las condiciones indicadas en el caso I, principalmente cuando se trata de fármacos que presentan una vida media larga o que su acción es en reducidos intervalos de tiempo; en este caso las condiciones para la prueba de disolución se indican en la monografía individual.

El caso III se aplica cuando las propiedades físicas o químicas de las formulaciones y el proceso de manufactura difieren de una formulación a otra. En estos casos la reglamentación de las condiciones de la prueba no es posible, por lo que en esta situación, la monografía individual contiene múltiples pruebas de liberación in-vitro.

Con la extensa variedad de formas de dosificación que son producidas en la actualidad y siendo múltiples las formas de liberación prolongada en el mercado, los aparatos de disolución I y II especificados en la USP son ya inadecuados. Por lo cual en el año de 1994 la USP establece 7 equipos de disolución, 3 de los cuales están diseñados para parches transdérmicos específicamente (aparatos V,VI,VII) y los otros cuatro equipos son utilizados para evaluar cualquier tipo de forma de dosificación, no importando el fármaco ni la forma farmacéutica.

A pesar de los inconvenientes del equipo de paletas y canastillas (los cuales se indican en la **tabla I**), en la actualidad la mayoría de los artículos reportan los estudios de disolución basados en estos 2 métodos. ^(7,38,43,46)

2.- FRASCOS GIRATORIOS.

En adición a los equipos de la USP, el equipo de frascos giratorios fue específicamente desarrollado para productos de liberación prolongada.

Este método fue diseñado por Souder y Ellenbogen y aparece descrito por primera vez en el 2° suplemento N.F.XII. El aparato consiste en un eje horizontal rotatorio, el cual lleva pinzas adaptadas para sujetar por lo menos 6 frascos cilíndricos. Cada cilindro mide aproximadamente 15cm. de longitud por 3 cm. de diámetro interno y está provisto de una tapa de rosca con cierre hermético. Las pinzas están diseñadas de tal modo que la longitud del eje de cada frasco forme un ángulo recto con el eje de la barra horizontal. El eje es impulsado por un motor que permite el giro de los frascos a velocidades en el intervalo de 6-50 rpm.

Todo este dispositivo se encuentra sumergido en un baño a temperatura constante de 37°C.

La capacidad de los frascos varía, pero usualmente es de 90 ml, durante la prueba el medio de disolución es cambiado varias veces, iniciando con fluidos de pH bajo.

Al igual que los dispositivos de disolución, éste presenta ventajas y desventajas las cuales se establecen en la **tabla I**. Estudios realizados por Esbelin B. y Beyssac E.⁽¹²⁾, indican una correlación lineal entre los porcentajes obtenidos con el bio-dís y frascos giratorios.

Este método es el propuesto oficialmente, para medicamentos de liberación prolongada en la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6ª edición.^(12,38,43,14)

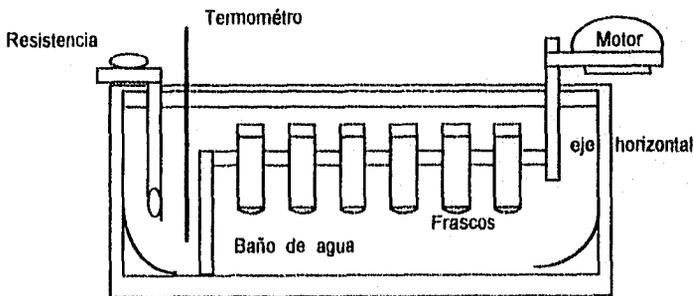


Figura 3 Equipo de frascos giratorios.

3.- CELDA DE FLUJO CONTINUO.

En alternativa al método de disolución de la USP, la celda de flujo continuo ha recibido mucha atención en años recientes ya que se ha demostrado buena correlación entre la liberación del fármaco y la absorción del mismo.

El primer dispositivo de este género fue propuesto por Willey en 1960, el cual consiste en una columna de vidrio de longitud y diámetro definidos, provistas en sus extremos de dispositivos filtrantes desmontables, la forma de dosificación es retenida dentro de la columna y a través de ésta el medio de disolución es continuamente bombeado hacia la parte superior a una velocidad definida. La velocidad de disolución del fármaco está determinada por la velocidad de flujo del medio de disolución a través de la celda.

Existen algunas modificaciones a este sistema como son:

- La naturaleza del sistema filtrante y las dimensiones de los poros y mallas.
- Las dimensiones de las columnas.
- La posibilidad de fijar la muestra en el interior de la columna.

Resultados experimentales obtenidos por Zhang G. y Vadino W⁽⁴⁹⁾ en teofilina, indican que la velocidad de flujo a través de la celda tiene efecto en la liberación del fármaco por la desintegración de las tabletas, el flujo no tiene influencia significativa cuando son tabletas del tipo no desintegrantes. La posición de la tableta en la celda es de elevada importancia, tabletas en posición vertical o horizontal presentan diferentes porcentajes de disolución. ^(2,45,30)

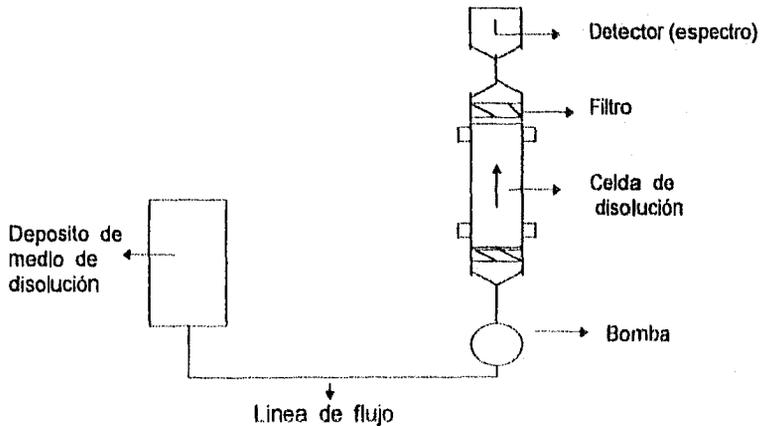


Figura 4 Celda de flujo continuo.

4.- BIO - DIS.

En adición a los métodos oficiales, el equipo bio-dis de reciente introducción, ha ampliado la posibilidad de encontrar un método de disolución con el cual se obtenga una buena correlación in-vivo / in-vitro.

Este dispositivo se basa en el principio del aparato de desintegración, está formado por tubos de vidrio que se encuentran en la parte superior del equipo, los cuales tienen en un extremo, un tamiz de acero inoxidable, en el interior de los tubos se coloca el medicamento.

En la parte inferior del equipo están seis columnas con tubos de vidrio conteniendo el medio de disolución a un pH determinado, los tubos son mantenidos a temperatura constante por inmersión en un baño de agua con termostato.

Este equipo ha tenido muy buena aceptación por que facilita los cambios de pH y puede ser automatizado para realizar la prueba de disolución durante un período mayor a 22hrs. ^(38,12)

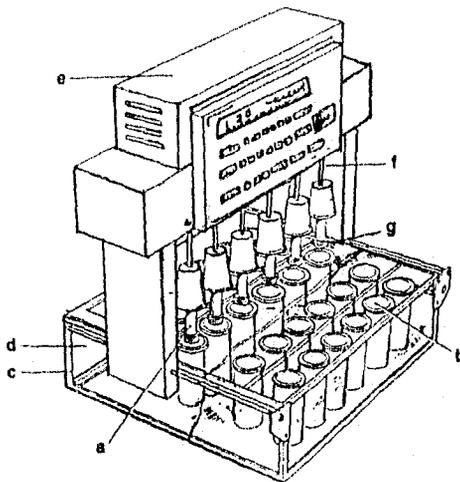


Figura 5 Equipo de disolución bio-dis. (a) tubos interiores, (b) tubos exteriores, (c y d) termostato para el baño de agua, (f) eje vertical, (g) rejilla de acero inoxidable.

Tabla I Ventajas y desventajas de los equipos de disolución⁽³⁸⁾

EQUIPO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> • USP (paletas y canastillas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil Uso • Baja alteración mecánica en la forma de dosificación 	<ul style="list-style-type: none"> • Condiciones sink limitadas por la baja solubilidad del fármaco. • Distribución no uniforme del fármaco por la baja agitación. • Requiere reemplazamiento del medio que se muestrea en perfiles de disolución o introducir un factor de corrección.
<ul style="list-style-type: none"> • Frascos giratorios. 	<ul style="list-style-type: none"> • No hay saturación del medio de disolución. • Manejo fácil de diferentes fluidos de disolución. 	<ul style="list-style-type: none"> • El cambio del medio de disolución para cada muestra, es tiempo consumido y puede originar la pérdida de una determinada fracción del fármaco. • La rotación física deteriora la forma del medicamento.
<ul style="list-style-type: none"> • Celda de flujo continuo 	<ul style="list-style-type: none"> • Condiciones sink no limitadas por el volumen del medio y la solubilidad del fármaco. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en la velocidad de flujo afectan la disolución del activo. • El tipo de agitación deteriora la forma de la tableta.
<ul style="list-style-type: none"> • Bio-Dis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Automático • Facilita los cambios de pH. • El tipo de movimiento produce cambios mínimos en la forma de dosificación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Programando el equipo no se puede interrumpir la prueba. • Determinadas partes de la tableta son inaccesibles al medio de disolución.

2.1.4. ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN EN PRODUCTOS ORALES DE LIBERACIÓN PROLONGADA CONTIENIENDO TEOFILINA.

Hasta el año de 1993 no existía una prueba oficial para la disolución de teofilina liberación prolongada, por lo que se tuvo la necesidad de implementar pruebas con las cuales se obtuvieran resultados capaces de ser correlacionados con los obtenidos in vivo.

Los primeros artículos que reportan condiciones para la prueba de disolución, fueron diseñados para medicamentos de liberación prolongada en los que se utilizaban diferentes tipos de matrices y en los cuales era necesario contar con una prueba capaz de evaluar la liberación de las diferentes formulaciones.

Fu Lu y Woodward,⁽¹⁶⁾ determinaron la disolución de tabletas de teofilina en formulaciones hechas a base de matrices hidrofílicas como gomas de xantina y alginatos de sodio, estos autores realizaron la disolución usando el equipo de paletas USP a una velocidad de 50 rpm y utilizando como medios de disolución 900ml de HCl 0.1N y amortiguador de fosfatos pH 6.8.

Los resultados indican que en la formulación diseñada a base de gomas de xantina, se libera durante las primeras 10 horas, en los dos medios de disolución, siguiendo una cinética de orden cero; en contraste, con las tabletas de alginatos la liberación es durante las primeras 5.2 hrs en medio ácido, por lo que se puede concluir que en esta última, la liberación del fármaco depende del pH.

En el presente estudio, los resultados in vivo correlacionan completamente con la prueba de disolución in vitro.

Vashi y Meyer,^(4b) determinaron la disolución de teofilina en tabletas de liberación prolongada, usando el equipo II de la USP a una velocidad de 50 rpm y utilizando como medios de disolución 900ml de fluido gástrico simulado durante 12hrs, 900ml de fluido intestinal simulado durante 12hrs y 900ml de fluido gástrico por 1hr seguido de 900ml de fluido intestinal por 11hrs. Estos mismos autores realizaron la prueba de disolución para cápsulas de teofilina utilizando el equipo I de la USP, a 100 rpm, siendo el medio de disolución, volumen y temperatura los mismos utilizados para tabletas. Encontraron que la liberación de teofilina en las formulaciones y la absorción in - vivo depende del pH y es más rápida cuando las tabletas son expuestas inicialmente a un medio ácido.

Bee -Hwan y Chang-Koo,⁽⁴⁾ determinaron la disolución de teofilina especificando las siguientes condiciones; aparato I USP, volumen del

medio de 900ml, velocidad de agitación 100rpm y como medio de disolución soluciones reguladoras de fosfato dibásico de potasio pH 1.2 y 6.8. La disolución se llevó a cabo con un cambio de pH, siendo de 2 hrs a pH 1.2 y 6 hrs a un pH de 6.8; en este estudio se determinó que la liberación del activo depende del pH, presentándose una liberación muy lenta a pH de 6.8, las pruebas aplicadas in-vitro no presentan correlación con los resultados in-vivo.

Singh R. y Lalla J,⁽⁴²⁾ desarrollaron un estudio sobre liberación de teofilina en sistemas que utilizan como mecanismo de liberación, difusión a través de matrices poliméricas como el PVA (polivinilalcohol); estas formulaciones fueron evaluadas mediante una prueba in vitro, la cual consistía en el empleo del equipo I USP, a una velocidad de 50 rpm y empleando agua destilada como medio de disolución. Estos autores determinaron que la liberación in vivo (21.270 mg/ml) era lenta en comparación con la disolución obtenida in vitro (28.417 mg/ml).

Georgarakis y Panagopoulou,⁽¹⁷⁾ desarrollaron 5 formulaciones de tabletas de teofilina, utilizando como matriz etil celulosa, hidroxipropilcelulosa y eudragit R. L.. En estas se determinó la influencia del tipo de granulación y el tipo de excipientes de relleno (manitol, sorbitol y dextrosa) en la velocidad de liberación de teofilina.

En este estudio se utilizó el método de paletas, a una velocidad de agitación de 50 rpm y como medio de disolución 900 ml de agua destilada. Los autores obtuvieron resultados satisfactorios en los perfiles de disolución para la formulación hecha a base de hidroxipropilcelulosa, obteniéndose perfiles similares a los de un producto comercial, y una liberación del 60% después de 8hrs.

Lagas M. y Jonkman J.⁽²³⁾ realizaron un estudio sobre mecanismos de liberación en tabletas de teofilina.

Los perfiles de disolución in vitro se determinaron por el método de canastillas, paletas USP y canastilla-paletas rotatorias; en todos los equipos se utilizó como medio de disolución HCl 0.1N y se manejaron diferentes velocidades de agitación (100,75,50,40 y 30 rpm).

En este estudio, el método de disolución con el cual se obtuvo una mejor correlación con los resultados obtenidos in-vivo, fue el de paletas y canastillas-paletas rotatorias, ambos a una velocidad de agitación de 50 rpm.

Jalal I y Zmaily,⁽²¹⁾ realizaron un estudio para determinar el tipo de cinética de disolución a la cual se ajustan 8 productos comerciales. Los

datos de disolución fueron analizados usando 4 ecuaciones cinéticas, (orden cero, primer orden, raíz cuadrada y raíz cúbica)

La ecuación de orden cero, describe un sistema en el cual la liberación es independiente de la concentración de la especie a disolver, para obtener la constante de disolución por este método se grafica el % disuelto vs tiempo, siendo la pendiente la constante.

La ecuación de primer orden describe la liberación del sistema donde la velocidad de disolución es dependiente de la concentración de las especies a disolver. La constante de disolución se obtiene de graficar (\ln de % remanente vs tiempo).

El efecto de la porosidad en la liberación de fármacos a partir de una matriz insoluble ha sido objeto de estudios por parte de Higuchi y expresada en la ecuación conocida como la ley de raíz cuadrada. Los datos son descritos por el supuesto de que el espesor de la capa de difusión K , es proporcional a la raíz cuadrada del diámetro del volumen medio de disolución. La velocidad de liberación del fármaco en esta ecuación es dependiente de la velocidad de difusión del fármaco a través de la matriz.

A partir de la representación gráfica de $\sqrt{W_0}$ (peso original de las partículas) menos \sqrt{W} (peso de partículas al tiempo t) contra el tiempo, podemos obtener el valor de la constante de la raíz cuadrada, con dimensiones de masa / tiempo.

Hixson-Crowell llevaron a cabo extensos estudios sobre la teoría de disolución de sólidos y dedujeron la expresión conocida como ley de la raíz cubica, en la cual la velocidad de disolución de un sólido en un líquido esta influenciada por los cambios en el área superficial y en el diámetro de la matriz.

La constante de disolución en este modelo se obtiene de la gráfica de $\sqrt[3]{W_0}$ menos $\sqrt[3]{W}$ contra tiempo.

Higuchi y Hiestand desarrollaron ecuaciones de disolución bajo condiciones sink para partículas esféricas donde la velocidad de difusión es controlada bajo la teoría de Nerst, en resumen, ellos asumieron que el espesor de la capa de difusión es directamente proporcional al diámetro de la partícula y que la constante de proporcionalidad es 2.

De igual forma, la constante para este modelo se obtiene de la pendiente de la gráfica de $\sqrt[3]{(W_0)^2}$ menos $\sqrt[3]{W^2}$ contra el tiempo.

Los autores utilizaron para la prueba de disolución los aparatos I y II de la USP, ambos a una velocidad de agitación de 50 rpm y como medio de disolución HCl 0.1N durante 4 hrs y posteriormente amortiguador de fosfatos pH 7.5 durante las siguientes 7 hrs.

Los resultados obtenidos en este trabajo, indican que existe una variación significativa en la liberación de teofilina en los 8 productos comerciales.

El análisis de los datos cinéticos indican que es inaplicable la ecuación de orden cero, ya que el proceso de liberación depende del tipo de matriz en el cual se encuentre el fármaco y del pH del medio.

La aplicación de la ecuación de 1^{er} orden y la ecuación cuadrada de Higuchi están en función tanto del proceso de difusión como el de disolución.

La relación es lineal y se obtiene una pendiente cercana a 1 para la ecuación de 1^{er} orden, y la disolución es a una velocidad constante lo mismo que para la ecuación de Hixson-Crowell, en la cual la disolución está en función del cambio de área en la superficie, del diámetro de las partículas y de la diferencia de grosor de la matriz de recubrimiento durante el proceso de disolución.

Existen algunos reportes sobre el efecto del pH en la velocidad de disolución. Abu T.⁽¹⁾ determinó la influencia de diferentes pHs (2.1 a 9.7) en la liberación de teofilina. Los resultados indican que a medida que aumenta el pH, la velocidad de disolución de las tabletas es más rápida; sin embargo, se encontró discrepancias a pH de 9.3 y 9.7, donde la velocidad de disolución disminuyó en lugar de incrementarse. Atribuyen ésto a factores tales como grado de hidratación de las sales catiónicas, al peso molecular y a la alta viscosidad de la sal.

Simon L y Cardona L.⁽⁴¹⁾ estudiaron el efecto del pH en la liberación de teofilina en formulaciones a base de matrices de ácido algínico esterificado. Para la prueba de disolución se utilizó el equipo de paletas y canastillas (modificado), como medio de disolución, solución amortiguadora a diferentes pHs (7.8,7.4,6.0,4.0,2.0,1.0), durante las 12 hrs que dura la prueba.

Los resultados obtenidos indican que en este tipo de matrices la liberación es independiente del medio de disolución, siempre que el pH sea superior a 2; es decir, la liberación es baja en medio ácido y significativamente más rápida a pHs elevados.

En los estudios de disolución para teofilina no sólo se han reportado una gran variedad de condiciones, sino también se han realizado estudios en los cuales se comparan diversos equipos; por ejemplo, Sanghvi P. y Nambiar J.⁽³⁸⁾ realizaron un estudio comparativo de disolución en 3 equipos (paletas USP, bio-dis y frascos giratorios) en tabletas y cápsulas de teofilina liberación prolongada.

Cada formulación fue evaluada con diferentes condiciones de agitación y utilizando 2 medios de disolución (fluido gástrico y fluido intestinal).

En fluido gástrico las tabletas presentan una liberación baja (60%) en el equipo de la USP, comparada con la liberación obtenida en los otros equipos (80-100%).

En fluido intestinal el porcentaje de teofilina liberado es de 100% después de 12 hrs en los 3 equipos, sin embargo, en el equipo de frascos giratorios desde las primeras 3 horas se libera el 100% del activo.

En lo que respecta a las cápsulas, en fluido gástrico el porcentaje de liberación en el equipo bio dis es bajo (40%) después de 12 hrs, en comparación con el 100% obtenido en frascos giratorios y paletas; éste mismo efecto se presenta en fluido intestinal.

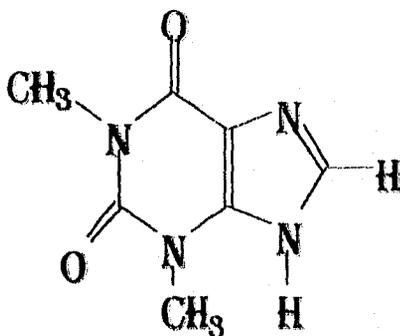
Esbelin B. y Beyssac E.⁽¹²⁾ realizaron un estudio comparativo entre el equipo de bio-dis y frascos giratorios en tabletas de teofilina; los autores encontraron una correlación lineal, entre los porcentajes disueltos en frascos giratorios y el bio-dis.

El estudio de biodisponibilidad indicó, que los resultados obtenidos in-vitro presentan una relación lineal con los obtenidos in vivo para ambos equipos.

2.2 MONOGRAFÍA DE TEOFILINA. ^(4,11,15)

2.2.1. PROPIEDADES FÍSICAS Y FISICOQUÍMICAS:

- Nombre genérico:
Teofilina
- Nombre químico:
1- H- Purin-2,6-diona,3,7-dihidro-1,3-dimetil-,monohidrato.
- Fórmula molecular:



- Masa molecular:
198.18 g/mol
- Descripción:
Polvo cristalino blanco e inodoro, de sabor amargo.
- Intervalo de fusión:
De 271°C - 274°C.

- Hidratos:

Se ha reportado que la teofilina existe tanto en forma anhidra como monohidratada. La forma anhidra se obtiene por secado del fármaco a 150°C durante 3 hrs. ⁽¹⁵⁾

- Solubilidad

La solubilidad de teofilina reportada es de 8.3mg/ml en agua, 12.5mg/ml en etanol y 11.6mg/ml en cloroformo. En general, la solubilidad en agua es mayor al incrementarse el pH. La teofilina es muy soluble en soluciones alcalinas y en amoníaco, su solubilidad se incrementa en presencia de aminas alifáticas primarias, secundarias y terciarias y cuando forma sales con bases fuertes. ⁽¹⁵⁾

- Constante de disociación.

A pH fisiológico la teofilina se comporta como base débil ($pK_b=13-14$), y en presencia de pHs elevados forma un tautómero por sustitución del hidrógeno en la posición 7, creando un ácido orgánico débil el cual tiene un $pK_a=8.79$ ^(15,13)

- Estabilidad:

Generalmente la teofilina es bastante estable a diferentes intervalos de pH, sin embargo en presencia de soluciones fuertemente alcalinas ($pH > 12$) durante periodos de tiempo prolongados presenta descomposición por aparente apertura del anillo.

En solución, es susceptible a sufrir una oxidación en la posición 8, formandose ácido dimetil formaldehído.

La teofilina es una base estable al aire, pero sufre cambio de color a amarillo, al ser expuesta continuamente a la luz. ⁽¹⁵⁾

- Síntesis:

La teofilina es comercialmente obtenida por medio de síntesis, siendo un intermediario en la ruta de síntesis de cafeína a partir de urea. ^(15,11)

2.2.1.1 PROPIEDADES ESPECTROSCOPICAS Y MÉTODOS DE ANÁLISIS.

- Espectroscopía ultravioleta:

Presenta máximos de absorción a 243 - 245nm ($E_{1cm}^{1\%} = 170$) y a 273 - 275nm ($E_{1cm}^{1\%} = 500$) en solución reguladora de boratos pH = 9.5.

En solución 0.1N de HCl su máximo de absorción se presenta a 272nm

($E_{1cm}^{1\%} = 454$).⁽¹⁵⁾

- Espectroscopía Infrarroja.

Los principales picos se presentan a 741, 1525, 1560, 1625, 1640 y 1667 cm^{-1} .⁽¹⁶⁾

Otros método espectroscópico utilizado en el análisis de teofilina es: resonancia magnética nuclear (RMN), ya sea protónica o de C^{13} y espectroscopía de masas (EM).^(39,22)

En la literatura se han reportado una gran variedad de métodos analíticos para la cuantificación de teofilina tanto en formas farmacéuticas como en fluidos biológicos. Entre los métodos más utilizados se encuentran:

- Titulométricos: Acidimétricos, alcalimétricos y titulaciones en medio no acuoso.⁽¹⁵⁾

- Espectrofotométricos: Espectrofotometría ultravioleta y visible.⁽¹⁵⁾

- Polarográficos.⁽¹⁵⁾

- Cromatográficos: Cromatografía en capa fina⁽¹⁵⁾, cromatografía en papel⁽³⁶⁾, cromatografía de gases⁽⁴⁰⁾ y cromatografía líquida de alta resolución^(24,5)

- Inmuncensayos: EMIT, RIA.⁽³⁶⁾

2.2.2 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

La teofilina es estructuralmente clasificada como un derivado de las xantinas, desde 1930 se ha utilizado para el alivio asintomático y prevención del asma bronquial, alivia la sensación de falta de aire, disneas asociadas al asma y mejora la función pulmonar.⁽²⁰⁾

También produce efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), actúa sobre el riñón para producir diuresis, estimula el músculo cardíaco y relaja el músculo liso, especialmente el bronquial, incrementando la velocidad de flujo y la capacidad vital. Dilata las arteriolas pulmonares, reduce la hipertensión y la tensión alveolar e incrementa el flujo de sangre al pulmón.^(13,20)

La teofilina es de utilidad limitada por su baja solubilidad, sin embargo, suelen sintetizarse derivados más solubles como es el caso de la aminofilina.

La teofilina es un inhibidor competitivo de la fosfodiesterasa, la enzima que se encarga de la degradación de la 3',5'-adenosín monofosfato cíclico (AMPC); incrementando de esta manera las concentraciones intracelulares de AMPC y produciendo el efecto farmacológico, sin embargo, este mecanismo de acción propuesto es discutible, puesto que se basa en estudios in-vitro que utilizan concentraciones que in-vivo serían tóxicas.

La acción de teofilina en el miocardio y en la transmisión neuromuscular, es resultado de la translocación intracelular de los iones calcio. Otros mecanismos propuestos incluyen la inhibición de los efectos de las prostaglandinas en músculo liso, bloqueo de los receptores de la adenosina e inhibición de la liberación de histamina y leucotrienos en los mastocitos.

El mecanismo de acción para producir el efecto respiratorio, no se ha establecido completamente, pero se cree que la teofilina actúa estimulando el centro respiratorio medular, aumentando la sensibilidad del centro respiratorio a las acciones estimulantes del dióxido de carbono y aumentando la ventilación alveolar, reduciendo de esta manera la frecuencia de los episodios apneicos.^(13,20,6)

2.2.3 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS.

- **Vía de administración:** Las xantinas son alcaloides débilmente básicos; para su administración oral puede usarse la base libre o una de las sales dobles, para la administración parenteral es necesario emplear una de las sales. ⁽³⁶⁾

- **Absorción:** La teofilina generalmente se absorbe entre un 90-100%, tras la administración oral, su absorción está limitada por las condiciones ácidas del estómago.

En los últimos años han aparecido en el mercado numerosos preparados de liberación prolongada, proyectados para ser administrados cada 12 o 24 hrs, en estos medicamentos la absorción depende de: el paciente, los parámetros farmacocinéticos individuales y de la cantidad de dosis; dosis mayores tienen una velocidad de absorción más lenta, lo cual produce una variación en la velocidad y grado de absorción. ^(13,18,26)

La absorción también es afectada por el pH del estómago y la sensibilidad de la formulación a los cambios de pH. ^(28,48)

La absorción se ve disminuida por la presencia de alimentos ricos en grasas. ^(27,3,40)

- **Distribución:** La teofilina es rápidamente distribuida en los fluidos celulares, sangre y tejidos, con un equilibrio de distribución que se extiende después de 1hr; el fármaco es capaz de penetrar los eritrocitos y atravesar placenta.

La concentración óptima de 10µg/ml se obtiene después de 4hrs. El volumen de distribución (Vd) aparente está dentro del intervalo de 0.3 a 0.7 L/Kg para adultos, en tanto que en neonatos prematuros, adultos con cirrosis hepática o acidemia no corregida es un poco mayor puesto que la unión a proteínas está reducida en estos pacientes. ^(13,20,16)

- **Unión a proteínas:** Se han realizado diversos estudios para determinar el grado de unión a proteínas plasmáticas en voluntarios, los resultados indican que el porcentaje de teofilina unida a proteínas varía de un 55.2% a 63.9% en adultos, 36% en neonatos y 35% en pacientes con cirrosis hepática. ^(37,20)

- **Vida media:** La vida media en plasma para recién nacido es mayor de 24hrs, niños mayores de 6 meses 3.7 ± 1.1 hrs, adultos no fumadores con asma no complicado 8.7 ± 2.2 hrs y fumadores de 4 a 5hrs. ^(28,20)

- **Metabolismo:** La teofilina es ampliamente metabolizada en el hígado y sólo el 10% se excreta en forma inalterado en orina. Cornish y Cristman⁽³⁷⁾ fueron los primeros en determinar los metabolitos de teofilina en el hombre, demostraron la presencia en orina del ácido 1,3 dimetilúrico y los productos demetilados 3-metilxantina y el ácido 1-metilúrico. Estas reacciones son realizadas en el hígado por dos isomorfos del citocromo P₄₅₀, uno lleva a cabo la demetilación y el otro la oxidación. La 1 metilxantina es rápidamente oxidada por la xantina oxidasa y es excretada como ácido metilúrico. El metabolito activo es la 3-metilxantina la cual es 1/3 a 1/5 menos potente que la teofilina y su acumulación contribuye al efecto farmacológico.^(13,37)
- **Eliminación:** La teofilina se elimina principalmente por vía metabólica hepática, en promedio, el 10% de teofilina administrada se recupera en la orina en forma inalterada. Existe una variación interindividual muy pronunciada en la velocidad de eliminación debida a factores genéticos y ambientales. En la mayoría de los pacientes, el fármaco sigue una cinética de eliminación de 1^{er} orden en concentraciones dentro del rango terapéutico, sin embargo, con concentraciones mayores se hace evidente la cinética de orden cero debido a la saturación en las enzimas metabólicas.^(26,18)
- **Niveles terapéuticos y dosis;** En general el efecto terapéutico se obtiene cuando la concentración plasmática se encuentran en 10µg/ml, aunque hay variaciones por la edad, sexo, tabaquismo etc. El esquema posológico para el tratamiento del broncoespasmo severo y estado asmático se administra por vía intravenosa en una dosis de carga de 6mg/kg que se infunde de 20 a 40 min.; en ausencia de la respuesta terapéutica deseada y de signos o síntomas de toxicidad, se puede administrar 3mg/kg adicionales para difundirse lentamente.⁽³⁸⁾
- **Reacciones adversas:** Los efectos secundarios gastrointestinales, posiblemente están mediados por un efecto central y un efecto irritante directo de la mucosa gástrica. Los síntomas adicionales de toxicidad son: dolor de pecho, disminución de la presión arterial, mareos, respiración rápida, sofocos, dolor de cabeza, escalofríos, fiebre y dolor o hinchazón en el lugar de inyección.⁽²⁶⁾
- **Toxicidad:** La rápida administración intravenosa de dosis terapéuticas de aminofilina lleva a muerte súbita, probablemente de origen cardíaco. Se debe inyectar lentamente para evitar severos síntomas que incluyen palpitaciones, mareos, náuseas, temblores, convulsiones, respiración rápida y latidos cardíacos rápidos. Casi toda la toxicidad es el resultado de la administración repetida del fármaco por vía oral y parenteral.^(26,18)

2.2.4 ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS DE TEOFILINA.

Existen diversos reportes sobre la biodisponibilidad de teofilina en formulaciones de liberación prolongada.

Singh R y Lalla V.⁽⁴²⁾ determinaron los parámetros farmacocinéticos en formulaciones de teofilina que utilizan como mecanismo de liberación la difusión, el estudio se realizó en perros y las concentraciones de teofilina en suero se cuantificaron por HPLC.

Los resultados reportados por estos autores se indican en la **tabla II**.

- **Tabla II.** Parámetros farmacocinéticos de teofilina en perros.

Parámetro	Valor
Dosis	60.0 mg
Conc. plasmática al tiempo t=0 (Co)	5.15 mg/L
Constante de eliminación de 1 ^{er} orde (Ke)	0.1574 hr ⁻¹
Vida media biológica (t _{1/2})	4.4027 hr
Vol. aparente de distribución (Vd)	0.647 L/Kg
Coefficiente de correlación. (r)	0.96
Area bajo la curva. (AUC)	32.719 µg+h/ ml
Aclaramiento plasmático. (PC ₁)	1.697 ml/min/Kg.

Georgarakis M. y Panagopoulou A.⁽¹⁷⁾ determinaron los parámetros farmacocinéticos en formulaciones de teofilina desarrolladas recientemente.

El estudio in-vivo se realizó en voluntarios no fumadores, administrando una dosis de 300mg. Las muestras fueron analizadas por HPLC.

Los resultados encontrados por ellos se indican en la **tabla III**.

Tabla III. Parámetros farmacocinéticos de teofilina en humanos.

Parámetro	Valor
Constante de eliminación (Kel)	0.07 hrs ⁻¹
Vida media biológica (t _{1/2})	14.7 hrs
Tiempo concentración máxima (.Tmax)	7.42 ± 2.1 hrs ⁻¹
Concentración máxima (Cmáx)	5.34 ± 1.06µg/ml
Área bajo la curva. (AUCo)	134.0 mg hr / L
Volumen de distribución.	40.0 L
Conc. en el estado estacionario (Css)	11.2 µg / ml
Biodisponibilidad de teofilina (F)	0.84
Aclaramiento plasmático (CL)	1.88 L / hr

Diversos mecanismos de liberación para teofilina continuamente han sido desarrollados. Dallas P y Gerogiannis V.⁽¹⁰⁾ realizaron un estudio de bioequivalencia entre dos formulaciones de teofilina, una comercialmente utilizada y otra desarrollada recientemente.

El estudio fue realizado en humanos no fumadores, las muestras de suero fueron analizadas por HPLC.

Los parámetros farmacocinéticos indican una menor concentración plasmática para la nueva formulación, la concentración plasmática después de 12 hrs fue de 7.65 μ g/ml y de 8.21 μ g/ml para la formulación comercialmente utilizada; con respecto a la T_{máx}, no se presentan diferencias significativas entre las dos formulaciones.

Analizando los resultados obtenidos, los autores concluyen que las dos formulaciones son bioequivalentes.

Un estudio similar fue desarrollado por Mikhailova D. y Naidenov S.⁽²⁸⁾, en él compararon la liberación in-vitro y la biodisponibilidad in-vivo para dos productos, uno de ellos diseñado por los autores del artículo y otro comercialmente utilizado.

La prueba de disolución se realizó por el método de paletas, ambos productos presentaron una cinética de liberación de orden cero.

Las concentraciones de teofilina en plasma fueron determinadas en 7 voluntarios y el método para la cuantificación de teofilina fue por HPLC.

Los resultados obtenidos indican que el modelo farmacocinético al cual se ajustan ambos productos es modelo abierto de un compartimiento.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los parámetros farmacocinéticos, por lo que se consideran las dos formulaciones bioequivalentes.

III. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

3.1.- SELECCION DE LOS MEDICAMENTOS.

Para el estudio se emplearon 4 lotes provenientes de 4 diferentes laboratorios, conteniendo teofilina como único activo. Todos los medicamentos fueron adquiridos directamente en farmacias.

En la **tabla IV** se enlistan los productos farmacéuticos estudiados y la clave que se les asignó a cada uno.

Tabla IV Clasificación de los lotes utilizados en el estudio.

LABORATORIO	CLAVE	FORMA FARMACÉUTICA	DOSIS DE TEOFILINA
1	A	Cápsulas	300
2	B	Tabletas	300
3	C	Cápsulas	200
4	D	Tabletas	250

3.2.- PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

Previo al estudio de disolución, se analizaron cada uno de los lotes, para comprobar que los productos cumplan con los parámetros de calidad básicos.

Las pruebas de control de calidad que se les realizaron a los lotes se indican en la **tabla V**.

Tabla V Pruebas de control de calidad realizadas a los lotes.

PRUEBA	MÉTODO
Peso promedio	Remington ⁽³²⁾
* Friabilidad	U.S.P XXIII ⁽⁴⁶⁾
* Dureza	Remington. ⁽³²⁾
Identificación	U.S.P XXIII. ⁽⁴⁶⁾
Uniformidad de contenido.	U.S.P XXIII. ⁽⁴⁶⁾
Valoración.	U.S.P XXIII. ⁽⁴⁶⁾

* Solamente en tabletas.

3.2.1.- PESO PROMEDIO.

- Equipo:
 - Balanza analítica. Sartorius Mod. A210p
- Método:

Pesar individualmente 10 unidades y determinar el peso promedio.

3.2.2.- FRIABILIDAD.

- Equipo:
 - Balanza analítica. Sartorius Mod. A210p
 - Friabilizador. Elecsa Mod. DSE 30
- Método:

De acuerdo a lo indicado en la USP por tener las tabletas un peso menor de 650mg, se utilizan 10 unidades de dosificación, las cuales se pesan y posteriormente se colocan en el friabilizador a una velocidad de rotación de 32 rpm, durante un tiempo de 3min con 4seg, al término del cual se eliminan los polvos de las tabletas y se vuelven a pesar.
- Criterio:

La pérdida de peso no debe de ser mayor al 1% y ninguna tableta se romperá.

3.2.3.- DUREZA.

- Equipo:
 - Durómetro. Schleuninger Mod. 2E 1106.
- Método:

Realizar la prueba en 10 unidades de dosificación.
- Criterio:

Se propone un intervalo de 4-10kg/cm² por tableta.

3.2.4.- IDENTIFICACIÓN.

- Instrumentos y equipos:
 - Balanza analítica. Sartorius Mod. A210p
 - Ultrasonido. Mettler Z Electronic. Mod. ME 4.6
 - Espectrofotómetro. Beckman UV/VIS. Mod. DU68

- Reactivos:

- Metanol R.A. (99.8%), Merck
- Acido clorhídrico R.A. (38%), Mallinckrodt.
- Agua destilada.

- Método:

Moler 5 tabletas o el contenido de 5 cápsulas y transferir el equivalente a 100mg de teofilina anhidra a un matraz cónico, adicionar 150ml de metanol y sonicar durante 15min para que el material insoluble se disperse en partículas finas, agitar mecánicamente por 15min, filtrar, recibiendo el filtrado en un matraz volumétrico de 250ml, diluir con agua destilada hasta el aforo y mezclar. Transferir 5ml de esta solución a un matraz volumétrico de 200ml y diluir con solución de ácido clorhídrico 0.1N hasta el aforo. Realizar un barrido de 230 a 300nm, utilizando como blanco ácido clorhídrico 0.1N.

- Criterio:

El espectro de absorción obtenido debe presentar máximos y mínimos similares a los que presenta una solución que contenga 10µg/ml de teofilina, sustancia de referencia, en solución de ácido clorhídrico 0.1N.

3.2.5.- UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

- Instrumentos y equipos:

- Balanza analítica. Sartorius Mod. A210p
- Ultrasonido. Mettler Z Electronic. Mod. ME 4.6
- Espectrofotómetro. Beckman UVVIS. Mod. DU68

- Reactivos:

- Hidróxido de amonio (30%) Mallinckrodt.
- Agua destilada.

- Método:

Se analizan 10 unidades individuales de acuerdo al siguiente procedimiento. Triturar en un mortero el contenido de una cápsula o una tableta y adicionar 20ml de agua destilada, formar una mezcla homogénea, la cual se transfiere a un matraz volumétrico de 100ml, adicionar 25ml de NH₄OH 6N agitar y sonicar durante aproximadamente 45min a temperatura ambiente, posteriormente aforar con agua destilada y mezclar. Se filtra, descartando los primeros 20ml, y diluir una porción del filtrado cuantitativamente hasta obtener una concentración aproximada de 15 µg/ml. Determinar conjuntamente la absorbancia de la solución y de una solución de teofilina, sustancia de referencia, en un espectrofotómetro adecuado, a 271nm, utilizando una celda de 1cm y agua destilada como blanco de referencia.

La cantidad de teofilina por unidad de dosificación y se calcula de acuerdo a lo indicado en el **apendice I**.

- Criterio:

La cantidad de principio activo de cada una de las tabletas o cápsulas estará en el intervalo de 85.0-115.0% de la cantidad indicada en el marbete. La desviación estandar relativa sera $\leq 6.0\%$.

3.2.6.- VALORACIÓN.

- Instrumentos y equipos:

- Balanza analítica. Sartorius Mod. A210p
- Ultrasonido. Mettler Z Electronic. Mod. ME 4.6
- Espectrofotómetro. Beckman UV/VIS. Mod. DU68

- Reactivos:

- Hidróxido de amonio (30%) Mallinckrodt.
- Agua destilada.

- Método:

La USP XXIII ⁽⁴⁶⁾ indica que la valoración del principio activo se realiza por cromatografía de líquidos; pero al no haber en el laboratorio las condiciones óptimas para el análisis por este método, se decidió analizar los lotes siguiendo el procedimiento indicado para uniformidad de contenido. Obtener el peso promedio, preparar una muestra representativa y pesar el equivalente a la cantidad de teofilina indicado en el marbete, adicionar 20ml de agua destilada, formar una mezcla homogénea y transferirla a un matraz volumétrico de 100ml, adicionar 25ml de NH_4OH 6N agitar y sonicar durante aproximadamente 45min a temperatura ambiente, aforar con agua destilada y mezclar. Filtrar descartando los primeros 20ml, diluir una porción de el filtrado cuantitativamente para obtener una concentración aproximada de 15 $\mu\text{g/ml}$.

Determinar conjuntamente la absorbancia de la solución obtenida y de una solución de la sustancia de referencia preparada similarmente, en un espectrofotómetro adecuado, en una celda de 1cm, a 271nm utilizando agua destilada como blanco de referencia.

La cantidad de teofilina se calcula siguiendo el mismo procedimiento que para uniformidad de contenido.

- Criterio:

El porcentaje de principio activo debe de estar en el intervalo de 90.0-110.0% de la cantidad de teofilina indicada en el marbete.

3.3.- ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.

3.3.1. INSTRUMENTOS Y EQUIPOS.

- Espectrofotómetro. Beckman UV/VIS. Mod. DU68.
- Balanza analítica. Sartorius Mod. A210p.
- Disolutor con control de temperatura y agitación Hanson-Research Mod.SR6
- Componentes del disolutor (vasos, paletas, tapas). Hanson-Research.
- Potenciómetro. Corning Mod. 7
- Ultrasonido Mettler Z Electronic. Mod. ME 4.6.
- Parrilla de agitación. Nuova II Mod. SP. 18425.
- Swinnex 25mm de diámetro. Millipore.
- Muestreadores 9.0cm de longitud. Millipore.
- Papel filtro #42. Millipore.

3.3.2. REACTIVOS Y SUSTANCIA DE REFERENCIA.

- Teofilina, sustancia de referencia, pureza 100.3%, lote 16C-0135. Sigma Chemicalco (proveedor).
- Fosfato de potasio monobásico R.A. (99.5%); Baker.
- Cloruro de sodio R.A. (100%); Baker.
- Hidróxido de sodio R.A. (98.6%); Mallinckrodt.
- Ácido clorhídrico R.A. (38.0%); Baker.

3.3.3. PREPARACIÓN DE LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN.

- Fluido gástrico simulado sin enzimas pH=1.2.
Transferir 2g de NaCl a un matraz volumétrico de 1000ml, adicionar 900ml de agua destilada y 7ml de HCl concentrado, homogeneizar, aforar con agua destilada y ajustar el pH a 1.2 ± 0.05 con solución de NaOH o HCl 1M.

- Fluido intestinal simulado sin enzimas pH=7.5.
Transferir 6.8g de KH_2PO_4 y 1.52g de NaOH a un matraz volumétrico de 1000ml, disolver, llevar al aforo con agua destilada, mezclar y ajustar el pH a 7.5 ± 0.05 con una solución de HCl 1N o solución de NaOH 1N.
- Solución amortiguadora de fosfatos pH=6.0
Por cada 200ml de solución reguladora de fosfatos que se requiera preparar, transferir a un matraz volumétrico de 200ml, 50ml de solución de KH_2PO_4 0.2M y 5.6ml de solución de NaOH 0.2M, llevar al volumen con agua destilada, mezclar y ajustar el pH a 6.0 ± 0.05
- Solución amortiguadora de fosfatos pH=4.5.
En un matraz volumétrico de 1000ml disolver 6.8g de KH_2PO_4 en agua destilada, llevar al volumen y mezclar, ajustar el pH a 4.5 ± 0.05 usando solución de HCl 1N o de NaOH 1N.
- Solución amortiguadora de fosfatos pH=3.0.
Preparar KH_2PO_4 0.05M y ajustar el pH a 3.0 ± 0.05 con ácido fosfórico 1M.
- Solución amortiguadora de fosfatos pH=7.4.
Preparar KH_2PO_4 0.05M y ajustar el pH a 3.0 ± 0.05 con solución de ácido fosfórico 1M, posteriormente adicionar solución de NaOH 5.3M, hasta llegar a un pH de 7.4 ± 0.05 .

3.3.4. PRUEBAS DE VALIDACIÓN DE ALGUNOS PARÁMETROS DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN

La selección y pruebas de validación de un método analítico es el primer paso para establecer una metodología analítica, las pruebas se diseñaran para el sistema considerando diferentes pHs.

Los parámetros que se validaron fueron los siguientes:

3.3.4.1 LINEARIDAD.

Para evaluar la linealidad, se prepararon 3 curvas patrón independientes, las concentraciones se obtuvieron a partir de una solución estándar de $250\mu\text{g/ml}$ y siguiendo el procedimiento indicado en la **tabla VI**.

Preparación de la solución estándar. Pesar exactamente 25mg de estandar de teofilina y transferirlos a un matraz volumétrico de 100ml, adicionar aproximadamente 50ml del medio de disolución respectivo,

sonicar durante 15min, llevar al volumen con el medio; esta solución tiene una concentración de 250 μ g/ml.

Tabla VI. Curva estandar para teofilina.

ALICOTA	DILUCIÓN	CONCENTRACIÓN
2ml	100ml	5 μ g/ml
2ml	50ml	10 μ g/ml
3ml	50ml	15 μ g/ml
2ml	25ml	20 μ g/ml
5ml	50ml	25 μ g/ml

Las absorbancias de las soluciones obtenidas, se determinaron en un espectrofotómetro adecuado a una longitud de onda de 271 nm, utilizando como blanco el medio de disolución. Lo indicado anteriormente, se realizó durante 2 días consecutivos, para cada uno de los medios de disolución indicados en la sección 3.3.3.

Se calculó el coeficiente de correlación, pendiente y ordenada al origen para cada una de las curvas, utilizando las fórmulas indicadas en el **apendice I**. El criterio de aceptación para linealidad es el siguiente:

$$m \approx 1, b \approx 0, r \approx 1$$

3.3.4.2. REPETIBILIDAD.

Para evaluar este parámetro, en el mismo día y bajo las mismas condiciones de operación, se prepararon 3 curvas de calibración independientes, las cuales incluyeron las mismas concentraciones que las indicadas para linealidad; este procedimiento se realizó durante 2 días consecutivos.

Se determinó promedio (\bar{x}), desviación estandar (s) y coeficiente de variación (C.V), para cada nivel de concentración. El criterio de aceptación es el siguiente:

$$\text{Métodos espectrofotométricos} \quad \text{C.V} \leq 3\%$$

3.3.5. METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN DE TEOFILINA.

El estudio se llevó a cabo de tal manera que para cada lote se trabajaron las 5 diferentes pruebas indicadas en la U.S.P XXIII para la disolución de teofilina. Las condiciones particulares para las pruebas de disolución se indican en la **tabla VII**.

A continuación se presenta la metodología general para el estudio de disolución.

1. A cada unidad del disolutor y a sus aditamentos se les asigna un lugar, el cual no debe de ser modificado.
2. Colocar los vasos en el disolutor teniendo cuidado de no alterar los lugares previamente asignados.
3. Colocar las paletas y ajustar la distancia de las paletas a 2.5 cm del fondo del vaso.
4. Adicionar a cada uno de los vasos 900ml, del medio de disolución previamente desgasificado
5. Verificar que el agua del disolutor esté al mismo nivel que el agua contenida en los vasos
6. Ajustar el control de temperatura para mantener el medio de disolución a 37 °C.
7. Preparar los filtros (swinnex) para la toma de muestra, colocando una membrana de papel filtro y su jeringa respectiva.
8. Pesar cada una de las unidades de dosificación que se utilizarán para el estudio.
9. Cuando la temperatura del medio sea la indicada, ajustar la velocidad de agitación y verificarla con cronómetro.
10. Colocar las muestras en los vasos respectivos y simultáneamente poner a funcionar el cronómetro.
11. Tomar la muestra en los tiempos indicados en cada prueba y sustituir el medio extraído del disolutor, adicionando medio previamente calentado a 37 °C.
12. En los casos en los cuales se indique cambio de medio es necesario considerar lo siguiente:
 - El primer medio se retira del vaso con una jeringa a la cual se le adapta una manguera
 - El segundo medio debe de adicionarse previamente medido en probetas y calentado a 37 °C.
 - Las tabletas o cápsulas se colocan con 2min de diferencia entre cada vaso.
 - Se realiza una curva estandar para cada medio y las muestras se interpolan en sus respectivas curvas.

Tabla VII Métodos para el estudio de disolución de Teofilina, indicados en la USP XXIII ⁽⁴⁶⁾

CONDICIONES	PRUEBA				
	I	II	III	IV	V
APARATO	Paletas (USP)	Paletas (USP)	Paletas (USP)	Paletas (USP)	Paletas (USP)
MEDIO DE DISOLUCIÓN	Fluido gástrico sin enzimas pH=1.2. durante 1hr y posteriormente se sustituye por sol. amortiguadora de fosfatos pH=6.0	Solución amortiguadora de fosfatos pH=4.5.	Fluido gástrico sin enzimas pH=1.2. durante 1hr y posteriormente se sustituye por fluido intestinal pH=7.5.	Sol. amortiguadora de fosfatos pH=3.0 durante 3.5hrs. posteriormente adicionar NaOH 5.3M hasta un pH 7.4.	Sol. amortiguadora de fosfatos pH=3.0 durante 3.5hrs. posteriormente adicionar NaOH 5.3M hasta un pH 7.4.
VELOCIDAD DE AGITACIÓN	50 rpm	75 rpm.	50 rpm	50 rpm	50 rpm
VOLUMEN DEL MEDIO	900 ml	900 ml	900 ml	900 ml	900 ml
CRITERIO DE ACEPTACIÓN:	1hr - 3-15% 2hr - 20-40% 4hr - 50-75% 6hr - 65-100% 8hr - no menos de 80%	1hr - 10-30% 2hr - 30-55% 4hr - 55-80% 8hr - no menos de 80%	1hr - 1-17% 2hr - 30-60% 3hr - 50-90% 4hr - más de 65% 5hr - no menos de 80%.	1hr - 13-38% 2hr - 25-50% 3.5hr - 37-65% 5hr - 85-115%	1hr - 10-30% 3.5hr - 30-60% 5hr - 50-80% 7hr - no menos 65% 10hr - no menos 80%

3.3.6. TOMA DE MUESTRA.

Los intervalos de tiempo en los cuales se muestreará, dependerán de la prueba y del comportamiento del medicamento en el medio de disolución; en este caso, las muestras se tomaron en los siguientes intervalos de tiempo: (0.16, 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 12 hrs).

Todas las muestras se colocan en tubos de vidrio identificadas y se mantienen a temperatura ambiente cubiertas con papel aluminio hasta el momento de su análisis.

3.3.7. ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS.

Se determinan las absorbancias de las muestras en el espectrofotómetro, a una longitud de onda de 271nm; los valores obtenidos se interpolan en curvas estándar preparadas como se indica en las pruebas de validación. Cuando es necesario, se realizan la diluciones de las muestras. Los cálculos para determinar el porcentaje disuelto se presentan en el apéndice I.

3.3.8. CINÉTICAS DE DISOLUCIÓN.

Las cinéticas del proceso de liberación fueron estudiadas aplicando 5 ecuaciones cinéticas (orden cero, primer orden, raíz cuadrada, raíz cúbica y dos tercios).

Para establecer a qué modelo se ajustan los resultados, éstos se graficaron de acuerdo a lo indicado para cada modelo de disolución. A partir de las gráficas se obtuvo el coeficiente de correlación (r) por el método de mínimos cuadrados.

También se determinó el tiempo medio de disolución (TMD), según el método descrito por Yamaoka, aplicable sólo para perfiles en los cuáles el porcentaje mínimo de fármaco disuelto es de 63.2%.⁽³³⁾

Se calcula mediante la siguiente fórmula.

$$TMD = \frac{t(dA_{dis} / dt) dt}{A_{dis. inf.}}$$

En donde: t = tiempo de muestreo, A_{dis} = cantidad disuelta al tiempo t, A_{dis inf.} = cantidad disuelta a tiempo infinito.

IV. RESULTADOS

4.1. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

4.1.1. DUREZA, FRIABILIDAD y PESO PROMEDIO.

Los resultados de las pruebas de control de calidad realizadas a cada uno de los lotes se presentan en la **tabla VIII**.

Tabla VIII Resultados de dureza, friabilidad y peso promedio.

PRUEBA LOTE	PESO PROMEDIO (mg)				DUREZA (Kg/cm ²)		FRIABILIDAD % de peso	
	A	B	C	D	B	D	B	D
1	649.4	505.1	288.1	488.0	11.2	13.1	0.24	0.49
2	643.5	508.0	274.1	495.6	11.2	9.8		
3	651.5	500.6	272.1	486.5	11.1	11.2		
4	647.9	513.9	272.5	482.9	11.5	9.5		
5	653.0	505.8	271.6	500.3	11.5	11.2		
6	650.6	504.8	281.1	490.2	11.7	10.6		
7	636.7	505.3	270.0	504.6	10.6	11.5		
8	642.6	511.5	284.7	507.0	11.2	8.4		
9	648.0	514.7	271.0	476.6	11.4	13.6		
10	644.3	509.2	269.3	511.6	11.6	11.2		
Promedio	646.7	507.8	275.4	494.3	11.3	11.0		
Valor máximo	653.0	514.7	288.1	511.6	11.7	13.6		
Valor mínimo	636.7	500.6	270.0	482.9	10.6	8.4		

4.1.2. IDENTIDAD.

El espectro de absorción ultravioleta de cada lote presenta los mismos máximos y mínimos que la solución de referencia, figura 6.

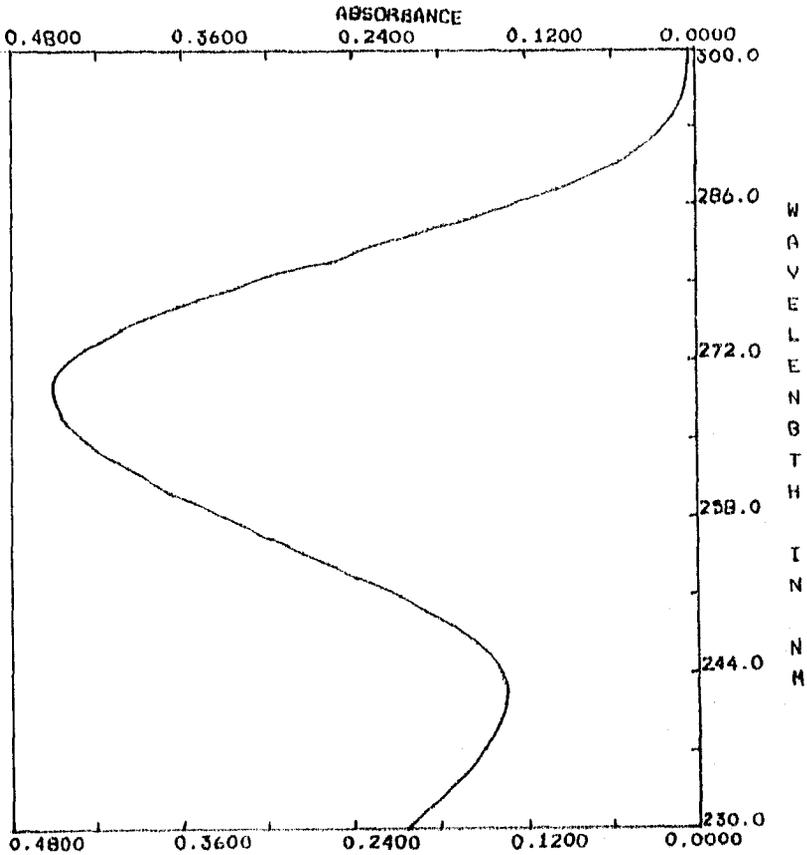


Figura 6 Espectro de Absorción Ultravioleta de Teofilina.

4.1.3. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

En la **tabla IX** se presentan los resultados correspondientes a uniformidad de contenido para cada uno de los lotes.

Tabla IX Resultados de uniformidad de contenido.

LOTE	% DE TEOFILINA POR UNIDAD DE DOSIFICACIÓN.			
	A	B	C	D
1	104.46	95.40	97.83	99.74
2	97.97	98.39	92.42	97.19
3	100.85	97.00	91.42	98.34
4	97.12	98.50	90.57	100.00
5	101.6	99.57	94.04	103.82
6	105.00	98.07	94.59	98.98
7	103.19	97.75	90.80	102.80
8	102.65	99.25	94.82	102.3
9	95.10	101.6	91.26	97.70
10	100.10	98.50	91.11	105.35
MEDIA (%)	100.80	98.34	92.88	100.59
DER (%)	3.22	1.54	2.54	2.74

4.1.4. VALORACIÓN.

Los resultados obtenidos en la valoración se presentan en la **tabla X**.

Tabla X Resultados de la valoración.

LOTE	% DE ACTIVO
A	100.21
B	98.93
C	93.04
D	100.38

4.2. PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

4.2.1. PRUEBAS DE VALIDACIÓN DE ALGUNOS PARÁMETROS DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE TEOFILINA EN LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN.

Los resultados correspondientes a repetibilidad y linealidad, en el intervalo de concentraciones de 5 a 25 $\mu\text{g/ml}$ para cada uno de los medios de disolución utilizados en el estudio; se presentan en las tablas..XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI.

Tabla XI Resultados de linealidad y repetibilidad para la cuantificación de Teofilina en fluido gástrico pH = 1.2

DIA	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)	ABSORBANCIA			PROMEDIO	DES.V. STD.	C.V. (%)
		1	2	3			
1 ^{er}	5	0.264	0.264	0.273	0.267	0.0051	1.94
	10	0.537	0.532	0.537	0.535	0.0028	0.53
	15	0.804	0.799	0.823	0.808	0.0126	1.56
	20	1.070	1.072	1.108	1.083	0.0213	1.97
	25	1.336	1.348	1.368	1.360	0.0161	1.19
	Coef. de correlación	0.9999	0.9999	0.9998			
	Pendiente	0.0535	0.0541	0.0548			
Ordenada al origen	$9.0 \cdot 10^{-4}$	$-9.0 \cdot 10^{-3}$	$3.5 \cdot 10^{-3}$				
2 ^o	5	0.265	0.260	0.264	0.263	0.0026	1.00
	10	0.537	0.536	0.540	0.537	0.0020	0.30
	15	0.826	0.811	0.823	0.820	0.0079	0.96
	20	1.094	1.089	1.101	1.094	0.0060	0.55
	25	1.361	1.356	1.367	1.361	0.0055	0.40
	Coef. de correlación	0.9999	0.9999	0.9999			
	Pendiente	0.0549	0.0549	0.0553			
Ordenada al origen	$-8.1 \cdot 10^{-3}$	$-1.3 \cdot 10^{-2}$	$-1.1 \cdot 10^{-2}$				

Absorbancia

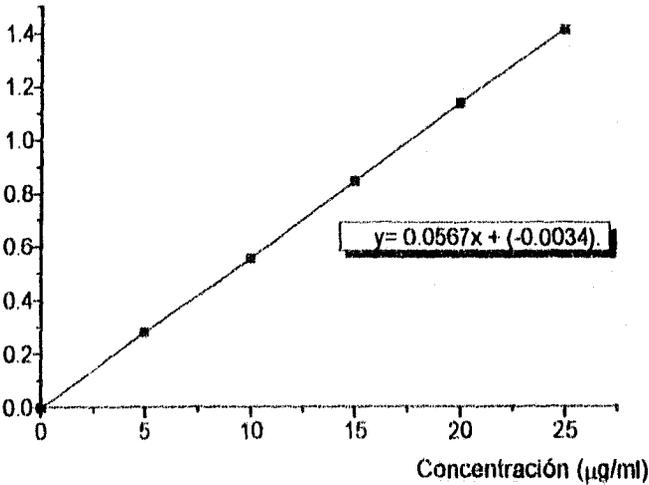


Figura 7 Linealidad del sistema para cuantificación de Teofilina en fluido gástrico pH = 1.2.

Tabla XII Resultados de linealidad y repetibilidad para la cuantificación de Teofilina en fluido intestinal pH = 7.5.

DIA	CONCENTRACIÓN (mcg/ml)	ABSORBANCIA			PROMEDIO	DESV. STD.	C.V. (%)
		1	2	3			
1 ^{er}	5	0.285	0.285	0.285	0.285	0.0000	0.00
	10	0.568	0.569	0.568	0.568	0.0005	0.10
	15	0.853	0.848	0.841	0.847	0.0060	0.00
	20	1.136	1.140	1.140	1.138	0.0023	0.71
	25	1.408	1.416	1.404	1.409	0.0061	0.70
	Coef. de correlación	0.9999	0.9999	0.9998			
	Pendiente	0.0562	0.0566	0.0562			
Ordenada al origen	$5.8 \cdot 10^{-3}$	$1.7 \cdot 10^{-3}$	$4.6 \cdot 10^{-3}$				
2 ^a	5	0.271	0.268	0.277	0.272	0.0045	1.68
	10	0.557	0.549	0.563	0.556	0.0070	1.26
	15	0.846	0.826	0.848	0.840	0.0121	1.44
	20	1.139	1.106	1.144	1.129	0.0206	1.82
	25	1.423	1.381	1.431	1.411	0.0268	1.90
	Coef. de correlación	0.9999	0.9999	0.9999			
	Pendiente	0.0577	0.0556	0.0577			
Ordenada al origen	$-1.8 \cdot 10^{-2}$	$-8.9 \cdot 10^{-3}$	$-1.4 \cdot 10^{-2}$				

Absorbancia.

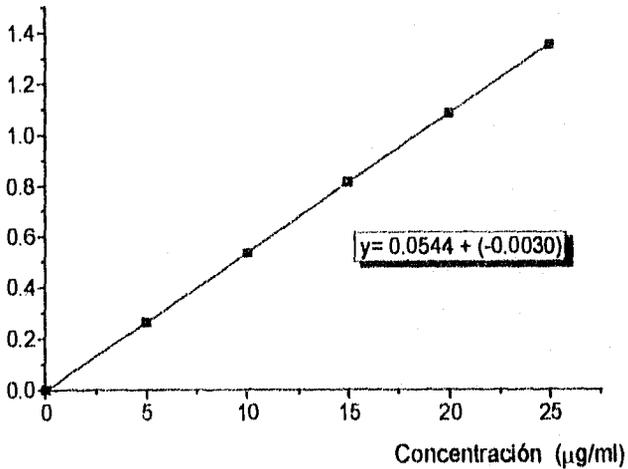


Figura 8 Linealidad del sistema para cuantificación de Teofilina en fluido intestinal pH = 7.5

Tabla XIII Resultados de linealidad y repetibilidad para la cuantificación de Teofilina en amortiguador de fosfatos pH = 3.0

DIA	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)	ABSORBANCIA			PROMEDIO	DESV. STD.	C.V. (%)
		1	2	3			
1 ^{no}	5	0.285	0.283	0.285	0.284	0.0011	0.40
	10	0.581	0.571	0.571	0.574	0.0057	1.00
	15	0.865	0.847	0.856	0.856	0.0090	1.05
	20	1.155	1.147	1.158	1.153	0.0056	0.49
	25	1.437	1.430	1.434	1.433	0.0035	0.24
	Coef. de correlación	0.9999	0.9999	0.9999			
	Pendiente	0.0575	0.0574	0.0577			
Ordenada al origen	$1.2 \cdot 10^{-3}$	$-5.4 \cdot 10^{-3}$	$-4.7 \cdot 10^{-3}$				
2 ^o	5	0.285	0.286	0.276	0.282	0.0055	1.95
	10	0.576	0.577	0.559	0.570	0.0101	1.77
	15	0.853	0.857	0.847	0.852	0.0050	0.59
	20	1.149	1.147	1.133	1.143	0.0087	0.76
	25	1.450	1.460	1.439	1.449	0.0105	0.72
	Coef. de correlación	0.9998	0.9998	0.9998			
	Pendiente	0.0580	0.0583	0.0580			
Ordenada al origen	$-8.3 \cdot 10^{-3}$	$-1.0 \cdot 10^{-2}$	$-1.9 \cdot 10^{-2}$				

Absorbancia

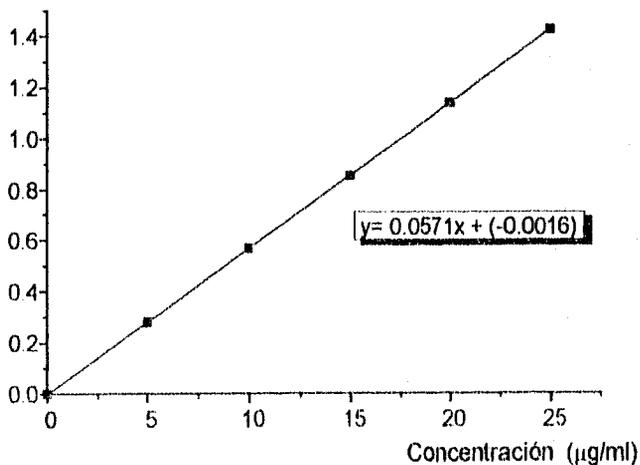


Figura 9 Linealidad del sistema para cuantificación de Teofilina en amortiguador de fosfatos pH = 3.0.

Tabla XIV Resultados de linealidad y repetibilidad para la cuantificación de Teofilina en amortiguador de fosfatos pH=7.4

DIA	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)	ABSORBANCIA			PROMEDIO	DESV. STD.	C.V (%)
		1	2	3			
1 ^{er}	5	0.285	0.284	0.283	0.284	0.0010	0.35
	10	0.581	0.572	0.573	0.575	0.0049	0.85
	15	0.857	0.857	0.855	0.856	0.0011	0.13
	20	1.145	1.141	1.140	1.142	0.0026	0.26
	25	1.442	1.415	1.419	1.425	0.0145	1.02
	Coef. de correlación	0.9999	0.9999	0.9999			
Pendiente	0.0575	0.0566	0.0567				
Ordenada al origen	$-1.4 \cdot 10^{-3}$	$-4.5 \cdot 10^{-3}$	$2.3 \cdot 10^{-3}$				
2 ^o	5	0.281	0.279	0.280	0.280	0.0010	0.35
	10	0.572	0.570	0.570	0.570	0.0011	0.20
	15	0.859	0.839	0.866	0.854	0.0140	1.63
	20	1.117	1.158	1.140	1.138	0.0205	1.80
	25	1.413	1.413	1.414	1.413	0.0005	0.04
	Coef. de correlación	0.9997	0.9996	0.9998			
Pendiente	0.0561	0.0571	0.0567				
Ordenada al origen	$5.7 \cdot 10^{-3}$	$-5.0 \cdot 10^{-3}$	$2.6 \cdot 10^{-3}$				

Absorbancia

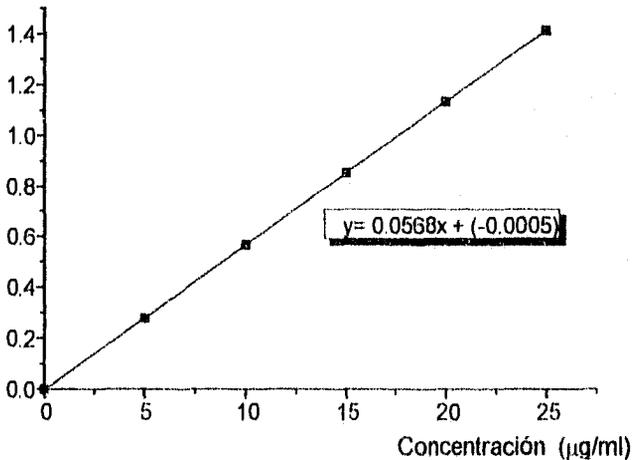


Figura 10 Linealidad del sistema para cuantificación de Teofilina en amortiguador de fosfatos pH = 7.4

Tabla XV Resultados de linealidad y repetibilidad para la cuantificación de Teofilina en amortiguador de fosfatos pH =6.0

DIA	CONCENTRACION (µg/ml)	ABSORBANCIA			PROMEDIO	DESV. STD.	C.V. (%)
		1	2	3			
1 ^{er}	5	0.276	0.280	0.280	0.278	0.0023	0.82
	10	0.570	0.560	0.571	0.567	0.0060	1.07
	15	0.841	0.846	0.844	0.843	0.0025	0.29
	20	1.133	1.134	1.125	1.130	0.0049	0.43
	25	1.402	1.407	1.399	1.402	0.0040	0.28
	Coef. de correlación	0.9998	0.9999	0.9999			
Pendiente	0.0563	0.0565	0.0558				
Ordenada al origen	$-1.0 \cdot 10^{-4}$	$-3.0 \cdot 10^{-3}$	$6.2 \cdot 10^{-3}$				
2 ^o	5	0.282	0.283	0.281	0.282	0.0010	0.35
	10	0.567	0.557	0.568	0.564	0.0060	1.07
	15	0.855	0.852	0.865	0.857	0.0068	0.79
	20	1.138	1.146	1.147	1.143	0.0049	0.43
	25	1.418	1.424	1.417	1.419	0.0037	0.26
	Coef. de correlación	0.9999	0.9999	0.9998			
Pendiente	0.0568	0.0574	0.0570				
Ordenada al origen	$-9.0 \cdot 10^{-4}$	$-8.9 \cdot 10^{-3}$	$3.0 \cdot 10^{-4}$				

Absorbancia

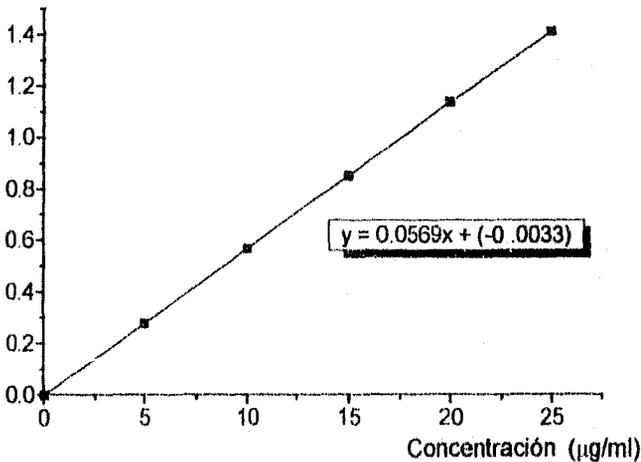


Figura 11 Linealidad del sistema para cuantificación de Teofilina en amortiguador de fosfatos pH = 6.0

Tabla XVI Resultados de linealidad y repetibilidad para la cuantificación de Teofilina en amortiguador de fosfatos pH=4.5

DIA	CONCENTRACIÓN (µg/ml)	ABSORBANCIA			PROMEDIO	DESV. STD.	C.V (%)
		1	2	3			
1 ^{ero}	5	0.280	0.283	0.281	0.281	0.0015	0.54
	10	0.566	0.563	0.575	0.568	0.0062	1.09
	15	0.843	0.838	0.840	0.843	0.0050	0.59
	20	1.131	1.127	1.122	1.126	0.0045	0.40
	25	1.421	1.400	1.402	1.407	0.0115	0.82
	Coef. de correlación	0.9999	0.9999	0.9999			
Pendiente	0.0569	0.0559	0.0557				
Ordenada al origen	$-5.9 \cdot 10^{-3}$	$2.8 \cdot 10^{-3}$	$8.9 \cdot 10^{-3}$				
2 ^o	5	0.281	0.282	0.284	0.282	0.0015	0.54
	10	0.573	0.567	0.569	0.569	0.0030	0.53
	15	0.849	0.858	0.855	0.854	0.0045	0.63
	20	1.133	1.143	1.139	1.138	0.0050	0.44
	25	1.417	1.422	1.422	1.420	0.0028	0.20
	Coef. de correlación	0.9999	0.9999	0.9999			
Pendiente	0.0566	0.0571	0.0569				
Ordenada al origen	$1.0 \cdot 10^{-3}$	$-2.4 \cdot 10^{-3}$	0.0000				

Absorbancia

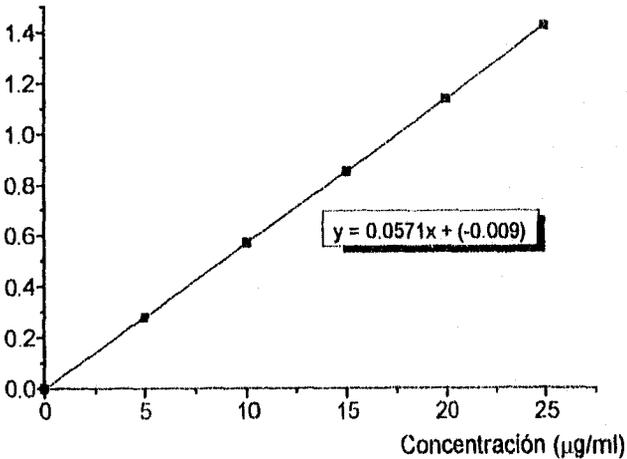


Figura 12 Linealidad del sistema para cuantificación de Teofilina en amortiguador de fosfatos pH = 4.5

4.2.2.- PERFILES DE DISOLUCIÓN.

La tabla XVII muestra los porcentajes de teofilina disueltos utilizando las condiciones establecidas en la prueba 1 (fluido gástrico sin enzimas y solución amortiguadora de fosfatos pH=6.0).

La representación gráfica de los perfiles de disolución se presentan en la figura 13.

Tabla XVII. Porcentajes de teofilina disueltos (Prueba 1)

TIEMPO (hrs)	% DE TEOFILINA DISUELTO.			
	LOTE A	LOTE B	LOTE C	LOTE D
0.16	9.08 (0.37)	4.45 (0.72)	0.87 (0.15)	6.42 (0.33)
0.33	14.68 (0.75)	6.29 (0.81)	2.07 (0.15)	9.98 (0.55)
0.66	21.57 (1.02)	9.37 (1.06)	5.23 (0.41)	14.56 (0.80)
1.0	24.8 (0.53)	13.35 (1.28)	8.59 (0.61)	19.65 (0.57)
1.5	31.52 (0.76)	20.58 (2.08)	16.58 (0.82)	24.52 (0.57)
2.0	36.34 (1.04)	26.55 (2.99)	23.44 (0.77)	29.51 (1.60)
3.0	42.47 (0.75)	41.62 (4.84)	35.31 (0.77)	41.82 (1.50)
5.0	50.05 (1.10)	48.82 (3.26)	57.27 (4.07)	59.33 (2.24)
7.0	59.03 (0.97)	52.76 (4.69)	70.47 (3.27)	71.44 (3.32)
9.0	65.38 (0.48)	58.12 (5.02)	78.40 (3.19)	81.15 (3.59)
11.0	68.12 (0.33)	68.85 (4.61)	82.75 (2.80)	90.42 (6.16)
12.0	69.55 (0.43)	74.26 (4.89)	84.40 (2.16)	93.20 (6.15)

* Los valores entre () indican la desv. std.

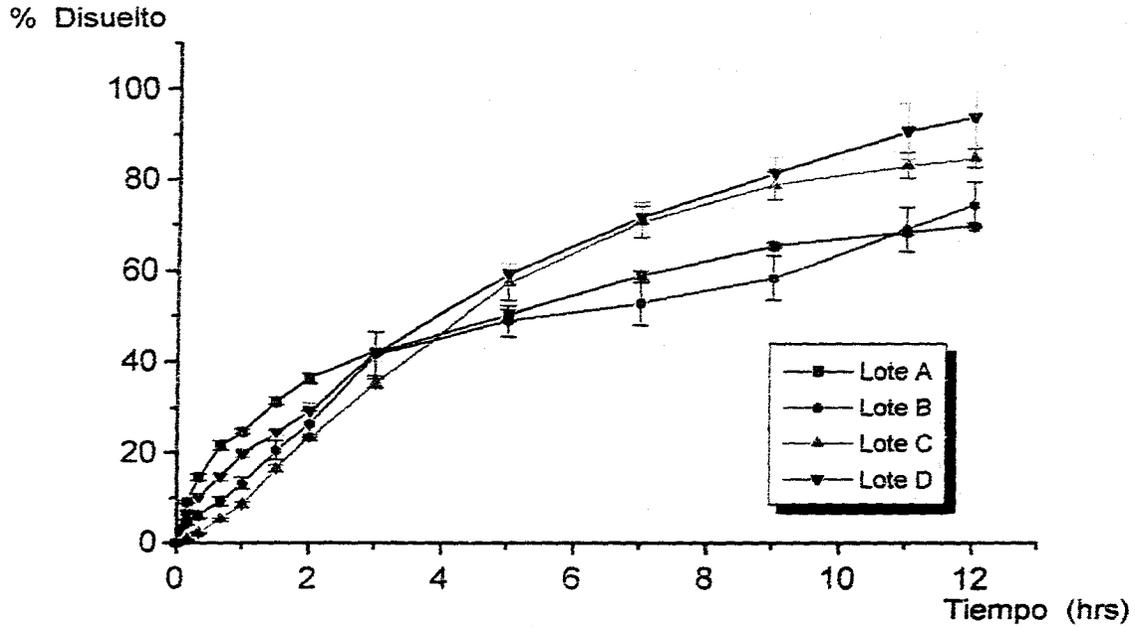


Figura 13 Perfil de disolución in-vitro para Teofilina, liberación prolongada, utilizando las condiciones establecidas en la Prueba 1 (USP XXIII).

Los porcentajes de teofilina disueltos utilizando las condiciones establecidas en la prueba 2 (amortiguador de fosfatos pH = 4.5) se presentan en la tabla XVIII.

La representación gráfica de los perfiles de disolución se presentan en la figura 14.

Tabla XVIII Porcentajes de teofilina disueltos (Prueba 2)

TIEMPO (hrs)	% DE TEOFILINA DISUELTO.			
	LOTE A	LOTE B	LOTE C	LOTE D
0.16	8.67 (0.81)	4.21 (0.22)	0.88 (0.45)	6.95 (0.27)
0.33	14.53 (0.70)	5.63 (0.34)	2.84 (0.64)	10.52 (0.42)
0.66	21.87 (0.72)	5.75 (0.30)	10.40 (1.27)	15.76 (0.34)
1.0	26.87 (0.74)	7.95 (0.69)	17.58 (1.76)	18.73 (0.72)
2.0	37.71 (0.77)	19.68 (1.29)	42.86 (3.81)	26.65 (0.58)
3.0	45.43 (0.98)	28.10 (1.97)	63.10 (4.15)	32.64 (0.84)
5.0	55.81 (1.03)	43.90 (3.34)	88.22 (4.06)	41.22 (1.26)
7.0	61.06 (0.85)	58.63 (5.21)	91.66 (3.98)	47.35 (1.30)
9.0	65.97 (1.27)	71.71 (4.51)	94.56 (3.37)	52.74 (0.91)
11.0	70.08 (1.35)	82.59 (1.42)	95.95 (3.97)	55.87 (1.67)
12.0	71.92 (1.29)	84.29 (0.97)	96.12 (3.89)	58.30 (1.57)

* Los valores entre () indican la desv. std.

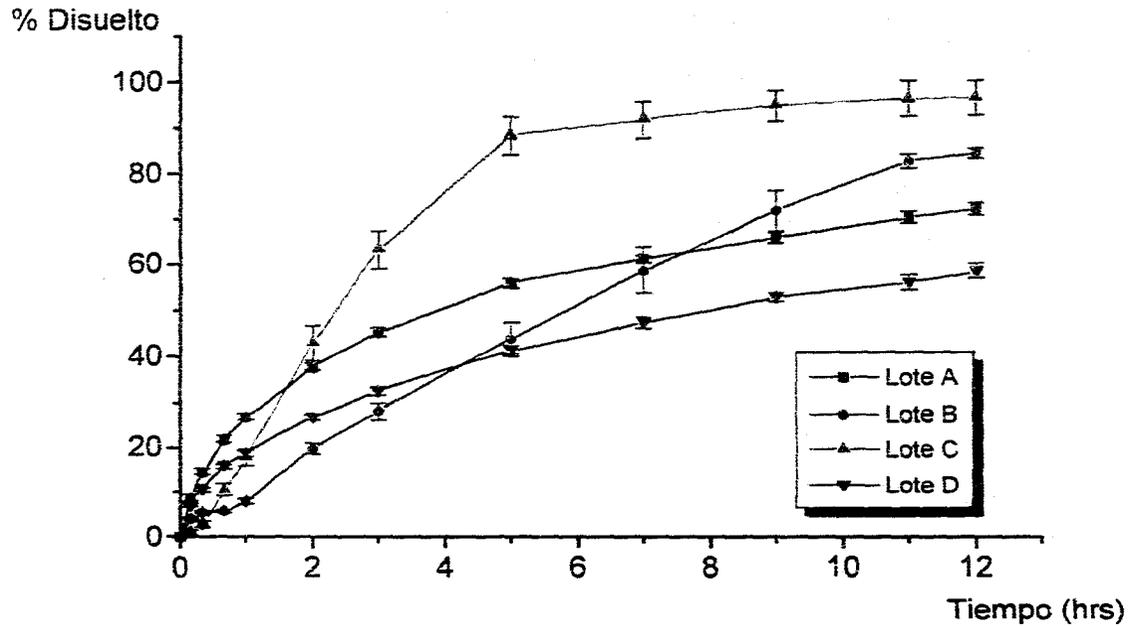


Figura 14 Perfil de disolución in-vitro para Teofilina, liberación prolongada, aplicando las condiciones establecidas en la **Prueba 2** (USP XXIII).

Los porcentajes de teofilina disueltos utilizando las condiciones establecidas en la prueba 3 (fluido gástrico y fluido intestinal) se presentan en la tabla XIX.

La representación gráfica de los perfiles de disolución se presentan en la figura 15.

Tabla XIX Porcentajes de teofilina disueltos (Prueba 3)

TIEMPO (hrs)	% DE TEOFILINA DISUELTO.			
	LOTE A	LOTE B	LOTE C	LOTE D
0.16	9.36 (0.32)	4.74 (0.60)	0.88 (0.19)	6.71 (0.27)
0.33	14.32 (0.41)	6.54 (0.71)	2.43 (0.56)	10.33 (0.42)
0.66	20.87 (0.70)	9.66 (0.96)	5.36 (1.09)	15.09 (0.34)
1.0	24.87 (0.74)	14.32 (1.32)	8.16 (0.52)	20.20 (0.72)
1.5	68.04 (1.47)	25.88 (2.05)	21.85 (1.83)	29.69 (0.58)
2.0	74.45 (3.04)	35.25 (2.42)	30.06 (2.30)	37.46 (0.84)
3.0	90.08 (2.99)	40.34 (2.09)	43.07 (2.72)	46.72 (1.22)
5.0	95.60 (2.02)	52.14 (4.11)	61.22 (3.39)	63.67 (1.26)
7.0	97.22 (1.47)	56.27 (4.34)	71.64 (4.69)	72.75 (1.30)
9.0	96.28 (1.48)	68.30 (5.55)	77.15 (4.75)	79.04 (0.91)
11.0	96.78 (1.28)	80.10 (6.31)	79.07 (5.66)	84.22 (1.67)
12.0	96.78 (1.28)	84.19 (6.62)	80.25 (5.44)	87.10 (1.57)

* Los valores entre () indican la desv. std.

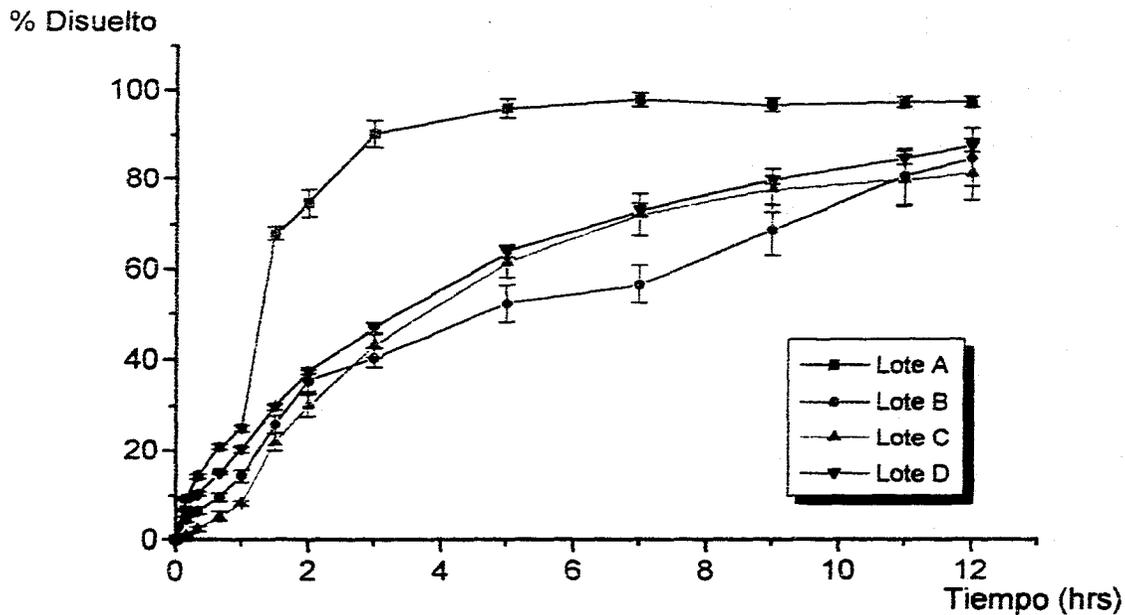


Figura 15 Perfil de disolución in-vitro para Teofilina, liberación prolongada, aplicando las condiciones establecidas en la **Prueba 3** (USP XXIII).

Los porcentajes de teofilina disueltos utilizando las condiciones establecidas en la prueba 4 (amortiguador de fosfatos pH = 3.0 y 7.4) se presentan en la **tabla XX**.

La representación gráfica de los perfiles de disolución se presentan en la **figura 16**.

Tabla XX Porcentajes de teofilina disueltos (Prueba 4)

% DE TEOFILINA DISUELTO.				
TIEMPO (hrs)	LOTE A	LOTE B	LOTE C	LOTE D
0.16	7.31 (0.56)	3.93 (0.16)	1.13 (0.29)	5.72 (0.42)
0.33	11.88 (0.70)	5.46 (0.22)	3.55 (0.33)	8.85 (0.57)
0.66	18.33 (1.34)	8.14 (0.41)	12.47 (1.75)	13.63 (0.68)
1.0	22.40 (1.56)	10.60 (0.44)	23.99 (3.57)	18.25 (1.02)
2.0	31.75 (1.84)	16.62 (0.83)	57.72 (5.75)	23.52 (1.19)
3.0	37.69 (1.17)	23.19 (1.21)	82.24 (5.23)	29.05 (0.92)
4.0	42.04 (2.37)	28.92 (1.51)	87.49 (3.26)	39.78 (1.79)
5.0	102.76 (1.42)	34.69 (1.70)	88.24 (3.40)	54.02 (2.26)
7.0	102.76 (1.42)	39.25 (2.21)	88.63 (3.46)	69.01 (4.75)
9.0	102.76 (1.42)	48.99 (2.89)	89.46 (3.60)	76.89 (5.30)
11.0	102.76 (1.42)	57.64 (3.53)	90.02 (3.10)	85.33 (4.86)
12.0	102.76 (1.42)	62.99 (4.69)	90.02 (3.10)	88.07 (3.40)

* Los valores entre () indican la desv. std.

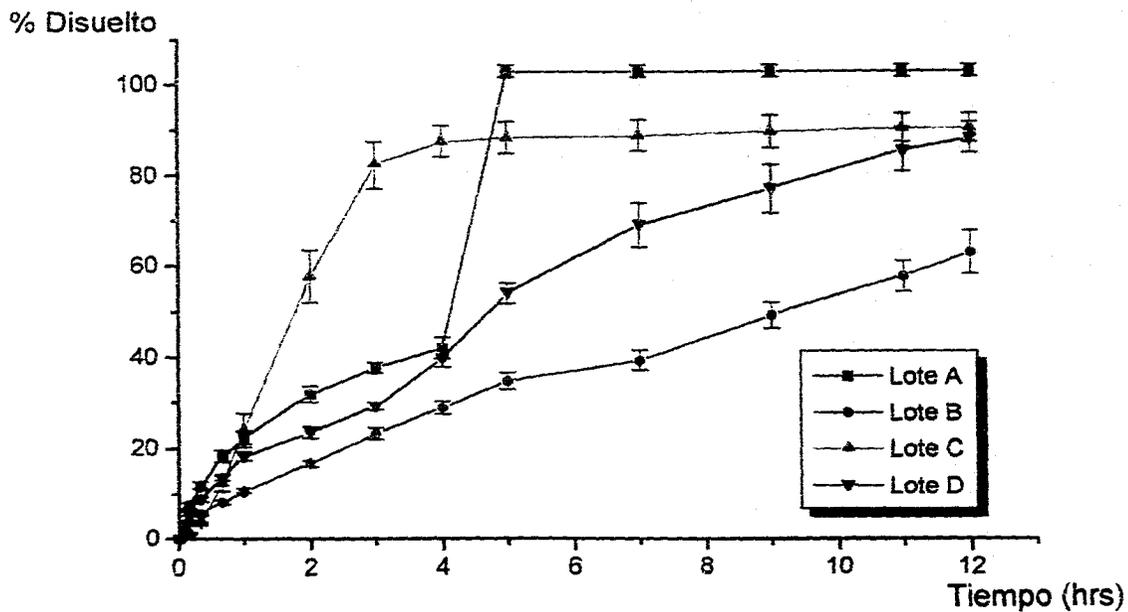


Figura 16 Perfil de disolución in-vitro para Teofilina, liberación prolongada, aplicando las condiciones establecidas en la **Prueba 4 y 5** (USP XXIII).

4.2.3.- CINÉTICAS DE DISOLUCIÓN.

Los resultados correspondientes a las cinéticas de disolución se presentan en la **tabla XXI**.

En base al modelo de disolución al cual se ajustarán los datos se determinó la constante de disolución (K_d) y el tiempo de vida media ($t_{1/2}$), los cuales se muestran en la **tabla XXII**.

Tabla XXI Resultados de los coeficientes de correlación y pendiente para cada uno de los modelos de disolución

		ORDEN CERO		PRIMER ORDEN		RAÍZ CUADRADA		RAÍZ CUBICA		DOS TERCIOS	
LOTE	PRUEBA	r	m	r	m	r	m	r	m	r	m
A	1	0.906	-4.699	0.969	-0.089	0.941	0.556	0.952	0.159	0.930	1.725
	2	0.884	-4.888	0.959	-0.0951	0.926	1.854	0.938	0.168	0.913	1.806
	3*	0.800	-19.734	0.963	-0.681	0.889	2.952	0.917	0.941	0.858	8.365
	4*	0.937	-8.688	0.963	-0.114	0.951	0.892	0.956	0.241	0.947	2.934
B	1	0.929	-5.594	0.972	-0.101	0.957	0.645	0.964	0.184	0.949	2.018
	2	0.989	-7.194	0.984	-0.154	0.998	0.888	0.996	0.260	0.997	2.707
	3	0.945	-6.406	0.976	-0.139	0.975	0.797	0.979	0.234	0.968	2.426
	4	0.987	-4.826	0.995	-0.075	0.994	0.520	0.994	0.144	0.992	1.665
C	1	0.943	-7.558	0.994	-0.165	0.976	0.770	0.984	0.242	0.966	2.185
	2*	0.922	-14.524	0.976	-0.387	0.895	1.027	0.920	0.354	0.869	2.703
	3	0.893	-7.086	0.967	-0.147	0.934	0.707	0.946	0.221	0.921	2.024
	4	0.963	-24.814	0.982	-0.580	0.981	2.589	0.981	0.825	0.976	7.278
D	1	0.967	-7.370	0.984	-0.209	0.997	0.935	0.998	0.296	0.991	2.646
	2	0.930	-4.097	0.971	-0.065	0.952	0.407	0.959	0.116	0.945	1.261
	3	0.919	-6.698	0.995	-0.164	0.967	0.806	0.979	0.249	0.953	2.332
	4	0.973	-7.160	0.986	-0.173	0.992	0.852	0.993	0.263	0.988	2.471

- Las celdas sombreadas indican la cinética a la cual se ajustan los datos.
- ✦ Sólo se incluyeron en el análisis los datos de las primeras 4 horas de disolución
- ♣ Sólo se incluyeron en el análisis los datos de las primeras 7 horas de disolución.

Tabla XXII. Parámetros de disolución ajustando los datos a la cinética a la cual se ajustan los datos.

LOTE	PRUEBA	K_{dis} (hr ⁻¹)	$t_{1/2}$ (hr.)	TMD (hr.)
A	1	0.089	7.788	3.657
	2	0.095	7.296	3.589
	3	0.681	1.017	1.951
	4	0.114	6.080	3.590
B	1	0.101	6.862	4.983
	2	0.154	4.501	5.837
	3	0.139	4.986	5.160
	4	0.075	9.242	∅
C	1	0.165	4.200	4.851
	2	0.387	1.791	3.302
	3	0.147	4.715	4.111
	4	0.580	1.195	2.227
D	1	0.209	3.316	4.931
	2	0.065	10.663	∅
	3	0.164	4.226	4.185
	4	0.173	4.006	5.138

∅ No se calcularon por presentar una liberación menor al 63.2%

5.1 CONTROL DE CALIDAD.

Las pruebas de dureza y de friabilidad sólo se realizaron a los lotes B y D ya que son los que corresponden a tabletas. La dureza de los dos lotes se encontro alta (**tabla VIII**), sin embargo, los límites para este parámetro no son muy estrictos, ya que dependen del tipo de formulación y de cada laboratorio en particular. En lo que respecta a friabilidad, ambos lotes cumplen con las especificaciones.

La prueba de identidad fue positiva para todos los lotes, presentando el espectro de absorción ultravioleta de la sustancia de referencia y de las muestras, un máximo de absorción a una longitud de onda cercana a 271 nm (**figura 6**).

Para formulaciones de liberación prolongada conteniendo teofilina, los límites establecidos por la USP XXIII para la prueba de valoración indican que el porcentaje de activo debe encontrarse entre 90.0-110.0% de la cantidad indicada en el marbete y para la prueba de uniformidad de dosis el límite es de 85.0-115.0% (para cada unidad de dosificación) y una desviación estándar relativa (DER) menor o igual a 6.0%; de acuerdo con los resultados presentados en las **tablas IX y X**, se demuestra que todos los lotes cumplen con las especificaciones

En general las pruebas de control de calidad, fueron aceptables para todos los lotes, comprobándose de esta manera que pueden ser considerados como equivalentes farmacéuticos.

V. ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.2. PRUEBAS DE VALIDACIÓN DE ALGUNOS PARÁMETROS DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.

Se determinó linealidad y repetibilidad del sistema para la cuantificación de teofilina en los medios de disolución indicados en la sección 3.3.3. El intervalo de concentraciones en el que se evaluó comprendió, 5,10,15,20,25 µg/ml.

5.2.1 LINEARIDAD.

La linealidad del sistema se evaluó en los medios de disolución, las curvas estandar obtenidas presentaron un coeficiente de correlación promedio de 0.9999, una pendiente de 0.0565 y una ordenada al origen de $3.5 \cdot 10^{-3}$, por lo que se considero al método lineal en el intervalo de 5-25µg/ml.

5.2.2..REPETIBILIDAD.

Los coeficientes de variación obtenidos para cada nivel de concentración se presentan en las **tablas XI,XII,XIII,XIV,XV,XVI**; se observa que el valor promedio más alto obtenido es de 1.9%, el cual es menor al límite establecido para métodos espectrofotométricos (3.0%).

En base a los resultados obtenidos, se consideró que la linealidad y repetibilidad del método analítico son aceptables para los fines de este trabajo.

5.3 PERFILES DE DISOLUCIÓN.

PRUEBA 1

Los porcentajes de teofilina disueltos en los 4 lotes, aplicando las condiciones especificadas en la prueba 1, se observan en la **figura 13**.

Los lotes A, B y C presentan una baja disolución obteniéndose un porcentaje promedio de teofilina disuelta después de 12hrs de 69, 74 y 84% respectivamente; el lote D es el que presenta el valor más alto siendo éste de 93.0%.

Los límites farmacopeicos establecidos en los tiempos 1,2,4,6,8hrs no son cumplidos por ninguno de los lotes, siendo el lote D el que más se aproxima a las especificaciones.

Las curvas de disolución obtenidas para cada lote, presentan un comportamiento similar, por lo tanto las condiciones de trabajo no tienen una influencia significativa en la velocidad de disolución in vitro, aplicando las condiciones especificadas.

Es importante indicar que el principal inconveniente de esta prueba es la baja disolución de teofilina, independientemente del mecanismo de liberación utilizado en la producción de los diferentes lotes

PRUEBA 2.

El comportamiento de los lotes A y B (**figura 14**), en esta prueba es muy similar al que presentan en la prueba 1, obteniéndose una disolución baja; en contraste, el lote D que presentaba la máxima liberación en la prueba 1; en ésta, muestra la disolución más baja (60%) después de 12 horas.

El lote C es el que se acerca más a las especificaciones de esta prueba, liberándose el 96% de teofilina después de 12 hrs.

Los parámetros farmacopeicos, sólo se ajustan al lote C, el cual cumple con los límites establecidos a los tiempos 1, 2, 4, 8hrs, liberando el 80% de teofilina durante las primeras 8hrs.

En esta prueba, los perfiles de disolución para cada lote no presentan un comportamiento similar, observándose una diferencia de 38% entre los porcentajes disueltos para el lote D y el lote C, lo cual es muy significativo

De acuerdo a los resultados obtenidos, es importante indicar, que las condiciones de disolución, tienen una marcada influencia en la liberación in vitro de estos medicamentos

PRUEBA 3.

Los perfiles de disolución de los lotes B C y D son muy similares, disolviéndose después de 12hrs el 84, 80 y 87% de teofilina respectivamente (figura 15).

En esta prueba, en el lote A se disuelve el 90% de fármaco durante las primeras 3hrs, a pesar de ésto, cumple con las especificaciones establecidas en la USP

De acuerdo a los resultados, esta prueba es la más adecuada, ya que independientemente del comportamiento de los lotes, los medios de disolución (fluido gástrico y fluido intestinal) son los que mejor simulan las condiciones del organismo y por lo tanto una adecuada liberación de los productos en estos medios, generalmente implica una adecuada biodisponibilidad.

PRUEBAS 4 y 5.

Estas pruebas son las menos adecuada para la liberación de los productos, ya que los lotes no presentan un comportamiento similar, observándose una diferencia de porcentajes disueltos entre el lote A y el lote B de 40%, lo cual es muy significativo (figura 16).

El comportamiento de cada lote no sólo varía en lo que respecta a los porcentajes disueltos, sino también en lo que respecta a los tiempos en los cuales se libera el 100% del activo; ésto es más evidente en el lote A, en el cual su liberación está extremadamente influenciada por el cambio de pH durante la prueba, presentando éste una disolución del 40% durante las primeras 3.5 hrs y disolviéndose el 100% de teofilina, 1hr después de realizar el cambio de pH a 7.4; a pesar de ésto, el lote A cumple con los límites establecidos en la prueba 4 en los diferentes tiempos de muestreo.

En el lote C se disuelve el 80% de teofilina durante las primeras 3.5 horas; los lotes B y D presentan una disolución baja: 62% y 88% respectivamente y no cumplen con los límites establecidos para la prueba 4 y la prueba 5

Las condiciones de trabajo en este caso tienen una marcada influencia sobre la velocidad de disolución de la teofilina en los lotes A y C.

En general, la mayoría de los lotes presentan una liberación baja en las 5 condiciones sin embargo ésto no necesariamente depende del mecanismo de liberación, ya que el limitado volumen del medio de disolución y por lo tanto las condiciones de saturación de éste tienen influencia en los índices de disolución

Analizando el comportamiento de cada lote en los medios de disolución, se considera que en el lote A la liberación del activo es dependiente del pH, presentando una liberación baja a pHs bajos y significativamente más alta a pHs mayores de 6.

El lote B, independientemente de la prueba aplicada, presenta perfiles de disolución semejantes, no observándose cambios bruscos en la liberación a causa del cambio de pH, sin embargo, en todas las pruebas presenta una baja liberación.

El lote C presenta un mecanismo de liberación sensible a los cambios de pH, disolviéndose una mayor cantidad de teofilina a pHs bajos.

El lote D presenta perfiles de disolución iguales en las pruebas 1,3 y 4, por lo que se puede considerar que los cambios de pH no influyen significativamente en la velocidad de disolución, aunque ésta disminuye a pHs bajos.

5.4 CINÉTICAS DE DISOLUCIÓN.

Los resultados demuestran, la inaplicabilidad de las cinéticas de orden cero y dos tercios, ya que la mayoría de los datos se ajustan a la cinética de primer orden (**tabla XXI**); lo cual implica, que la cantidad liberada depende de la concentración de fármaco disponible para la disolución.

Algunos resultados se ajustan a la ecuación cuadrada de Higuchi y a la cinética de raíz cúbica, en estos casos la liberación del fármaco está influenciada por el diámetro de la matriz en la que se encuentra y la difusión del fármaco a través de ésta.

VI. CONCLUSIONES

- VI. 1 Las pruebas de control de calidad efectuadas a los diferentes lotes, demostraron, que éstos cumplen con los requerimientos farmacopeicos, por lo que pueden ser considerados como equivalentes farmacéuticos.
- VI. 2 Dado que los resultados de las pruebas de validación de los parámetros estudiados fueron satisfactorios, se considera que el método analítico es confiable para medir la concentración de teofilina en los diferentes medios de disolución utilizados en el estudio.
- VI. 3 Las condiciones de disolución de las 5 pruebas oficiales tienen una marcada influencia sobre la velocidad de disolución in vitro de las formulaciones, principalmente en la prueba 3 y 4, debido al cambio brusco de pH durante la prueba.
- VI. 4 En los lotes A, B y C, la disolución de teofilina es dependiente del pH, esto es más evidente en los medicamentos formulados en microgránulos.
- VI. 5 De acuerdo a los resultados, las pruebas más adecuada para determinar la disolución de teofilina, independientemente del mecanismo de liberación que se haya utilizado en su diseño, son las pruebas 1 y 3.
- VI. 6 En general, todos los productos presentaron una disolución baja, sin embargo, esto no sólo se atribuye necesariamente al mecanismo de liberación, ya que el limitado volumen del medio de disolución y las condiciones de saturación de este, influyen en los índices de disolución.
- VI. 7 Los resultados demuestran la inaplicabilidad de la cinéticas de orden cero y de dos tercios, ya que la mayoría de los datos se ajustan a la cinética de primer orden, lo cual implica, que la cantidad disuelta depende de la concentración de fármaco disponible para la disolución.
- VI. 8 Las pruebas oficiales y la gran variedad de métodos descritos en la bibliografía, no son capaces de reproducir las condiciones fisiológicas, por lo cual es necesario realizar estudios in vivo para determinar la biodisponibilidad y rendimiento de la acción prolongada.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Abu T. "Effect of diffusion layer pH an solubility on the dissolution rate of pharmaceutical acids an their sidium salts, salicylic acid, theophylline and benzoic acid " *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 74, No. 2, 148-154 (1985).
2. Aiache J. " *Biofarmacia* " *El Manual Moderno México* (1983).
3. Aíache J. and Pierre N. " New results on an in-vitro model for the study of the influence of fatty meals on the bioavailability of theophylline controlled release formulations " *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol 78, No. 3, 261-263 (1989).
4. Bee - Hwan. and Chang Koo. " Dissolución theophylline from sustained - release dosage forms and correlation with saliva bioavailability parameters " *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol 76, No. 10, 784-787 (1987).
5. Blanchard J. " A rapid and specific high - performance liquid chromatographic assay for theophylline in biological fluids " *Journal Chromatografic Sciences*, vol 28, No. 6 303-306 (1990)
6. Bowman W and Rand M. " *Farmacologia. Bases bioquímicas y patológicas* " 2ª edición. Interamericana Mex. (1984).
7. Cohen J, Hubert B. " The development of USP, dissolution and drug release standars " *Pharm. Research*. vol 7, No. 10, 1983-1987 (1990).
8. Chien Y. " *Novel drug delivery systems* " vol 14. Marcel Dekker Inc. USA. (1982).
9. Chien Y. " *Novel drug delivery systems* " vol 50. 2ª edición. Marcel Dekker Inc. E.U.A. (1987).
10. Dallas P. and Gerogiannis V. " Comparative pharmacokinetics and bioequivalence of tow theophylline 300mg sustained release formulones at oral dosing steady state " *Drug develoment an industrial pharmacy*. vol 2, No. 10, 1245-1254 (1995).
11. Elks J. and Ganellin C. " *Dictionary of drugs* ., First edition, Chapman and Hall. págs. 1179 -1180., USA 1990.
12. Esbelin B. and Beyssac E. " A new method of dissolution in vitro, the bio-dist aparatus: compariason with rotatng bottle method and in vitro: in vivo correlations " *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol 80, No. 10, 991-994 (1991).
13. *Farmacology Terapeutic Vol II*. Edit. Churchill - Livingstone. Britanic (1991)
14. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*., VI edición. Secretaria de salud, México (1994)º, págs. 128-129, 195-196.
15. Florey K. " *Analytical Profiles of Drug Substances* " vol. IV Academic Press Inc. (1975), págs. 468-493.
16. Fu Lu M. and Woodward S. " Xanthan gum and alginate based. Controlled release theophylline formulations " *Drug develoment an industrial pharmacy*. vol. 17, No. 14, 1987-2004 (1991).

17. Georarakis M. and Panagopoulou A. "Development of a new controlled release theophylline tablet: in vitro and in vivo studies" Drug development and industrial pharmacy. vol. 16, No. 2, 315-329 (1990).
18. Goodman L. and Gilman. "Bases farmacológicas de la terapéutica" 8ª edición. Ed. Panamericana. USA (1993), págs. 605-616.
19. Guerrero B. "Estudio de disolución de T.N.P. en medicamentos de acción controlada" tesis UNAM Fac. Química (1981).
20. Información de medicamentos, Tomo II., Ministerio de sanidad y consumo. España (1989).
21. Jalal I. and Zmaily E. "Dissolution kinetics of commercially available controlled-release theophylline preparations" International Journal of Pharmaceutics, vol. 52, 63-70 (1989).
22. Khanna K. and Rao G. "Mass spectrometric identification of methylxanthines and methyluric acids, the possible metabolites of caffeine" Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 61, No. 11, (1972).
23. Lagas M. and Jonkman J. "Studies on the delivery mechanisms of theophylline from a sustained release tablet." Drug development and industrial pharmacy. vol. 12, No. 4, 489-506 (1986).
24. Leakey T. "Simultaneous analysis of theophylline, caffeine and eight of their metabolic products in human plasma by gradient high-performance liquid chromatography" Journal of Chromatography, No. 507, 199-220 (1974).
25. Lieberman H. "Pharmaceutical dosage forms tablets" vol III Marcel Dekker Inc. New York (1982).
26. Martindale "The extra pharmacopoeia" Thirtieth edición. The Pharmaceutical Intl. Press (1993), págs. 1324-1327.
27. Maturu P. "Influence of a high fat breakfast on the bioavailability of theophylline controlled release formulations: An vitro demonstration of an in vivo observation" Journal of Pharmaceutical Sciences, vol 75, No. 12, 1205-1207 (1986).
28. Meyer M. and Straughn A. "The effect of gastric pH on the absorption of controlled release theophylline dosage forms in humans" Pharmaceutical Research, vol 10, No. 7, 1037-1044 (1993).
29. Mikhailova D. and Naidenov S. "Comparative in vitro and in vivo study of theotard and theodur" Acta Pharmaceutical Technology vol 34, No. 2 196-199 (1988)
30. Nicklasson M. and Wennergren B. "A collaborative in vitro dissolution study using the flow-through method" International Journal of Pharmaceutics, vol. 37, 195-202 (1987).
31. Orduña S. "Aspectos biofarmacéuticos sobre liberación sostenida de aminofilina" tesis UNAM Fác. Química (1993).
32. Remington's "Pharmaceutical Sciences" 18ª edición. Mack Publishing Co. Phil. USA (1990), págs 1676-1686.

33. Rivero I. " Estudio comparativo de disolución de productos comerciales conteniendo cimetidina ". Tesis UNAM. (1994)
34. Robinson J, Lee V. " Controlled drug delivery fundamentals and applications " vol 29, 2ª edición. Marcel Dekker Inc. USA (1987).
35. Roman F. "Inovación y desarrollo farmacéutico" Asociación Farmacéutica Mexicana. 1990.
36. Ruiz S. " Monitoreo de teofilina en pacientes hospitalizados con problemas pulmonares " tesis UNAM Fác. Química (1994)
37. Sandoval B. " Farmacocinética de Teofilina " tesis Facultad de Química UNAM (1992).
38. Sanghvi P. and Nambiar J. " Comparison of three dissolution devices for evaluating drug release " Drug development an industrial pharmacy. vol. 20, No. 6, 961-980 (1994).
39. Shah V and Riegelman S. " GLC Determination of theophylline in biological fluids " Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 63, No. 8, (1974).
40. Sips A. P. and Edelbroek R. M. " food does not effect bioavailability of theophylline from Theolin Retard " Journal Clin. Pharmacol, No. 26, 405-407, (1984).
41. Simon L. and Cardona L. " Effect of pH on theophylline release from partially esterified alginic acid matrices. " Drug development an industrial pharmacy. vol. 20, No. 15, 2341-2351 (1994).
42. Singh R. and Lalla J. " A diffusion controlled drug delivery system for theophylline " Drug development an industrial pharmacy. vol. 20, No. 7, 1225-1238 (1994).
43. Smolen V. " Controlled bioavailability " vol 2 Jhon Wiley & Sons. USA (1984).
44. The Merk Index. Eleventh edition. Published Merck an Co. Inc. USA (1988), pág. 1461.
45. Tingstad J. and Riegelman S. " Dissolution rate studies I: Design and evaluation of a continuous flow apparatus " Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 59, No. 5, 692-696 (1970).
46. USP XXIII., The National Formulary (1995), págs. 3103-3105.
47. Vasant V. " Drug Delivery Systems (oral drug delivery) " J. Clin. Pharmacol. vol. 31, 98-115 (1991).
48. Vashi V. and Meyer M. " Effect of pH on the in-vitro dissolution and in vivo absorption of controlled - release theophylline in dogs " Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 77, No. 9, 760-764 (1988).
49. Zhang G. and Vadino W. " Evaluation of the flow-through cell dissolution apparatus, effects of flow rate, glass beads and tablet position on drug release from different type of tablets " Drug development an industrial pharmacy. vol. 20, No. 13, 2063-2087 (1994).

APENDICE I

1.- Cálculos para determinar la linealidad del método

a) Pendiente (m)

$$m = \frac{N(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{N(\sum x^2) - (\sum x)^2}$$

b) Ordenada al origen (b)

$$b = \frac{\sum y - m(\sum x)}{N}$$

c) Coeficiente de correlación lineal (r)

$$r^2 = \frac{\{N(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)\}^2}{\{N(\sum x^2) - (\sum x)^2\} \{N(\sum y^2) - (\sum y)^2\}}$$
$$r = \sqrt{r^2}$$

2.- Cálculos para determinar la repetibilidad del método.

a) Valor promedio. (\bar{x})

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

b) Desviación estandar (s).

$$s = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

c) Coeficiente de variación:

$$C.V = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$$

3.- Cálculos para determinar los porcentajes de teofilina disuelta.

- a) Interpolar las absorbancias en la curva estándar para obtener las respectivas concentraciones

$$y = mx + b$$

En donde:

x= concentración de teofilina

y= absorbancia obtenida.

b= ordenada al origen de la curva estándar.

m= pendiente de la curva estándar.

- b) Corrección de los valores con el factor de dilución.

conc.de teofilina correg. ($\mu\text{g/ml}$) = F.D * conc. de teofilina en obtenida de la interpolación.

- c) Corrección de los valores con el volumen del medio de disolución y pureza de la sustancia de referencia.

mg de teofilina por tableta = Conc. de teofilina ($\mu\text{g/ml}$) * 900ml * 1.003 * 1mg/1000 μg .

- d) Porcentaje disuelto.

% disuelto = (mg de teofilina por tableta * 100) / mg de teofilina indicados en el marbete