



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES:
ZARAGOZA**

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE TABLETAS DE
PENTOXIFILINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA POR MEDIO
DE MATRICES**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

ANTONIO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

**DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. MARÍA CIRENIA SANDOVAL
LÓPEZ**

**ASESOR DE TESIS: Q.F.B. MARÍA DE LOURDES CERVANTES
MARTÍNEZ**

MAYO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se lo dedico a la familia completa: a mis hijos, mi esposa, padres, hermanos, tíos, abuelos, cuñados, suegros, amigos y compañeros de trabajo.

A Juan Antonio y Norma Angélica (mis hijos) por qué son un pedazo de cielo en ésta tierra y motivo suficiente para completar una de las tantas metas trazadas en la mocedad.

A Norma (mi esposa) por estar a mi lado desde que éramos estudiantes de la carrera de QFB, en la que los sueños se fusionaban con la fantasía, la dulzura de un beso y un anhelo gritado en el silencio.

A Don Cuco y Doña Sofía (mis padres) que con sus virtudes han logrado que pueda alcanzar ésta meta, su ejemplo más formativo, el trabajo constante y la disciplina para ser libres.

A Sofía, Chucho y Rafa (mis hermanos) con quien he compartido toda una vida y con quienes hemos forjado una idea quijotesca de la lucha diaria.

Al tío Vérulo y al tío Chalino que me han enseñado siempre con el ejemplo de un maestro, con alguna idea, con alguna lección o con algún regaño y con el trabajo por delante por muy rudo que fuese. También a la tía Pretro, a la tía Nila, a la tía Irma y mi abuela Carmen quienes han estado presentes en importantes facetas de mi vida.

A mi Abuelo Tacho quien siempre creyó que el estudio era lo más importante para la emancipación del hombre, fue quien con algún cuento daba una lección de vida.

A Concha y Fredy (mis compadres) quienes me han brindado su apoyo incondicional y me han brindado una mano amiga siempre.

A la Dra. Rosalía (mi cuñada) y mi amigo el Dr. Tirso que no han reparado en apoyarnos cuando así se ha requerido.

A Don Tacho y Doña Hortencia (mis suegros) que me han cobijado dentro de su gran familia.

A Porfirio y Marquelia, Ángel y Alma, Margaro y Olivia, a Rosa y sus hijos con quienes he convivido estos últimos años.

A mis maestros en general en toda la etapa de mi vida escolar, especialmente a la QFB Ma. Cirenía Sandoval López y la QFB Lourdes Cervantes por su gran paciencia para la conclusión de éste proyecto.

A los distintos trabajadores con quien he tenido el gusto de trabajar y con quien he aprendido mucho acerca de los procesos farmacéuticos. A todos mis amigos de hoy y de siempre.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a sus maestros y trabajadores por que son compañeros constantes de miles de sueños de superación intelectual y humana.

Al pueblo de México quien soporta sobre sus espaldas el dolor callado de la injusticia de los gobernantes, de los políticos, de los medios de comunicación, del sistema financiero, los sistemas de salud y la burocracia que componen un lastre muy pesado de cargar.

La dedicatoria más importante se la dedico a Dios quien me ha conducido por sus distintos caminos y me ha permitido conocer esta pequeña parte de la ciencia de salud como lo es la fabricación de los medicamentos, me ha mandado a unos hijos brillantes y una excelente esposa y compañera de la vida.

ÍNDICE DE TEMAS

A3	Introducción	1
A4	Fundamentación teórica	2
A5	Planteamiento del problema	33
A6	Objetivos	35
A7	Hipótesis	36
A8	Metodología	37
A9	Material y equipo utilizado en el desarrollo.	38
A10	Resultados	51
A11	Análisis de resultados	58
A12	Conclusiones	61
A13	Glosario de términos	66
A14	Bibliografía	63
A15	Sugerencias	62

INTRODUCCIÓN

El desarrollo farmacéutico es parte primordial para el sostenimiento de las empresas dedicadas al desarrollo, producción y comercialización de medicamentos, en México, la importancia radica en que de esta forma se busca la oportunidad de ofertar producto al mercado que cumpla con los requisitos regulatorios, que sea tecnológicamente viable y con rendimientos comerciales, que finalmente cada empresa destina estratégicamente que sectores cubrir

Los recursos económicos para investigación y desarrollo de medicamentos se han destinado de manera diferente en las empresas farmacéuticas. En las empresas globalizadas los recursos de investigación y desarrollo están dirigidos en la búsqueda de nuevas moléculas, innovación con terapia alternativa en el campo de la biotecnología y la genética que sostienen el futuro mercado de ellas, en las filiales, la adaptación de las formulaciones y procesos provenientes de la casa matriz aunado a la necesidad imperiosa de reducir los costos de la cadena productiva, en las nacionales es dentro de la incorporación en el mercado de los Genéricos Intercambiables (GI), en la obtención del registro sanitario ante la Secretaria de Salud para la distribución en el mercado nacional de los medicamentos similares, de los GI, y los destinados al sector público para la cobertura del cuadro básico de medicamentos, por último para aquellas empresas que han encontrado un nicho de mercado en la exportación a las distintas regiones del mundo.

La **pentoxifilina** está indicada en enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO) y alteraciones arteriovenosas de origen arteriosclerótico o diabético como por ejemplo la claudicación intermitente o dolor en reposo, alteraciones tróficas como úlceras en piernas y gangrena, también en insuficiencia vascular cerebral y manifestaciones concomitantes como dificultad de concentración, alteraciones de la memoria, vértigos, estados isquémicos y postapopléticos así como trastornos circulatorios oculares y del oído interno, asociados a procesos vasculares degenerativos y alteraciones de la vista o del oído, mejora el flujo sanguíneo influyendo directamente en la deformación de los glóbulos rojos patológicamente alterados, inhibiendo la agregación plaquetaria y reduciendo la viscosidad de la sangre, aumentando la microcirculación nutriente en áreas con el flujo sanguíneo alterado.

Este trabajo se desarrolló en la planta piloto de la FES- Zaragoza y se realizó una formulación de tabletas de Pentoxifilina de 400mg de liberación prolongada por medio de una matriz polimérica (acetato ftalato de celulosa), partiendo de la caracterización fisicoquímica del principio activo, seguido de un estudio de compatibilidad fármaco excipiente, comportamiento reológico de las formulaciones obtenidas, y realizando el perfil de disolución como indicativo de la dosificación prolongada.

Se seleccionó una granulación húmeda como método de fabricación de la matriz polimérica en donde se incorpora la **pentoxifilina** con una solución granulante de acetato ftalato de celulosa en alcohol etílico-acetona (1-1), adicionando los otros excipientes se completa la formulación, se comprime, se hacen las pruebas de control al proceso y se somete a un perfil de disolución que describe la liberación prolongada, los resultados obtenidos muestran que aunque hay prolongación de la liberación del fármaco, ésta no es concluyente para el cumplimiento del requerimiento farmacopeico, que implicaría un estudio comparativo con el medicamento original en el perfil de disolución.

I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1.1 Desarrollo Farmacéutico

El desarrollo de nuevos medicamentos se considera un proceso en el que las actividades están encaminadas a preparar un principio activo en una forma farmacéutica adecuada, en dosis y cantidades, en el sitio de acción requerido, proporcionando la actividad terapéutica deseada.

Es por consiguiente, el establecimiento de la evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que a partir de un proceso específico se producirá consistentemente un producto acorde con especificaciones predeterminadas y con atributos de calidad que permitan tener un proceso reproducible que cumpla los requerimientos tecnológicos y regulatorios. (1)

Los estudios de investigación y desarrollo cada vez se están realizando con mayor rapidez con la ayuda de la tecnología computacional, la creación de bases de datos, programación, creación de software y nuevas tecnologías en las que se está apoyando hacen que las compañías lo realicen manera óptima y los campos en los que se ha tenido avance son los siguientes. (2)

- a) Caracterización de materiales: Es durante esta etapa que se obtiene el conocimiento detallado de la estructura en el ámbito molecular para lo cual se requiere un modelo exacto del sistema a estudiar, se describe la posición y los enlaces de todos los átomos en una molécula o material y se puede estudiar tanto las moléculas pequeñas, macromoléculas, material cristalino, sistemas amorfos, utilizando técnicas analíticas tales como la espectroscopia y la difracción.

Se utilizan dos clases de métodos, un método computacional basado en predicciones teóricas de la estructura (simulación atómica y cálculos de mecánica cuántica) y métodos analíticos instrumentales, en los que se obtienen datos de técnicas analíticas (métodos de difracción de rayos X, Microscopia de transmisión electrónica de alta resolución, espectroscopia de infrarrojo, resonancia magnética nuclear, microscopia electrónica de reflexión y difracción de alta y baja energía, usándose ambas técnicas a la par. (2,3)

- b) Estudios de interacción acelerada o compatibilidad fármaco excipiente en la que se utilizan también técnicas analíticas y se combina con estudios de simulación computacional que permite predecir posibles interacciones.

De acuerdo a esto se han generado auxiliares en los estudios de compatibilidad fármaco-excipientes como lo es la calorimetría diferencial que acelera las reacciones del fármaco con el excipiente y permitiendo evaluar la reactividad e interacción de los componentes de la fórmula pero en un tiempo muy corto, un estudio de estabilidad acelerada dentro de la preformulación que incluye humedad, luz y un gradiente de temperaturas y evaluadas por diferentes técnicas entre las que se incluye la cromatografía de capa fina. (2,7,8,9)

1.2 Fases del desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico se considera un proceso sistemático que tiene como fin colocar un principio activo con actividad terapéutica específica en el mercado, de manera general se tienen las siguientes fases para poderlo realizar. Una clasificación del desarrollo farmacéutico implica distintas etapas que pueden ser las siguientes para el desarrollo de nuevos medicamentos. (1,2,3,4,5,6)

- a) Preclínica. Fase I: Se describe el perfil fisicoquímico de las moléculas de interés a investigar, y que se sospecha de alguna actividad terapéutica.
- b) Clínica. Fase II: Actividad, dosis, y acción terapéutica principalmente en células, tejidos, cultivos.
- c) Fase III. Pruebas de acción terapéutica, dosis terapéutica y tóxica, LD 50 (dosis letal 50%) en animales de laboratorio.
- d) Fase IV. Pruebas clínicas farmacológicas en Humanos, farmacocinética, biodisponibilidad, y efectos adversos.
- e) Fase V. Desarrollo de formulaciones, estudios de estabilidad, escalamiento, material de empaque, estudios farmacocinéticos de la forma farmacéutica seleccionada.
- f) Fase VI. Compilación de la información, registro sanitario y diseño estratégico de comercialización del medicamento.

Considerando esta información podemos decir que una gran parte del área de Investigación y Desarrollo de las empresas farmacéuticas mexicanas se dedican a las dos últimas fases, la de formulación y la de comercialización. (1)

Dentro de la fase de formulación se encuentran las siguientes etapas. (10)

- a) Revisión bibliográfica acerca del fármaco, principios activos y forma farmacéutica, aspectos regulatorios.
- b) Estudio de preformulación. Caracterización fisicoquímica del principio activo y probables excipientes, interacción fármaco excipiente o estudio de estabilidad acelerada.
- c) Selección de excipientes.
- d) Desarrollo de la formulación, fabricación de lotes piloto y control en proceso.
- e) Evaluación de la formulación y estudios de estabilidad acelerada.
- f) Escalamiento.

1.2.1 Revisión Bibliográfica sobre el Fármaco:

Se debe llevar a cabo la revisión bibliográfica de la información disponible del fármaco en cuestión desde distintos puntos de vista como son físico, químico, farmacológico, que permita un trabajo que tenga fundamento teórico, que permita conocerlo y poder trabajarlo con el rigor científico que se requiere, esto permitirá tomar las precauciones necesarias para su manejo durante el desarrollo del producto, además de la revisión del posible proceso de fabricación y métodos de evaluación. (1)

1.2.2 Estudio de Preformulación.

Es el proceso por medio del cual se caracteriza física y químicamente al principio activo y a los excipientes posibles a utilizar antes de formularlo y de esta forma poder conseguir la

evidencia documentada que permita desarrollar el medicamento con el principio activo en cuestión, también nos permite evaluar que la combinación de una serie de excipientes con el principio activo en la formulación no reaccionen a lo largo de su vida útil a diferentes condiciones ambientales de humedad y temperatura. (3,4,5,6)

Las metas principales de los estudios de preformulación son la determinación de:

- a) Parámetros fisicoquímicos del principio activo.
- b) Estabilidad del principio activo o interacción fármaco – excipiente.
- c) Características de compresibilidad con excipientes.

El estudio de preformulación nos permite seleccionar los excipientes que pueden ser usados durante la formulación, aunque no nos permite sugerir cuál o cuáles excipientes servirán mejor a los propósitos de la formulación. Estructuralmente no es lo mismo trabajar con estructuras cristalinas que con estructuras polimórficas para la fabricación de un producto debido a que su comportamiento durante un proceso de fabricación es distinto y se manifiesta el impacto en las pruebas de control de calidad como solubilidad, disolución, desintegración, contenido de impurezas, contenido de humedad añadiendo a esto su plena identificación, su valoración, posteriormente su biodisponibilidad y por consiguiente su efecto terapéutico. (4,5)

La compatibilidad fármaco-excipiente es la fase de desarrollo en la que se debe considerar cuando menos 2 excipientes de cada clase. Se recomienda realizar dicho estudio en una proporción principio activo-excipiente de 20:1 para lubricantes y de 5:1 para el resto de los excipientes. Aunque no se descarta la posibilidad de utilizar proporciones de 1:1, 1:10 o la proporción dentro de la formulación. (11,12)

Las muestras preparadas se colocan en estado sólido a condiciones drásticas de almacenamiento, temperatura, humedad y luz dentro de ampollitas o frascos de vidrio que se pueden sellar, o dentro de viales para prever cualquier fuga examinando las muestras periódicamente para tratar de observar cambios físicos por apariencia y/o cambios químicos por cromatografía de capa fina, cromatografía de líquidos de alta resolución o análisis térmico diferencial.

La evaluación de la estabilidad física y química del principio activo, además de su posible interacción con los excipientes son los aspectos más importantes en este estudio, pero además de lo antes mencionado se deben considerar los siguientes parámetros de manera particular: (11,12)

- Nombre químico.
- Estructura química.
- Características físicas.
 - Apariencia.
 - Color.
 - Olor.
 - Sabor.
 - Textura.
- Características químicas.
 - Identidad.
 - Pureza.
 - Punto de fusión.

- Rotación óptica.
- Presencia de metales pesados.
- Residuo de la ignición.
- Valoración y determinación de compuestos relacionados.
- Higroscopicidad.
- Coeficiente de partición y pKa.
- Humedad.
- Solubilidad.
- Tamaño de partícula.
- pH.
- Cristalización.
- Polimorfismo.

La estabilidad del principio activo en estado sólido, permite predecir situaciones donde su estabilidad física y/o química se vea afectada, además de permitirnos poder elegir excipientes, material de empaque, proceso de fabricación, condiciones de fabricación y almacenamiento. (12)

El principio activo puede presentar reacciones de oxidación, hidrólisis o bien cambio de coloración, por lo que su estabilidad se evalúa ante condiciones drásticas de: (11,12)

- Calor.
- Humedad.
- Luz.
- Comportamiento Reológico. Son propiedades de flujo, dentro de este parámetro lo que se evalúa es: (10)
 - Densidad aparente. Masa del polvo entre su volumen más los espacios interparticulares e intraparticulares.
 - Densidad compactada. Masa del polvo entre su volumen compactado más los espacios intraparticulares después del acomodo de sus partículas.
 - Índice de Carr ó de compactación. Capacidad de un polvo para modificar su densidad por el efecto de la compactación.
 - Velocidad de Flujo: Resistencia que presenta un polvo a moverse por unidad de tiempo.
 - Ángulo de reposo: Es un indicativo de la capacidad de flujo de un polvo y es el ángulo formado entre una superficie plana y uno de los lados del montículo que forma el polvo cuando se determina la velocidad de flujo.

1.2.3 Elección de excipientes.

En la forma farmacéutica, el principio activo se encuentra en contacto directo con uno o más excipientes que pueden alterar su estabilidad, por lo que la interacción fármaco-excipiente se debe evaluar y poner especial atención en la selección de los excipientes e inclusión dentro de la formulación para evitar efectos indeseables en el paciente, al que se administrarán como medicamento o bien para un mejor desempeño durante su

fabricación a pequeña y gran escala, por lo cual los excipientes deben cumplir con las siguientes características: (11,12)

- No tóxicos y Fisiológicamente inerte.
- Comercialmente disponible.
- Bajo costo.
- No debe alterar la actividad terapéutica del principio activo en la forma farmacéutica.
- Física y químicamente estable solo o en combinación con el o los principios activos, lo cual se logra mediante la evaluación de la compatibilidad fármaco-excipiente.

1.2.4 Formulación

El estudio de formulación comprende el conjunto de actividades en donde se mezclan los componentes de la forma farmacéutica seleccionada y el principio activo, realizando los controles al proceso correspondiente y por tanto son las pruebas que se realizan variando los porcentajes de los excipientes seleccionados hasta obtener la formulación adecuada de los lotes piloto.

En esta etapa del desarrollo farmacéutico se involucra el diseño de la forma farmacéutica basado en las pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente adaptando un proceso de fabricación, seleccionando los más adecuados, donde el primer criterio será la funcionalidad, la disponibilidad de abastecimiento en el mercado por más de un proveedor y después el costo.

Aun así la selección de los excipientes depende del método de fabricación a utilizar y de las propiedades funcionales de los excipientes pero ésta no es una función al azar ni al ensayo y error, y se entiende como un diseño, por el cual se llegará a la fórmula óptima. (4,10)

Una vez seleccionados los excipientes con los cuales se puede fabricar el medicamento de interés se fabrican lotes piloto hasta obtener un fórmula lo más simple posible para minimizar costos y posibles fuentes de error, hasta encontrar la proporción adecuada previendo problemas posteriores en el escalamiento ya que no es lo mismo el comportamiento con una fórmula de 1kg, 5kg ó 100 kg.

Una formulación de tabletas debe contemplar probables problemas de pegado, laminación, decapado, desintegración, dureza o uniformidad, de contenido que se pudieran presentar al realizar la fabricación de lotes más grandes en donde no solamente los parámetros fisicoquímicos de control son importantes sino que se determina su funcionalidad con la valoración y la disolución que son muy importantes para aceptar o rechazar un producto.

La elaboración de lotes piloto también se lleva a cabo para visualizar las posibles fallas y dificultades del proceso permitiéndonos establecer límites de tolerancia dentro de los cuales se conserva la calidad del producto y límites de alerta fuera de los cuales la calidad del producto puede afectarse, lo cual se logra evaluando etapa por etapa verificando la eficiencia de la formulación y estableciendo las variables críticas y especificaciones de las

pruebas de control durante el proceso así como los parámetros críticos como son, tamaño de partícula, propiedades de flujo, dureza, etc. (10,11,12)

1.3 Generalidades de tabletas y vías de fabricación.

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas de dosificación única que contienen uno o varios principios activos junto con aditivos o excipientes apropiados o sin ellos que se obtienen al comprimir polvos secos, cristales o granulados. (13)

Las tabletas se usan mucho desde fines del siglo XIX principalmente las fabricadas con máquinas de compresión y en donde se comienzan a patentar este tipo de máquinas, especiales para la compresión de polvos.

En la antigüedad, en el siglo II en Arabia se tienen registros de tabletas fabricadas a partir de arcilla en donde se incorporan algunos extractos de plantas para el tratamiento de la disentería amebiana, aunque algunos registros antiguos datan este procedimiento siglos antes en otras culturas como la Egipcia y Mesopotamia (1,14).

En la actualidad sigue siendo de las formas farmacéuticas más utilizadas, ya sea como tabletas masticables, efervescentes, sublinguales, vaginales o de liberación modificada.

Entre las ventajas que nos ofrece esta forma farmacéutica están las siguientes. (14,21)

- Fácil dosificación.
- Dosificación exacta.
- Facilidad de manejo.
- Bajo costo relativo.
- Gran versatilidad en cuanto a forma, tamaño y dosificación.
- Estabilidad física, química y microbiológica por su bajo contenido de agua.
- Gran variedad de usos (para ser degradado en estómago o en alguna sección del intestino, para disolverse en la boca, debajo de la lengua, masticables, vaginales, para disolverse en agua y aplicar tópicamente o de liberación controlada).

También pueden tener algunas desventajas entre las cuales se encuentran. (14,21)

- No recomendables para personas con problemas de deglución.
- No para principios activos que se degraden con las enzimas digestivas.
- Presentan menos biodisponibilidad que un líquido El principio activo puede irritar la mucosa gástrica.
- No para personas inconscientes.
- El tiempo de respuesta es más lento que el de un líquido.

Las tabletas se pueden fabricar por diferentes vías o métodos, en el **diagrama 1**, se puede llevar a cabo de dos formas, compresión directa (mezcla de polvos) y por granulación, la cual a su vez se divide en dos tipos húmeda y seca, dependiendo de la naturaleza física, química y reológica del o los principios activos. (10,13,14)

La granulación se realiza con base agua o con otro disolvente, el que se utiliza en la mayoría de las ocasiones es el alcohol etílico, con menor frecuencia alcohol isopropílico, acetona, éter etílico, aunque la granulación con solventes cada vez está más restringida

tanto por las cuestiones regulatorias de seguridad ocupacional así como los requerimientos de los equipos de fabricación, de seguridad, higiene e instalaciones. (13)

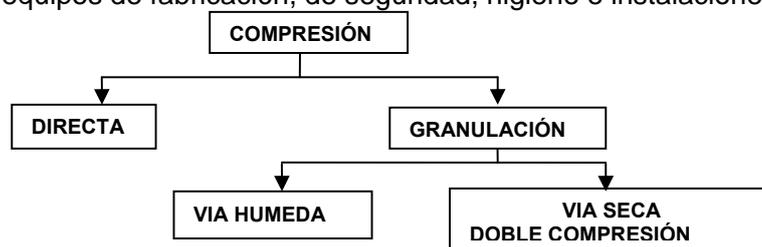


Diagrama 1: Método general de fabricación de tabletas, descripción de los tipos de compactación.

1.3.1 Métodos de Fabricación de tabletas

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas que constan de uno o varios principios activos y excipientes. (13,14)

De manera general se explica a continuación la fabricación de tabletas, describiendo los pasos requeridos para cada una de las vías de fabricación, como se observa en el **diagrama 2**

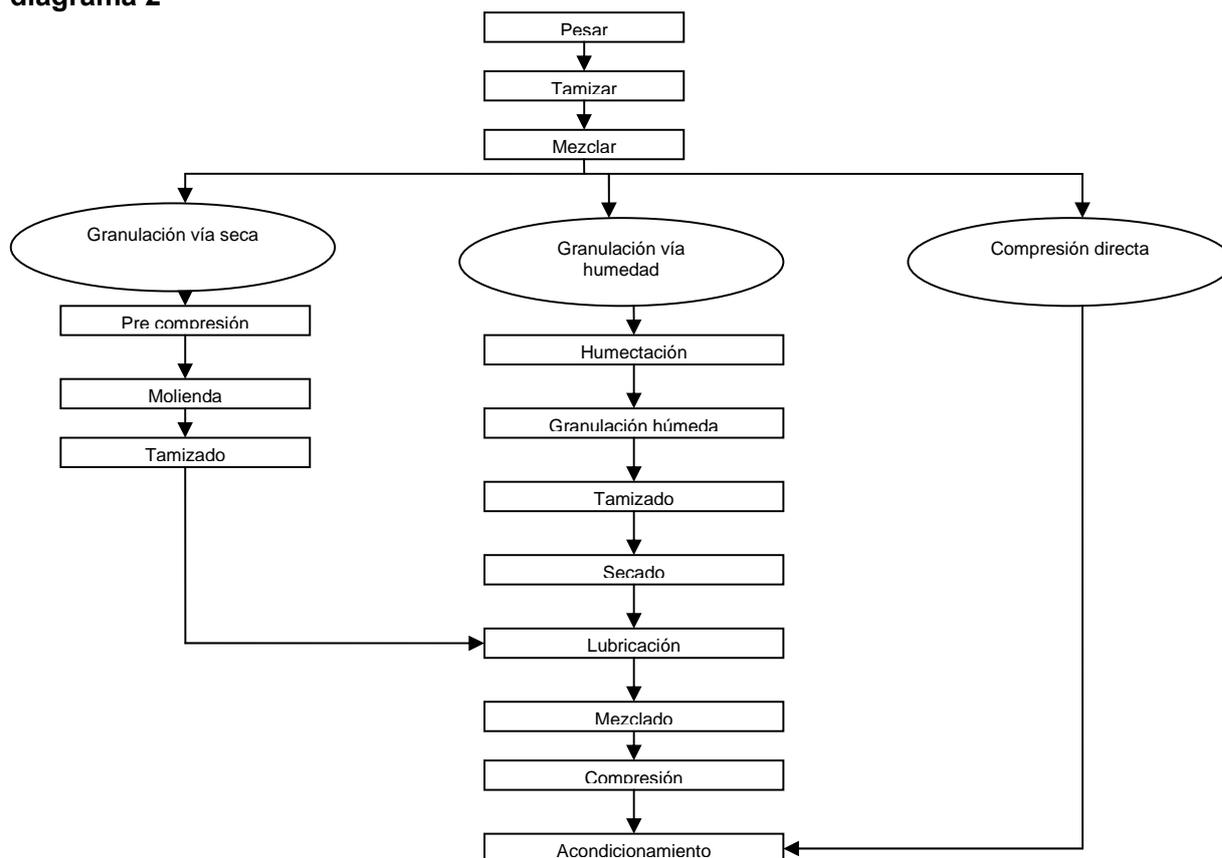


Diagrama 2: Diagrama que describe los pasos a seguir durante la fabricación de tabletas.

a. Compresión directa.

La compresión directa se describe como un proceso en seco en el que se tamiza y se mezclan el principio activo con los excipientes de la formulación, se comprime y se obtienen las tabletas, generalmente, una formulación por compresión directa lleva el principio activo, un diluyente, desintegrante y un lubricante. (13,18,23)

En México algunas compañías proveedoras de materias primas como **FMC®** proporcionan algunos principios activos listos para comprimirse y materias primas útiles para compresión directa.

La fabricación de tabletas por compresión directa implica los siguientes pasos.

- Pesado de materias primas.
- Tamizado de principio activo y excipientes, homogenización del tamaño de partícula.
- Mezclado.
- Compresión.

Este procedimiento implica la fabricación de las tabletas partiendo de una homogenización del tamaño de partícula entre el principio activo y los excipientes requeridos, un mezclado y la compresión de la mezcla. (22)

Las características principales que debe cumplir un principio activo para ser fabricados por esta vía son.

- Forma Cristalina.
- Buenas propiedades de compactibilidad y compresibilidad.
- Buenas propiedades de flujo.

Los dos últimos puntos se pueden solucionar considerando la proporción del principio activo y las características de los excipientes que se tienen dentro de la formulación.

Es el método más sencillo para la fabricación de tabletas y resulta ser el proceso ideal cuando se tiene una mezcla de polvos con buenas propiedades de flujo, ya que de ésta manera las propiedades de los polvos no son modificadas para su compresión.

Entre las ventajas que ofrece este método de fabricación se encuentra lo siguiente.

- Fórmula más sencilla.
- Proceso más simple y económico.
- Se puede utilizar para principios sensibles al calor y la humedad, así como los que presentan punto de fusión bajo.
- Desintegración de las tabletas en partículas primarias del principio activo.
- Eliminación del uso de solventes orgánicos (utilizados para la preparación de la solución del aglutinante).
- Menor número de operaciones unitarias.

- Menor equipo, espacio, tiempo y requerimientos energéticos.
- Mayor capacidad y flexibilidad de producción.
- Proceso reproducible.
- Reducción de tiempos de limpieza.
- Bajo riesgo de contaminación cruzada.
- Reducción de costos hasta en un 50 ó 60%, por la disminución de tiempo, mano de obra, limpieza, energía, áreas y pérdida de material.

Entre las desventajas que tiene este proceso se encuentra lo siguiente.

- Segregación.
- Laminación
- Baja dureza.
- Decapado.

Se puede presentar segregación de los polvos por diferencias de densidades, si el principio activo no tiene buenas características de compactibilidad, compresibilidad y se encuentra en una proporción elevada dentro de la formulación, se pueden presentar problemas durante el tableteo, su almacenamiento, transporte y su acondicionamiento.

Cuando las densidades de los componentes dentro de la formulación son muy diferentes, pueden presentarse problemas de uniformidad de contenido si el mezclado no es el adecuado, además se puede presentar carga electrostática durante el tamizado y mezclado. (14)

b. Granulación.

El otro método de fabricación es la granulación y también se divide en dos, una es la doble compresión o granulación en seco y la granulación vía húmeda principalmente con agua que es el vehículo para la fabricación de la solución granulante, en algunas ocasiones se utiliza alcohol etílico en la preparación del aglutinante. (14)

Vía seca precompresión.

En la doble compresión se mezclan el principio activo con los excipientes, se tabletea y se considera la primera compresión, posteriormente se trituran y tamizan las tabletas lo que genera un aumento y homogenización del tamaño de partícula se vuelve a comprimir lo que se considera la segunda compresión y ésta es la tableta final obtenida, en ésta fase el aumento del tamaño de partícula propicia la creación de un polvo con características compresibles por los espacios intraparticulares resultantes después de la molienda, la homogenización en el tamaño de partícula proporciona que la variación de peso durante la segunda compresión sea controlable. (13,14)

Técnica alternativa utilizada cuando la proporción del principio activo en la formulación es alta, lo cual impide llevar a cabo el proceso de compresión directa debido a pobres propiedades reológicas, de compresión y/o compresibilidad.

El proceso se caracteriza por tener una primera etapa de compactación (precompresión) y una molienda acompañada de un tamizado, que ocasiona un incremento en el tamaño de la partícula (formación del gránulo) facilitando el proceso de compresión.

Entre las ventajas que ofrece este método de fabricación se encuentra lo siguiente.

- Es útil para principios activos sensibles al calor y la humedad.
- Es útil para formulaciones difíciles de hacer por vía húmeda o para aquellos principios activos cuya proporción en la formulación es alta.
- Se utiliza menor cantidad de equipo con respecto a la granulación húmeda.
- Se obtiene una fórmula más sencilla que la granulación húmeda.

Entre las desventajas que tiene este proceso se encuentran las siguientes.

- Laminación.
- Fragmentación.
- Friabilidad.
- Baja dureza.
- Decapado.

En épocas anteriores se utilizaban equipos especiales que compactaban en forma de cilindros o láminas pero en general se pueden utilizar una o un par de tableteadoras. (21)

La granulación vía seca comprende los siguientes pasos.

- a. Pesado de materias primas.
- b. Tamizado y mezclado de excipientes y principio activo.
- c. Primera Compresión.
- d. Molienda, tamizado y mezclado.
- e. Segunda compresión.

Vía Húmeda.

En la granulación húmeda, se prepara una solución granulante que puede ser de derivados de la celulosa microcristalina, almidón, PVP, o algunos polímeros en el caso de fabricar tabletas de liberación prolongada. (15)

Esta solución granulante en alguna etapa se mezcla con el principio activo, se tamiza y se seca en un horno a la temperatura adecuada de acuerdo a la solución utilizada y las propiedades fisicoquímicas del principio activo, el horno puede ser de lecho fijo o estático y de lecho fluido, los más adecuados son los de lecho fluido porque acortan los tiempos de proceso en horas.

El objetivo de la granulación es obtener las partículas del principio activo con mayor espacio interparticular que permita la compresión, por eso durante la doble compresión se obtienen gránulos después del tamizado y molienda respectiva, mientras que en la granulación húmeda se obtiene después de un proceso de humectación, secado, molienda y/o tamizado y queda listo para la compresión final. (14)

Este procedimiento implica la formación de gránulos del principio activo con otros excipientes que proporcionen características de compresibilidad al fármaco. Esta granulación para que se lleve a cabo se realiza en un medio húmedo, principalmente el agua es el medio disolvente para la fabricación de la solución aglutinante, posteriormente se lleva a cabo un secado y tamizado.

Las características principales que debe cumplir un principio activo para fabricarse por esta vía son. (14,20)

- Física y Químicamente estable a la humedad.
- Física y Químicamente estable al calor.
- No importan las características físicas del principio activo

Es el método tradicional para la fabricación de tabletas, en el cual se adiciona una solución aglutinante a la mezcla de principio activo y excipientes, para convertirlo en una masa que se hará pasar por un tamiz, posteriormente se secará hasta obtener una humedad máxima requerida y nuevamente será tamizado para obtener gránulos con las características que se requieren para el proceso de compresión.

No importan las propiedades físicas del principio activo ni de los excipientes, como tamaño de partícula, propiedades de flujo, compactibilidad y compresibilidad.

- Se pueden fabricar tabletas a partir de materiales polvorientos.
- Se mejoran las propiedades de flujo, compresibilidad y compactibilidad al incrementar el tamaño de partícula mediante la aglutinación.
- Se reduce la segregación.
- Se utilizan materias primas convencionales.

La granulación por vía húmeda se puede realizar con agua, alcohol u otros solventes siguiendo los siguientes pasos de manera general.

- Pesado de materias primas.
- Tamizado.
- Humectación con agua, alcohol, glicerina u otros solventes.
- Mezclado y secado.
- Tamizado y mezclado.
- Compresión.

Para elegir el método de fabricación de las tabletas se considera el estudio de preformulación tomando en cuenta.

- Propiedades fisicoquímicas del principio activo.
- Estabilidad del principio activo con los probables excipientes a diferentes condiciones de fabricación como temperatura, humedad y luz.
- Características de flujo del principio activo.
- Características de compactibilidad y compresibilidad del principio activo.

Para todos los métodos de fabricación los componentes de la fórmula deben tener un tamaño de partícula homogéneo, que se encuentre en un rango lo más estrecho posible (una uniformidad en el tamaño de partícula permite tener mejores propiedades reológicas), por lo cual después de ser pesadas las materias primas se deberán tamizar a través de una malla, la más adecuada, de acuerdo al peso de la tableta para eliminar los grumos que puedan tener, pero se recomienda que el lubricante, deslizante y antiadherente se tamicen por una malla más fina por ejemplo 60 o 100 para poder asegurar su funcionalidad. Sin importar el proceso de fabricación de las tabletas deberán

cumplir con especificaciones regulatorias e internas, dentro de las más importantes se encuentran. (14,20)

- Variación de peso.
- Tabletas con peso menor a 80 mg una variación permitida del 10.0%.
- Tabletas con peso entre 80 mg y 250 mg variación permitida del 7.5%.
- Tabletas con peso mayor de 250 mg variación permitida del 5.0%.
- Dureza.
- Friabilidad.
- Desintegración y/o disolución.
- Humedad.
- Uniformidad de contenido.
- Valoración.

Para todos los métodos de fabricación, la última etapa es la compresión, para lo cual se distinguen en términos generales dos etapas desde el punto de vista fisicoquímico la consolidación de las partículas y enlazamiento de éstas. (9,14,20)

La etapa de consolidación comienza con el arreglo de las partículas para disminuir los espacios interparticulares, se deslizan entre sí con un mínimo de deformación y fractura, al aumentar la presión de compresión sobre las partículas reacomodadas, estas se deformarán inicialmente de manera elástica (fenómeno reversible) y después se presentará la etapa de deformación plástica (fenómeno irreversible), finalmente al aumentar más presión de compresión ocurrirá la fractura de las partículas. La secuencia antes mencionada se aplica a cada partícula individual, aunque en la práctica el proceso de compresión se ve dominado por algunas de las etapas antes mencionadas en especial la deformación plástica o la de fractura, lo cual determinará las características de las tabletas obtenidas. (9)

Entre las desventajas que tiene este proceso se encuentran lo siguiente.

- No es recomendable para principios activos o excipientes sensibles al calor o la humedad.
- Proceso mucho más complejo y costoso.
- Muchas etapas de producción.
- Más equipo, mayor espacio, mayor tiempo de proceso y gasto de energía.
- Requiere mano de obra calificada.
- Se puede formar masa dura que impida la liberación del principio activo.
- Puede incrementar el tiempo de desintegración y/o disolución.
- Mayor posibilidad de contaminación cruzada.
- Proceso difícil de validar.
- Pérdida de material durante el proceso.
- Fórmula más compleja.

1.4 Problemas comunes que se presentan en el proceso de Fabricación de Tabletas.

Durante la fabricación de las tabletas se presentan una serie de problemas que tienen como origen diversos factores debidas a los principios activos, excipientes, condiciones ambientales y de proceso que comprende la maquinaria y al personal (14,20,21,33,34).

1.4.1 Durante la alimentación.

- Alimentación pobre.
 - Exceso de polvos finos.
 - Tamaño de partícula no homogéneo.
 - Flujo pobre del material a tabletear.
 - Polvos que absorben humedad.

- Solución
 - Minimizar el contenido de polvos finos.
 - Controlar la humedad del polvo a granular.
 - Homogenizar el tamaño de partícula.

- Inundación de la matriz
 - Polvo con demasiado flujo para tabletear esto ocasiona un atascamiento de la tableteadora.

- Solución
 - Reducir el flujo del polvo a tabletear.
 - Modificar la apertura de la tolva.

- Variación de peso y Segregación de polvos
 - Tamaño de partícula heterogéneo del polvo a tabletear.
 - Flujo pobre.
 - Segregación de polvos al tabletear.

- Solución
 - Homogenizar el tamaño de partícula por medio de tamizado en molino oscilante.
 - Mejorar las propiedades de flujo.

1.4.2 Durante el mezclado.

- Aglomeración de partículas.
 - Fuerza de atracción interparticulares.
 - Cohesividad entre polvos.

- Solución
 - Mezclar los polvos cohesivos con un 10% de diluyente primero.
 - Utilizar mezcladoras con sistema de corte.

- Segregación
 - Distribución de tamaño de partícula no homogéneo.
- Sobre mezclado
 - Empleo de mezcladora inapropiada.
- Solución
 - Homogenizar tamaño de partícula.
 - Optimizar el mezclado.
- Mezclado no homogéneo
 - Carga inapropiada del mezclador, demasiado lleno.
 - Mezclador inapropiado.
- Sobre mezclado
 - Distribución de partícula no homogénea.
- Solución
 - Mezclar primero el principio activo con un 10% de diluyente.
 - Optimizar mezclado.

1.4.3 Durante la compresión.

- Laminación, decapado, separación de capas.
 - Mala cohesividad de los polvos.
 - Exceso de polvos finos, muy secos, con densidad muy baja y porosidad alta.
 - Segregación de polvos.
 - Atrapamiento de aire al tabletear.
 - Desgaste de la superficie de los punzones o cavidad de la matriz.
 - Exceso de la fuerza de compresión.
- Solución
 - Eliminar los polvos finos.
 - Mejorar la lubricación, aumentando, reduciendo o cambiar el lubricante.
 - Evitar el uso de materiales de compresión defectuosos como punzones y matrices.
- Picado
 - Exceso de polvos finos y gruesos.
 - Activos con punto de fusión bajo.
 - Tamaño de partícula no homogéneo.
 - Atrapado de aire al tabletear.
 - Polvos porosos.
 - Desgaste de la superficie de los punzones o cavidad de la matriz.
- Solución
 - Eliminar polvos finos y activos con punto de fusión bajo.
 - Mejorar la lubricación aumentarlo, reducirlo, cambiarlo u optimizarlo.
 - Evitar el uso de materiales defectuosos de compresión y utilizar punzones y matrices cromados y pulidos.

- Moteado
 - Migración del color.
 - Secado o mezclado inadecuado.
 - Degradación de principio activo y/o materia primas.
 - Contaminación cruzada.
 - Tamaño de partícula del color o presencia de grumos de color.

- Solución
 - Verificar la aparición de productos de degradación coloridos.
 - Optimizar proceso de mezclado y secado.
 - Evitar contaminación cruzada.
 - Se homogeniza el color tamizando por una malla fina (50 a 100).

- Descabezado
 - Falta de lubricación en punzones.
 - Llenado incompleto de la matriz.
 - Atrapamiento de aire.
 - Desgaste de los punzones o cavidad de la matriz.
 - Exceso en la fuerza de compresión.

- Solución
 - Mejorar lubricación.
 - Ajustar la fuerza de compresión.
 - Evitar el uso de materiales defectuosos, utilizar punzones y matrices cromados.

- Rayado
 - Falta de lubricación en punzones.
 - Desgaste de la superficie de los punzones o cavidad de la matriz.
 - Exceso de la fuerza de compresión.

- Solución
 - Ajustar la fuerza de compresión.
 - Evitar el uso de materiales defectuosos y utilizar punzón y matrices cromados.

- Pegado
 - Exceso de humedad.
 - Componentes en la fórmula con punto de fusión bajo.
 - Desgaste de la superficie de los punzones o cavidad de la matriz.
 - Mala lubricación.
 - Exceso en la fuerza de compresión.

- Solución
 - Mejorar lubricación.
 - Ajustar la fuerza de compresión.
 - Controlar la humedad del polvo.

1.5 Excipientes para la compresión de tabletas.

Los excipientes son materia prima coadyuvante para la compresión de las tabletas, algunos de ellos cumplen distintas funciones dependiendo de la proporción utilizada dentro de la formulación y la vía de fabricación utilizada. Ver **tabla I**.

Se consideran inertes pero se utilizan por que modifican solas o en conjunto las propiedades reológicas de los polvos que les permite primeramente, fabricarse, después facilitar la administración y posteriormente llegar al sitio de acción proporcionando la actividad terapéutica. (20,21,22,23)

CLASIFICACIÓN	EXCIPIENTES	USO	PROPORCIÓN
Diluyente	Lactosa, Dextrosa, almidón (maíz, papa, arroz) Celulosa microcristalina (Avicel®) fosfato de calcio (dibásico, tribásico), sulfato de calcio, sacarosa, manitol	Granulación húmeda	5 al 60%
	Celulosa microcristalina (Avicel® PH 101, PH 102, PH 103, PH 105), Lactosa secada por aspersión, Lactosa Fast-Flow® , Lactosa anhidra CD, Almidón (Starch 1500™), fosfato de calcio hidratado, Emcompress™, sacarosa granular (Di-pac®)	Vía seca	20 al 90%
Aglutinante	Gelatina, Gomas naturales (Acacia, tragacanto, pectina, guar), derivados de celulosa (metilcelulosa), carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa), Polvinil pirrolidona (PVP), Povidona, Avicel®	Granulación húmeda	1 al 5%
Desintegrante	Almidón (Maíz, papa, arroz), derivados de celulosa (metilcelulosa), carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa)	Granulación húmeda	5- 10%
	croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®) , almidón modificado (Explotab® , ó Primojel®), Celulosa microcristalina (Avicel RC591®)	Granulación húmeda y vía seca	1 – 8%
Lubricantes	Estearatos metálicos (Magnesio, Calcio o Zinc), Acido esteárico, aceites vegetales hidrogenados (Sterotex®), Talco libre de asbestos	Granulación húmeda y vía seca	0.25 al 2%
Deslizantes	Sílica microfina (Cab-O-Sil®), Syloids®), Talco libre de asbestos, Estearatos metálicos (Magnesio, Calcio o Zinc),	Granulación húmeda y vía seca	0.1 al 2%
Antiadherentes	Talco libre de asbestos, Estearatos metálicos (Magnesio, Calcio o Zinc),	Granulación húmeda y vía seca	0.25 – 5%

Tabla 1: Clasificación de excipientes comúnmente utilizados en la fabricación de las tabletas tomado de FMC Bio Polymer problem solver and Reference manual USA 2001

1.5.1 Diluentes.

Son aquellos excipientes requeridos para complementar el peso de la tableta y darle cuerpo o para poderla comprimir debido a la cantidad del principio activo dentro de la formulación. Entre los más utilizados se encuentran el Almidón y sus derivados mayormente en fabricaciones vía húmeda en soluciones o pastas, la celulosa microcristalina, Lactosa y sus derivados en fabricaciones por compresión directa, la Glucosa y manitol también se utilizan en tabletas masticables.

Algunos diluentes cumplen la función de desintegrante dentro de la formulación y la de saborizante en el caso de la glucosa y el manitol.

1.5.2 Aglutinantes.

Son aquellos excipientes que se utilizan para proporcionar un medio cohesivo para la fabricación de las tabletas tanto para las fabricaciones vía húmeda como las de compresión directa. Estos excipientes le dan resistencia y fuerza a la tableta pero se contraponen con las funciones de deslizamiento y también afectan la desintegración y la disolución de las mismas. Algunos aglutinantes típicos son las soluciones y pastas de almidón, soluciones de grenetina, soluciones de gomas y polímeros como polivinil pirrolidona (PVP), gomas xantano, tragacanto y arábigo, así como derivados del polietilenglicol de alta densidad. (34)

1.5.3 Lubricantes.

Son los excipientes que se encargan de mejorar las propiedades de flujo por lo que debido a sus propiedades que le confluyen al polvo se clasifican como antiadherentes, deslizantes y lubricantes. (37)

El antiadherente cumple la función de separar la tableta de los punzones y de la matriz, los deslizantes mejoran las propiedades de flujo desde dentro del granulado y facilita la fluidez desde la tolva hasta la matriz de tal manera que la cantidad de polvo en los dosificadores se mantiene constante durante el proceso de compresión, los lubricantes funcionan al facilitar la expulsión de la tableta del interior de la matriz y evita el pegado de la tableta en los punzones, algunos de los lubricantes cumplen las tres funciones, entre los más utilizados están el talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y calcio, silicona, sus propiedades químicas principalmente hidrofóbicas hacen que se prolongue el tiempo de desintegración y disolución por lo que su proporción dentro de la formulación debe ser la mínima requerida para evitar estos problemas.

1.5.4 Desintegrante.

Los desintegrantes tienen su principal función en facilitar la disgregación de la tableta en el estómago para facilitar su absorción ya sea a nivel estomacal o a nivel intestinal pero la prueba de desintegración se puede realizar en agua o en un medio ácido que simula el jugo gástrico ya que en ocasiones es importante que la tableta se disgregue rápidamente al ser tomada en un vaso de agua, en ocasiones se requiere que resista el medio ácido

para que al disgregarse se pueda absorber en el intestino. Hay varios factores de la formulación que influyen directamente en la desintegración del medicamento como las propiedades fisicoquímicas del principio activo y las adquiridas como medicamento al añadirle los excipientes correspondientes, entre los que influyen principalmente son los aglutinantes y los lubricantes pero también afecta la fuerza de compresión, el tamaño y forma de gránulo y el tamaño de partícula. (35)

Pueden ser de tres tipos. (20,21,22,23)

- Sustancias que aumentan la capilaridad, absorben humedad y esponjan.
- Combinación de excipientes que efervescenten con desprendimiento de gas (CO₂) por efecto de la humedad.
- Sustancias que aumentan la humectabilidad de las tabletas (agentes hidrofílicos como la glicerina)

1.6 Farmacocinética de absorción de los fármacos.

El paso del fármaco dentro del cuerpo depende de la vía de administración, en el caso de una administración vía oral el principio activo, se absorbe, se distribuye, llega al sitio de acción y se elimina. (15)

Para que un fármaco actúe es necesario que llegue a su sitio de acción. Para ello, el fármaco tiene que absorberse y alcanzar el torrente sanguíneo para su distribución. (15,19)

La distribución del fármaco dentro del cuerpo puede variar, de acuerdo con el flujo sanguíneo o la vascularización regional de cada tejido u órgano, y la cantidad de principio activo que cada tejido reciba, depende de su concentración en la sangre. A su vez, la magnitud del efecto varía por la velocidad con la que éste penetra a los tejidos hasta alcanzar niveles suficientes en el sitio de acción. (19)

Un fármaco puede administrarse por vía oral o por vía parenteral, inyectarse directamente al espacio intravenoso o ser depositado en sitios fuera de este espacio, para su absorción gradual. El sistema gastrointestinal es el sitio habitual para ello, aunque las vías pulmonar (por inhalación), subcutánea e intramuscular son otras opciones.

Para que el principio activo atraviese las membranas celulares es necesario que se encuentre en forma libre, es decir, que no esté unido a otras moléculas.

En la sangre, la albúmina representa una proteína con múltiples sitios de unión para los fármacos. Mientras éstos se mantengan unidos a la albúmina no podrán abandonar el torrente sanguíneo y, por lo tanto, no llegarán a sus sitios de acción. Por otra parte, los fármacos, a su vez, competirán con otras moléculas endógenas contenidas en la sangre (p ejemplo., hormonas, bilirrubina, vitaminas, iones, etc.) por los sitios de transporte, con consecuencias potencialmente peligrosas de acumulación.

El paso de los fármacos a través de las membranas biológicas está condicionado por sus características fisicoquímicas, en particular del tamaño o peso molecular, carga eléctrica y liposolubilidad. Así, una sustancia pequeña, poco ionizada y muy liposoluble atraviesa rápidamente las membranas celulares.

El paso de los fármacos a través de las membranas puede realizarse por filtración, difusión, transporte activo, pinocitosis o fagocitosis.

La diferencia de estos procesos depende del principio activo que se transporte, su solubilidad y la necesidad de acarreadores biológicos. (19)

Para la filtración y la difusión, la velocidad de transferencia depende también del gradiente de concentración del fármaco en ambos lados de la membrana. En el caso del transporte activo, una sustancia puede ser introducida al espacio intracelular independientemente de su tamaño o liposolubilidad, sin embargo, en esta situación se requiere de cierta especificidad estructural, recordemos que este transporte activo es un mecanismo saturable y dependiente de energía.

Finalmente, es necesario considerar la biodisponibilidad, entendida como la facilidad con la que un fármaco se incorpora a sus sitios de acción, aquí se incluye la forma farmacéutica en la que se ofrece el medicamento. La absorción no es la misma para una tableta que para una cápsula, que para una preparación de liberación prolongada. En este último caso, el principio activo se encuentra dentro de una matriz polimérica de degradación lenta que lo va liberando gradualmente y como la dosis que se administra representa varias dosis únicas, existe el peligro potencial de una liberación rápida y total del fármaco y los posibles efectos adversos por sobredosis.

En relación con la distribución del fármaco, una vez que alcanza el torrente sanguíneo, es necesario tomar en cuenta su volumen aparente de distribución (V_d), o sea, el volumen fluido en el que el fármaco se distribuye, puesto que es un índice de la distribución en un modelo multicompartmental. Un fármaco con V_d elevado se almacena en algún compartimiento del organismo, por lo que tendrá un potencial de toxicidad por acumulación. El V_d es diferente entre niños y adultos, y entre sujetos sanos y enfermos.

La eliminación de un fármaco se efectúa por medio del metabolismo, el almacenamiento y la excreción. El proceso más frecuente es el de la excreción a través de los riñones, sistema biliar, intestino, por la piel y, en ocasiones, los pulmones.

La excreción renal de fármacos representa el mecanismo predominante de eliminación. Las diferentes porciones de la nefrona, unidad funcional del riñón, quienes realizan funciones de filtración, secreción y excreción diferencial las cuales pueden alterarse por cambios fisiológicos o patológicos.

El metabolismo de los fármacos se realiza, en gran parte, en el hígado. En este órgano hay reacciones químicas que convierten el fármaco en una sustancia menos soluble y más ionizada, por lo tanto, menos absorbible y menos reutilizable aunque puede darse el caso de una transformación metabólica necesaria para que ocurra el efecto biológico. Se habla entonces de un proceso de bioactivación.

El ritmo de absorción y eliminación de un fármaco depende de los procesos citados anteriormente y determina la frecuencia de administración del medicamento. La farmacocinética utiliza el concepto de vida media que es el tiempo necesario para que la concentración sanguínea del fármaco se reduzca a la mitad.(19)

1.7 Sistemas de liberación

El concepto de sistemas de liberación de agentes biológicamente activos ha existido durante décadas donde el inicio tecnológico se ubica en la década de los años 30's en y se empieza a trabajar con lacas y con algunos polímeros que retardan la liberación de los fármacos.

Aunque las formas de dosificación con recubrimiento entérico se habían comenzado a utilizar desde 1884 en el que se recubrían píldoras con queratina y desde ese tiempo a la fecha se conocen más de 60 materiales con estas características (1,16).

Al popularizarse su uso de 1930 a 1960 se obtienen resultados negativos que desestima su uso, pero la industria farmacéutica lo retoma, desarrollando nuevos conceptos y avanza en su investigación a partir de 1967 (1).

En 1936 se introdujo el primer producto oral de liberación sostenida por los laboratorios **Smith Kline and French** bajo el nombre comercial de **Spansule[®]**, el producto consistía en gránulos recubiertos de varias capas de ceras naturales como la cera de abeja y monoestearato de glicerilo de tal forma que la liberación de este ingrediente, se regulaba paulatinamente, representando con ello el pilar del desarrollo del concepto de liberación modificada en la tecnología farmacéutica. (16)

Hay trabajos descritos antes de la década de los años 30's en la que se pretendía trabajar con recubrimientos de capa entérica sin éxito reportado, convirtiendo a **Spansule[®]** en el primer gran éxito comercial en éste campo, aunque siguieron otros laboratorios, creando sus propios medicamentos que no tuvieron el funcionamiento adecuado, debido principalmente a que no se liberaba el producto de acuerdo al diseño. (16)

- No se comprendían conceptos como el de vida media,
- El concepto de disolución en la absorción del fármaco aun no había sido postulada
- El uso de estándares para facilitar la manufactura y el control de calidad no se consideró.
- Al usar ceras de origen natural no se consideró la variabilidad de la materia prima para tener consistencia de lote a lote y no se evaluaba en esos años.
- Hacia finales de la década de los años 60's, es cuando los conceptos farmacocinéticos toman relevancia y por consiguiente la gran expansión de los productos de liberación controlada y liberación sostenida.

Para obtener la disponibilidad deseada de un fármaco con formas farmacéuticas de liberación modificada, durante la formulación, se aumenta el tamaño de partícula del fármaco, se incluye el fármaco en una matriz, se reviste el fármaco y se forman complejos del fármaco con materiales como resinas de intercambio iónico o matrices poliméricas, según sea el caso y sus propiedades así como el tipo de liberación que se desee. (36)

Los sistemas de liberación modificada se desarrollaron, para eliminar la necesidad de hacer regímenes terapéuticos de dosis múltiples, en particular para los fármacos que requieren niveles sanguíneos constantes por largo tiempo.

Se han manejado diversos términos con relación a este tema: liberación sostenida, liberación controlada, liberación repetida, liberación prolongada, acción sostenida, acción prolongada, acción extendida, depot, liberación de acción limitada, son conceptos que

generan confusión e incluso en muchos casos se manejan como sinónimos, sin embargo algunos se diferencian claramente. (15,16,17,18)

Los términos anteriormente mencionados se pueden agrupar en las siguientes categorías.

a) Liberación sostenida.

Pertenece a formas farmacéuticas que proveen una rápida absorción de la dosis, y una gradual liberación del medicamento por un largo período de tiempo, el objetivo de estas formas de dosificación es alcanzar inicialmente y rápidamente un nivel terapéutico en sangre y posteriormente mantiene el nivel con la liberación continua de la dosis.

b) Liberación retardada.

Proveen de una lenta liberación del fármaco que proporciona una larga duración del efecto en comparación de una forma farmacéutica normal; estas difieren de las de liberación sostenida en que la dosis inicial no se libera rápidamente

c) Liberación controlada.

Pertenece al grupo de liberación prolongada e Incluye no solo la idea de descargar al fármaco en una forma más lenta, sino también denota la posibilidad de predicción y mayor reproducibilidad de la cinética de liberación en un período específico, de tal manera, que se obtengan niveles más uniformes en la sangre, con la clara ventaja de tener la dosis requerida, para obtener un efecto terapéutico y minimizar o eliminar completamente los efectos secundarios.

d) Liberación repetida.

Se refiere a las tabletas diseñadas para liberar una dosis inmediata y una segunda dosis después de un período de tiempo transcurrido de la misma cantidad, sin embargo estas formas farmacéuticas no son fabricadas debidas a la dificultad tecnológica para alcanzarlas, implica una liberación de dosis repetida, igual que la primera durante un periodo de tiempo calculado.

En la Fig. 1 se observa que tanto en la liberación controlada como en la sostenida el principio activo se libera más lentamente, por lo tanto se prolonga el efecto de éste comparada con una liberación convencional.

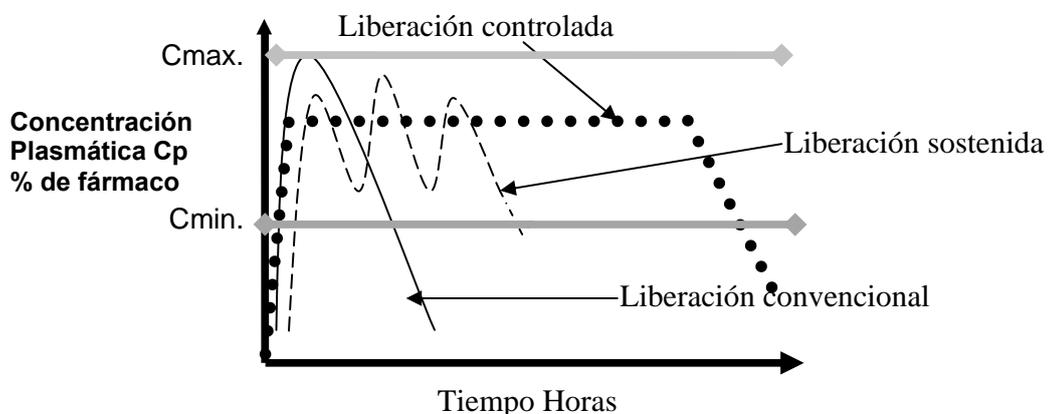


Figura 1 Representación gráfica de liberación convencional, liberación sostenida y liberación controlada.

1.7.1 Ventajas de los sistemas de liberación modificada.

Las ventajas de los sistemas de liberación modificada, van a depender de lo que se quiere del medicamento, de la acción terapéutica deseada, y los beneficios obtenidos, se puede resumir en lo siguiente. (15,16,17)

- Administración controlada de las dosis terapéuticas a una velocidad de liberación deseada.
- Se mantiene la concentración del principio activo dentro del rango terapéutico por el tiempo prolongado del tratamiento.
- Maximización de la relación dosis-eficacia.
- Reducción de efectos adversos.
- Reducción de la frecuencia de administración.
- Aumento de la conformidad del paciente.
- Liberación en un sitio de acción más específico.

1.7.2 Desventajas de los sistemas de liberación modificada.

Desafortunadamente muchas de estas ventajas potenciales pueden no alcanzarse en la realidad, puesto que existe una gran diferencia de variables fisiológicas que están envueltas en la absorción y en la eliminación del fármaco, lo que trae como consecuencia que la proporción de liberación del fármaco se modifique con cada individuo. (15,16,17)

Una de las desventajas que presentan las formas farmacéuticas de este tipo es que contienen de dos a tres veces la dosis de preparación convencional lo cual podría ocasionar una total liberación de principio activo y llegar a niveles tóxicos y se puede resumir en lo siguiente.

- Liberación de fármaco pobre o nulo y por consiguiente no se alcanzan niveles terapéuticos en sangre.
- Liberación excesiva, se alcanzan niveles tóxicos rápidamente.
- Fabricación con personal altamente especializado
- Se requiere mayores estudios para la evaluación de las matrices, recubrimientos y polímeros que se seleccionan para estos sistemas de liberación y perfiles de disolución.

1.7.3 Características de los principios activos para ser fabricados en sistema de liberación modificada.

No todos los principios activos son susceptibles de ser empleados para formulaciones en sistemas de liberación por lo que, las características que deben reunir son las siguientes. (15,16,17)

- No debe tener absorción y excreción muy lenta o muy rápida. Los fármacos con baja velocidad de absorción y excreción tienen una acción inherente de acción larga, por lo tanto no tiene sentido emplearlos en sistemas de liberación sostenida. De manera similar un fármaco con un tiempo de vida corto, menor de 2 horas, no se puede emplear, porque requerirá dosis y velocidades de liberación grandes.
- Deben poseer un buen margen de seguridad. Los fármacos que no son muy potentes, tienen un margen de seguridad muy estrecho aunque tengan pequeñas

dosis, el índice terapéutico es muy estrecho o muy pequeño y existen limitaciones tecnológicas para precisar el control de la velocidad de liberación.

- Deben ser absorbidos uniformemente por el tracto gastrointestinal. Fármacos que tienen variación de absorción no se pueden emplear debido a que la absorción tendrá fluctuaciones.
- Deberán ser administrados en dosis relativamente pequeñas. Los fármacos que necesiten grandes dosis únicas, frecuentemente no se pueden emplear en sistemas de liberación controlada porque se necesitaría una unidad muy grande para mantener el efecto terapéutico en el nivel sanguíneo y sería también grande para que el paciente lo ingiera con facilidad.
- Los principios activos utilizados son estables en general a condiciones de temperatura y humedad ya que los procesos de fabricación implican moliendas, granulación, recubrimiento en los que se tienen condiciones específicas de proceso que implican estas variables.

1.7.4 Tabletas de matriz polimérica.

Dentro de los sistemas de liberación modificada se encuentran las tabletas de matriz polimérica, que son sistemas en los cuales el principio activo se encuentra disperso en un polímero que actúa como una matriz física que controla la liberación del principio activo.

El polímero es estrictamente un vehículo para la liberación del principio activo en el organismo, obviamente la mayor ventaja de estos sistemas de liberación es que el principio activo se encuentra inalterado en la matriz, por lo tanto, su absorción, distribución, metabolismo y excreción después de ser liberados es la misma que como fármaco puro. (25,26)

Higuchi clasifica a las matrices poliméricas en dos. (27)

- Matrices poliméricas homogéneas, que son aquellas donde el principio activo se encuentra distribuido de manera uniforme en un polímero y
- Matrices granulares, donde el principio activo es granulado y en esta forma se encuentra distribuido uniformemente en la matriz.

En general las matrices poliméricas se clasifican de acuerdo a.

- Tipo de polímero que utiliza para la fabricación de la matriz.
- El mecanismo empleado para la liberación del principio activo.

a) Matrices hidrofóbicas erosionables.

Están hechas a base de cera, triglicéridos y grasas de peso molecular elevado, en ausencia de aditivos la liberación es prolongada y no lineal pero se puede llegar a obtener liberaciones aparentes de orden cero, con la adición de sustancias como éteres de celulosa, polivinil pirrolidona (PVP), carbonato de calcio (CaCO_3), lauril éteres de polioxietileno.(25,28,30)

También como tabletas de matrices séricas por ejemplo, éteres de ácidos grasos.

Lachman las maneja como insolubles erosionables por ejemplo, cera de carnauba, alcohol estearílico, ácido esteárico, polietilenglicol, cera de castor, monoestearato de glicerilo, triglicéridos, etc. (13,14)

b) Matrices hidrofílicas erosionables.

Las matrices hidrofílicas bajo inmersión en agua forman una capa de gel alrededor de la tableta. La liberación del fármaco puede ser por difusión o por erosión de la tableta.

Para la aplicación oral están representados principalmente por carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, óxido de polietileno, polivinil pirrolidona, polivinilacetato, carboxipolimetileno, ácido alginico, gelatina y gomas naturales.(30)

c) Matrices insolubles-inertes (erosionables o no):

Se sabe que varios factores físicos afectan la liberación del fármaco en dichos sistemas incluyendo el grado de permeabilidad de la matriz por agua y el nivel de difusión del fármaco a través de los poros de la matriz.

También se conocen como tabletas de matrices plásticas y el mecanismo de liberación es por difusión. (26)

La matriz retiene su forma aunque no necesariamente su tamaño, dependiendo si es erosionable o no, y son ejemplo de éstas: polietileno, hule de silicón 50, cloruro de polivinilo, polímeros acrílicos y metacrilatos, **Acetato ftalato de celulosa** que es una matriz plástica erosionable. (30)

Estas matrices se pueden aplicar como recubrimientos de capa entérica que resisten el jugo gástrico y se libera el fármaco en el intestino. (25,28)

1.7.5 Mecanismos de liberación en tabletas de matriz polimérica

Como se mencionó anteriormente los mecanismos de liberación para las matrices pueden ser por difusión y por erosión, a continuación se explican ambos mecanismos. (14)

a) Mecanismos de liberación por difusión:

Se caracterizan porque la velocidad de liberación depende de la difusión del principio activo, sigue el principio de difusión de fármaco pasando la barrera física que es la matriz.

En general se reconocen dos tipos o subclases de sistemas difusionales.

- Dispositivo de reservorio (matrices granulares)
- Dispositivo de matriz monolítico (matrices homogéneas), éste último también conocido como dispositivo monolítico.

En un dispositivo de matriz, un principio activo sólido se dispersa homogéneamente, en un medio polimérico o matriz polimérica que controla la velocidad de liberación, como se muestra en la **Figura 2**.

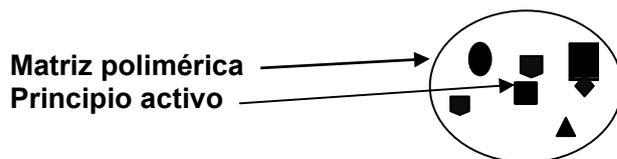


Fig. 2 Dispositivo monolítico

La ecuación que describe la liberación del principio activo de este sistema ha sido desarrollada por Higuchi. (27)

$$Q = [D\varepsilon / \tau (2A - \varepsilon C_s) C_s t] \quad \text{(Ecuación 1)}$$

Donde:

Q = peso en gramos del principio activo liberado por unidad de superficie

D = coeficiente de difusión del principio en el medio

ε = porosidad de la matriz

τ = tortuosidad de la matriz

C_s = solubilidad del fármaco en el medio de disolución

A = concentración del principio activo en la tableta expresado en g/ml.

t= Tiempo

Para desarrollar la ecuación anterior se asume lo siguiente:

- Se mantiene un pseudo estado estable durante la liberación.
- $A \gg C_s$, por ejemplo, se presenta un exceso de soluto.
- Se mantienen condiciones Sink. (pH, temperatura y volumen constante)
- Las partículas del principio activo son mucho más pequeñas que las de la matriz.
- El coeficiente de difusión es constante
- No ocurre interacción entre el principio activo y la matriz.

La Ecuación 1 se simplifica en:

$$Q = k t^{1/2} \quad \text{(Ecuación. 2)}$$

Donde k es una constante y si al graficar la cantidad de principio activo liberado, contra la raíz cuadrada del tiempo ($t^{1/2}$) aparece una línea recta indica que la liberación del principio activo ha seguido el mecanismo de difusión. Por lo tanto la liberación del principio activo de una matriz se puede controlar al variar cualquiera de los siguientes parámetros.

- Concentración inicial del principio activo en la matriz.
- Solubilidad del principio activo.
- Porosidad.
- Tortuosidad.
- Composición del disolvente.
- Sistema polimérico empleado en la matriz.

b) Mecanismo de liberación por erosión

Estrictamente hablando es un sistema terapéutico que no sigue un mecanismo de liberación único, este mecanismo de liberación por erosión tiene una relación con el mecanismo de liberación por difusión, al irse erosionando el polímero comienza la difusión del fármaco al exterior del sistema matricial.

La erosión, depende en gran medida del polímero empleado para la elaboración de la matriz, de acuerdo a esto, tenemos diferentes mecanismos de erosión, pero antes hay que definir qué es erosión del polímero y está se puede definir como la conversión de un material inicialmente insoluble en agua a un material soluble en la misma, esto no necesariamente implica que haya una degradación química.

Los mecanismos de bioerosión se pueden dividir dentro de tres tipos. (28)

Erosión tipo I.

En este sistema las macromoléculas solubles en agua son enlazadas para formar una red tridimensional, de tal manera que cuando un polímero que se erosiona por este mecanismo, se coloca en un medio acuoso, la red se extiende y sufre un hinchamiento, posteriormente comienza a liberar al fármaco.

Erosión tipo II.

Las macromoléculas insolubles en agua se convierten en macromoléculas solubles en agua, mediante hidrólisis, ionización o protonación de un grupo, una vez ionizadas comienza la difusión del fármaco y su liberación de la matriz.

Erosión tipo III.

En este sistema las macromoléculas insolubles se convierten en moléculas de tamaño menor, lo que en el tiempo ocasiona el aumento del tamaño de los poros y la difusión del fármaco al medio de disolución.

1.7.6 Polímeros empleados en la fabricación de matrices poliméricas

Los polímeros son moléculas gigantes, se forman por la unión de cientos o miles de moléculas pequeñas denominadas monómeros que forman enormes cadenas de las formas más diversas. Algunas parecen filamentos, otras tienen ramificaciones, algunas más se asemejan a escaleras de mano y otras son como redes tridimensionales. (30)

Uno de los métodos más simples para obtener liberación sostenida de principios activos es a través de la mezcla o granulado con un polímero, de tal forma que el principio activo queda atrapado en el polímero. (23,25)

El polímero tiene que disolverse o desintegrarse antes de que el fármaco pueda ser liberado o el principio activo tiene que disolverse y difundir a través de la matriz polimérica.

Otro método de fabricación de sistemas de liberación modificada es la fabricación de micro gránulos recubiertos (micro cápsulas ó micro y nanoesferas), recubrimiento de núcleos comprimidos con polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos que requiere de ir erosionando o reaccionando la matriz polimérica antes de ir liberando el fármaco.

Los polímeros se pueden clasificar por la resistencia al jugo gástrico o no resistente, los hidrosolubles y los hidrofóbicos.

1.7.7 Polímeros para recubrimientos entéricos.

Estos polímeros resisten la destrucción hidrolítica del jugo gástrico tanto de las enzimas como la acidez del mismo y se desintegran en el tracto intestinal. (21,25)

a) Acetato ftalato de celulosa y derivados.

Este polímero es un derivado de la celulosa el cual tiene algunas ventajas debidas a su estructura química y el pH de su solubilidad el cual es importante tenerlo en cuenta para la elección de las estructuras poliméricas que se requieren para la liberación controlada del fármaco.

Es conocido como cellacephate , que es la celulosa en donde la mitad de los grupos hidroxilos son acetilados y alrededor de un cuarto de estos grupos son esterificados con uno o dos grupos de ácido ftálico, normalmente son cristales de color blanco u hojuelas de color blanco, presenta un olor ligero a ácido acético, y sin sabor. Es prácticamente insoluble en agua, alcoholes, y en hidrocarburos clorados y no clorados. Es soluble en dietilen glicol, dioxano, y en soluciones alcalinas de hidróxidos y carbonatos, es soluble (1-4) en acetona con 0.4% de agua, es soluble en alcohol isopropílico y en mezclas de 1-2 de acetona y alcohol etílico.

Este polímero no es afectado por el medio ácido y se ablanda y se hincha en medio neutro o alcalino, por estas propiedades se ha utilizado como material de recubrimiento entérico para tabletas y cápsulas.

Alrededor del 5 al 30% de los plastificantes como el dietilftalato, aceite de castor, o triacetina son adicionados para obtener recubrimientos menos amargos, o grasas o ceras tales como la carnauba para retardar la penetración de agua en medio ácido. (30)

b) Eudragit RLPO y Eudragit RSPM

Los eudragit son una variedad de resinas acrílicas y son ampliamente usadas en la industria farmacéutica para preparar películas de recubrimiento, gránulos y tabletas de liberación modificada.

Algunos, por ejemplo el eudragit RLPO y el Eudragit RSPM se usan para elaborar formas farmacéuticas de liberación sostenida por compresión directa.

El Eudragit RLPO y el eudragit RSPM son independientes del pH y tienen diferente permeabilidad, siendo el eudragit RSPM de baja permeabilidad y el eudragit RLPO de alta permeabilidad en solución acuosa.

El Eudragit RLPO y el Eudragit RSPM son copolímeros basados en ester de ácido metacrílico y acrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario, estos grupos están presentes como sales y proporcionan una alta permeabilidad, mientras que el Eudragit RSPM tiene solo un 5 % del mismo compuesto. (30)

c) **Acetato ftalato de polivinilo**

Este polímero es producto de la esterificación parcial del acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado con ácido ftálico.

Los recubrimientos con éste polímero tienen una desintegración a pH 5 se encuentra en el mercado como opadry entérico en una solución de alcohol etílico al 30%, y en polvo es adecuado para la preparación de dispersiones o suspensiones acuosas. (30)

d) **Goma Shellac.**

Es una goma purificada de laca de la cochinilla roja, es el extracto purificado que se obtiene de los gránulos color rojo del insecto.

Inicialmente fue cultivado en la india y Tailandia, para obtenerlo se recurre a la separación, fusión, evaporación y filtración para la obtención de la laca. (30)

El National Formulary (NF XVI) describe 4 grados de Goma laca o Shellac, Naranja, Naranja claro, Blanqueado regular y refinado.

Su uso se ha visto reducido debido principalmente a la variabilidad de lote a lote pero se sigue utilizando, en la actualidad con los avances en los controles en proceso ha mejorado la calidad del excipiente y se sigue utilizando por algunas compañías farmacéuticas. (25)

1.8 Validación de métodos analíticos

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica, ya que es durante esta secuencia de pruebas y análisis, en donde el químico se da cuenta si el estudio, el cual está siendo evaluado sistemáticamente, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado.

La validación de un método analítico se define como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. (38)

1.8.1 Definiciones: (31,38)

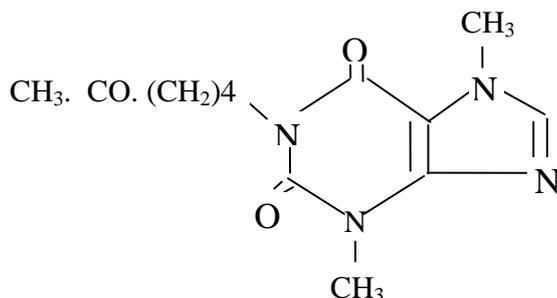
- a) **Linealidad:** La linealidad de un método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados obtenidos, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado los cuales pueden ser obtenidos directamente del análisis o por medio de una transformación matemática bien definida.
- b) **Intervalo:** El intervalo de un método analítico está definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles de concentración superior e inferior de la sustancia (incluyendo estos niveles), en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.

- c) **Exactitud:** La exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de la sustancia.
- d) **Precisión:** La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de desviación estándar (σ) o del coeficiente de variación (**C.V.**).
- e) **Repetibilidad:** Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.)
- f) **Reproducibilidad:** Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o en diferentes laboratorios, utilizando el mismo y/o diferentes equipos, etc.).
- g) **Límite de detección:** Es la mínima concentración de una sustancia en una muestra la cual puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas.
- h) **Límite de Cuantificación:** Es la menor concentración de una sustancia en una muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones de operación establecidas.
- i) **Especificidad:** Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.
- j) **Tolerancia:** La tolerancia de un método analítico es el grado de reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo modificaciones de condiciones normales de operación, tales como diferentes temperaturas, lotes de reactivos, columnas, sistemas de elución, tipos de empaque (soporte, fase estacionaria, etc.), condiciones ambientales.
- k) **Estabilidad de la muestra:** Es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración de la sustancia de interés, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.

1.9 Descripción de la Pentoxifilina

Nombre, Fórmula y Peso molecular: (32)

La Pentoxifilina es: 3,7-Dihidro-3,7-Dimetil-1-(5-oxohexil)-1H-purina-2,6-diona.
1-(5-oxohexil)-3,7-dimetil xantina.



PM: 278.31 g/mol

$C_{13}H_{18}N_4O_3$

Figura 3 Estructura química de Pentoxifilina tomado de THE MERCK INDEX 11th USA 1989

Sinónimos:

Torental, Trental, Oxpentifilina, Vazofirin, Durapental.

Apariencia, color, olor:

La Pentoxifilina es un polvo blanco cristalino tiene un color característico y sabor amargo.

Categoría terapéutica:

Vasodilatador.

Rango de dosis normal:

400 mg tres veces al día.

Punto de fusión:

105°C

Solubilidad:

Es muy soluble en ácido acético glacial, soluble en agua, en metanol, etanol y en anhídrido acético, y muy poco soluble en éter.

pH:

El pH de una solución de Pentoxifilina (1 en 100) es entre 5.0 y 7.5

Absorbancia: Región UV – Visible Solución al 1% exhibe máximos a 273 nm y 208 nm en celdas de 1 cm

1.10 Farmacología de la Pentoxifilina (19)

La pentoxifilina y sus metabolitos reducen la viscosidad de la sangre probablemente por la deformación de eritrocitos, adhesión y agregación plaquetaria. Está reportado que incrementa el flujo sanguíneo a tejidos isquémicos y mejora la oxigenación de tejidos en pacientes con enfermedades vasculares periféricas. Está también reportado que incrementa la tensión de oxígeno en la corteza cerebral y en los fluidos cerebroespinales.

Es usada en el tratamiento de desórdenes vasculares periféricos incluyendo la claudicación intermitente, la dosis usual es 400 mg tres veces al día durante un mes, reduciéndose a 400 mg dos veces al día si los efectos adversos son molestos, las dosis deben ser tomadas con alimento para reducir los disturbios gastrointestinales. Los beneficios pueden ser evidentes después de 2 ó 6 semanas de tratamiento. La Pentoxifilina ha sido usada también en desórdenes cerebro vasculares.

La pentoxifilina es fácilmente absorbida en el tracto gastrointestinal y pasa por el metabolismo hepático, es metabolizada en los eritrocitos y en el hígado. El 5-hidroxihexil metabolito y el 3-carboxipropil metabolito son activos. La vida media terminal de la pentoxifilina se reporta de 0.4 a 0.8 horas, la vida media de los metabolitos es de 1.0 a 1.6 horas. (33)

En 24 horas aproximadamente 95% de una dosis es recuperada en la orina principalmente como el 3-carboxipropil metabolito y menos del 4% es recuperado en las heces. La eliminación de pentoxifilina es menor en pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedades hepáticas.

La **pentoxifilina** puede causar náuseas, disturbios gastrointestinales, vértigo y dolor de cabeza. Pueden también presentarse palpitaciones, arritmias cardíacas, y reacciones de hipersensibilidad.

Las dosis excesivas pueden ocasionar fiebre, debilidad, ardores, hipotensión, somnolencia, agitación y ataques.

La **pentoxifilina** debe ser evitada en pacientes intolerantes a derivados de la xantina, debe ser usada con precaución en pacientes con severas enfermedades de las arterias coronarias o hipotensión. La pentoxifilina puede potenciar el efecto de agentes antihipertensivos. Altas dosis parenterales pueden aumentar la acción hipoglucémica de la insulina en pacientes diabéticos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los medicamentos tienen la función primordial de aliviar, minimizar, mitigar o eliminar los malestares y enfermedades que presentan los seres humanos, restableciendo total o parcialmente la función normal del organismo.

A lo largo de la historia, los seres humanos se han auxiliado de la naturaleza, su convivencia con ella, la experiencia, el raciocinio adquirido así como el conocimiento acumulado a lo largo del tiempo, ha ido mejorando y descubriendo nuevas formas de eliminar, minimizar o mitigar el dolor causado por las enfermedades y malestares que lo aquejan.

En los años recientes, con el desarrollo de los medicamentos, la incorporación de nuevas formas de dosificación como lo son los sistemas de liberación modificada, manifiestan la necesidad de seguir investigando, mejorando e innovando procesos, métodos o formas de obtener un medicamento que optimicen su fabricación a gran escala.

En la actualidad se estudian terapias alternativas para los diferentes padecimientos, desde la genética, la biotecnología, la nanotecnología, pero sin duda todavía se seguirá trabajando a la par con las sustancias activas obtenidas de origen natural o sintético.

Con la globalización es necesario asimilar los cambios tecnológicos que se viven a diario, para que la industria farmacéutica nacional se mantenga vigente aún con los cambios científicos y tecnológicos que se presentan día con día, debe ser competitiva y versátil para seguir contribuyendo con el desarrollo del País.

Con los cambios regulatorios y la incorporación de la industria farmacéutica al mercado de los medicamentos genéricos intercambiables (**GI**), hay una marcada competencia por la manufactura de éstos, la población tiene acceso a la mayoría de los medicamentos a un menor costo, este tipo de medicamentos tienen que cumplir ciertas medidas regulatorias para poder obtener la denominación genérica.

Las compañías transnacionales en su mayoría y las empresas nacionales que están consolidadas, tienen un gran porcentaje del mercado de los **GI**, ya que éstas si tienen los recursos suficientes para poder realizar los estudios que se requieren para cumplir con las medidas regulatorias y poder demostrar la intercambiabilidad del medicamento, los estudios que se requieren son el perfil de disolución, así como estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

La pequeña y mediana empresa tienen a su disposición un área de oportunidad en el mercado de los **GI**, en por lo que los profesionales del área farmacéutica y el Químico Farmacéutico Biólogo debe adaptarse rápidamente a los cambios tecnológicos y regulatorios para contribuir con sus conocimientos al desarrollo de nuevas formulaciones que cumplan con estas características de calidad.

Un ejemplo es la pentoxifilina, que está indicada para el tratamiento de enfermedades oclusivas de las arterias periféricas, contra la insuficiencia vascular cerebral y contra la claudicación intermitente.

Debido a que los trastornos de la memoria, las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral y arterioescleróticos, son uno de los padecimientos que afectan

principalmente a las personas adultos mayores y de acuerdo al crecimiento poblacional se estima que esta población seguirá aumentando en los siguientes años, es viable seguir trabajando con esta molécula y continuar la investigación para obtener nuevas formulaciones ya sea sola o combinada con otras que vayan encaminadas a optimizar el tratamiento de estos padecimientos, que tengan el soporte científico que permitan un tratamiento seguro, eficaz y accesible económicamente.

La pentoxifilina ha sido comercializada por varios laboratorios desde grageas de liberación prolongada y en presentación de inyectable (**Trental**®), también ha sido formulada como G.I y en presentación Similar por otros laboratorios.

No es suficiente con hacer formulaciones GI, con el mismo comportamiento bioequivalente que el medicamento original, sino es importante variar en los sistemas de liberación modificada para que tecnológicamente favorezca la administración y su acción terapéutica aunque ésta evaluación implique otros estudios para demostrar su eficacia.

En este trabajo se desarrolla Pentoxifilina 400g Tabletas de liberación prolongada por medio de una matriz polimérica, el sistema de liberación se obtiene desde la granulación, mejorando con esto las características de compresibilidad del principio activo, el tiempo de proceso al eliminar el recubrimiento con película (otro método utilizado para obtener la liberación prolongada) y esto puede tener un impacto en costo de proceso.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general.

- 3.1.1 Desarrollar una formulación para tabletas de **pentoxifilina** de 400 mg por medio de una matriz polimérica que cumpla con las especificaciones y parámetros de control de Calidad de uniformidad de contenido, dureza, friabilidad, desintegración, la liberación del fármaco mediante el perfil de disolución y demostrar que el método analítico utilizado cumple los parámetros de validación más importantes.

3.2 Objetivos particulares.

- 3.2.1 Realizar los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente a las temperaturas de 40°C, 60°C, 40°C/75% H.R. y luz blanca, con el fin de seleccionar los excipientes más adecuados para el desarrollo de la formulación de tabletas de **Pentoxifilina** por medio de una matriz polimérica.
- 3.2.2 Seleccionar los excipientes de acuerdo a los resultados del estudio de compatibilidad fármaco excipiente y formular las tabletas de 400 mg de **Pentoxifilina** seleccionando el polímero de la matriz a evaluar.
- 3.2.3 Realizar las pruebas de control de calidad de las tabletas y determinar las condiciones óptimas del proceso durante la fabricación de los lotes piloto.
- 3.2.4 Evaluar algunos parámetros de la validación del método analítico de espectrofotometría de U.V para la determinación del principio activo requerido durante el perfil de disolución.
- 3.2.5 Realizar el perfil de disolución de las formulaciones seleccionadas de **pentoxifilina** tabletas de liberación prolongada de 400 mg a diferentes concentraciones de polímero que permitan seleccionar la fórmula desarrollada susceptible de escalamiento.

IV. HIPÓTESIS

Considerando que la variable de liberación del principio activo depende más de la naturaleza del polímero y su concentración utilizado en la matriz que de la solubilidad intrínseca del fármaco, es posible realizar la preformulación, formulación y evaluación de las tabletas de liberación prolongada de Pentoxifilina 400 mg por medio de una matriz polimérica, que cumpla con los requerimientos de control de calidad como dureza, friabilidad, variación de peso y concluir en base a los resultados obtenidos, tomando en cuenta el perfil de disolución como principal método de evaluación del tiempo prolongado de liberación del fármaco.

V METODOLOGÍA

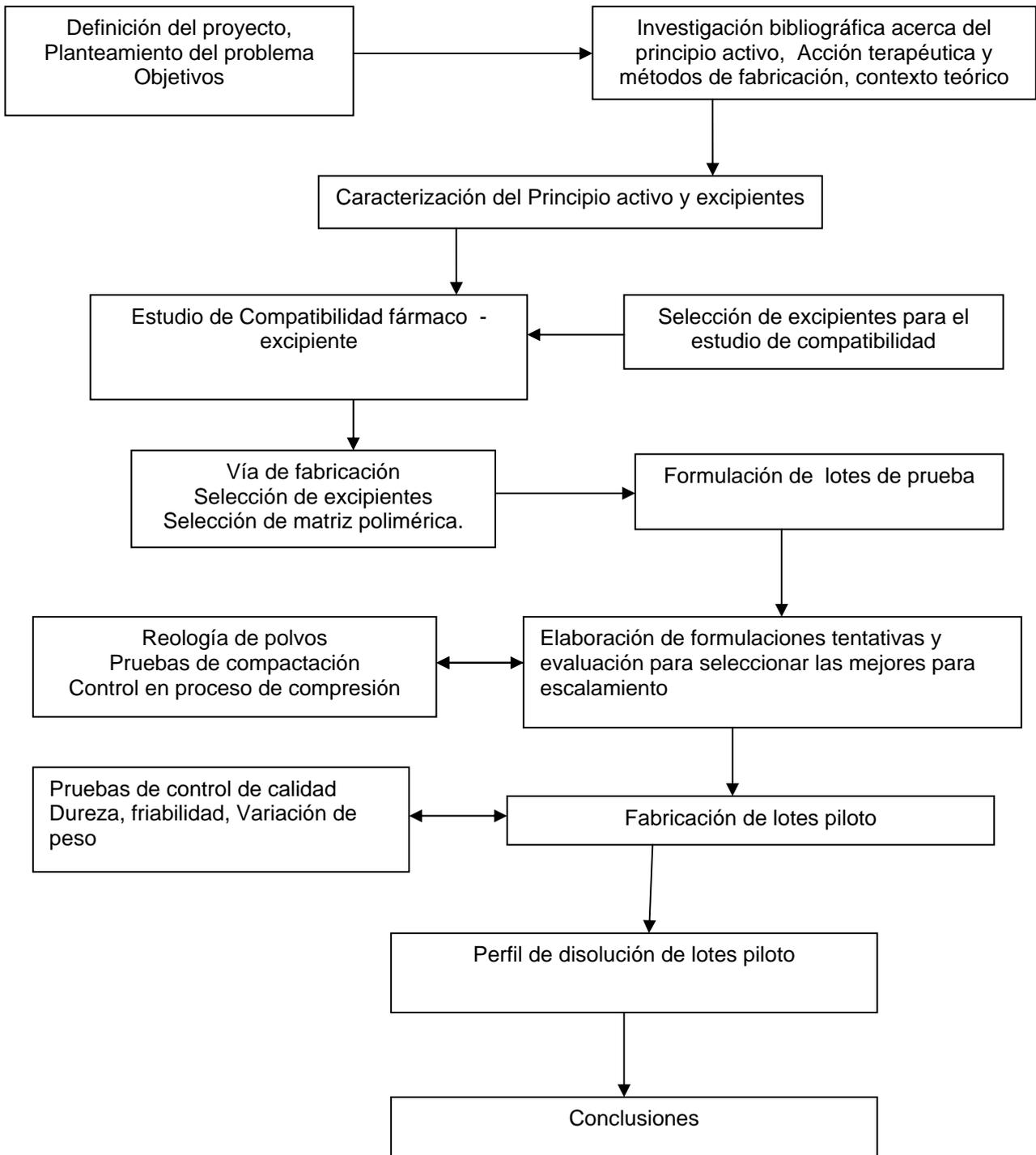


Diagrama 3. Metodología para el desarrollo de la formulación de tabletas de pentoxifilina de liberación prolongada por medio de matrices.

5.1 Material y equipo utilizado en el desarrollo.

5.1.1 Material de laboratorio

* Espátulas de acero inoxidable	* Barras de agitación Magnética	* Cucharones de acero inoxidable
* Embudo de acero inoxidable	* Tamices de acero inoxidable	* Matraces Volumétricos
* Anillos de hierro	* Vasos de acero inoxidable	* Pipetas graduadas
* Mechero Fisher	* Crisol de porcelana	* Probetas
* Triángulos de porcelana	* Mangueras de hule	* Tubos Nessler
* Soporte Universal	* Gradillas	* Matraz Erlenmeyer
* Cronómetro	* Vasos de precipitados	* Cámaras de elución
* Viales de vidrio transparentes	* Micro jeringa	* Tubos de ensayo
* Viales de vidrio color ámbar	* Perilla de succión	Cámara de humedad de vidrio

5.1.2 Equipo e Instrumentos

Equipo e Instrumento	Marca	Modelo
* Potenciómetro	Beckman	φ50 pH Meter
* Balanza Analítica	Mettler Toledo	AG204
* Balanza Granataria	Mettler Toledo	PC 2000
* Refrigerador	American	Sin Información
* Estufas de 30°, 40°, y 60°C	Felisa	132
* Mufla	Felisa	132
* Lámpara de luz UV	Camag	Sin Información
* Centrífuga	UVP-inc	UVGL-25
* Espectrofotómetro de UV	Perkin Elmer	Lambda 2
* Tableteadora	Korch Monopunzónica	EK-O
* Durómetro	Erweka	TV 24
* Friabilizador	Erweka	TA 3
* Desintegrador	Erweka	Sin información
* Disolutor	Elecsa	DIE-25-250

5.1.3 Soluciones y Reactivos (FEUM 8ª 2004: 119-124)

Soluciones y Reactivos	Soluciones y Reactivos	Soluciones y Reactivos
* Peróxido de hidrógeno	* Anhídrido acético	Hexano
* Ac. Clorhídrico	* Éter	Metanol
* Amonio	* Ac. Nítrico	Etanol
* Hidróxido de Sodio	* Ac. Clorhídrico (0.01 N)	Azul de Bromotimol
* Acido acético (6N)	* Nitrato de Plata	Fosfato dibásico de potasio anhidro
* 2,4-dinitrofenilhidracina	* Ac. Sulfúrico (0.01 N)	Fosfato monobásico de potasio
* Ac. Acético diluido	* Cloruro de Bario	
* Ac acético glacial	* Sulfuro de Sodio	
* Metanol	* Anaranjado de Metilo	
* Etanol	* Nitrato de Magnesio	
* Anhídrido acético	* Amonio	
* Gel de sílice GF 254 HF	* Yoduro de Potasio	
* Ac. Perclórico	* Cloruro Estaño ácido	

5.2 Definición del Proyecto

Se realiza este proyecto con el fin de obtener una formulación de pentoxifilina tabletas de 400 mg de liberación prolongada, evaluando la funcionalidad del polímero seleccionado a diferentes concentraciones de la matriz, por medio del perfil de disolución a las formulaciones desarrolladas, de tal manera que se describa la prolongación de liberación del fármaco y poder seleccionar alguna susceptible de escalamiento.

La obtención de la formulación de tabletas de pentoxifilina de 400 mg de liberación prolongada, tiene impacto si el proceso es reproducible en lotes de escalamiento y cumple con los requisitos para poder ser un proceso alternativo en la obtención de una formulación con este sistema de liberación.

5.3 Caracterización del Principio Activo, determinación de pruebas físicas, fisicoquímicas y químicas.

La caracterización fisicoquímica de la pentoxifilina tiene como referencia la farmacopea Europea 3ª edición del año 1997 que describe las pruebas a realizar y que tiene que cumplir el principio activo.

Determinación	Especificaciones	Fuente
Descripción	Polvo blanco cristalino, sabor amargo	EUR PHARM 3 th 1997
Identificación	A) Primer residuo de color rojo-amarillo. Segundo residuo de color rojo púrpura. Tercer residuo desaparece el color.	EUR PHARM 3 th 1997
	B) El compuesto obtenido funde entre 199° y 201°C	EUR PHARM 3 th 1997
	C) Exhibe máximos entre 205nm y 209nm, y entre 272nm y 276nm.	EUR PHARM 3 th 1997
Solubilidad	Es muy soluble en ácido acético glacial, soluble en agua, en metanol, etanol y en anhídrido acético, y muy poco soluble en éter.	MGA 0821 FEUM 8 ^a 2004: 537 EUR PHARM 3 th 1997
Absorbancia	$E_{cm}^{1\%}$ (274 nm). 360 - 376 nm	EUR PHARM 3 th 1997
pH	El pH de una solución de <i>Pentoxifilina</i> 1 en 100 es entre 5.0 y 7.5	MGA 0701 FEUM 8 ^a 2004: 518 EUR PHARM 3 th 1997
Punto de fusión	103 a 107 °C	MGA 0471 FEUM 8 ^a 2004: 440 EUR PHARM 3 th 1997
Pureza (A) Cloruros.	No más de 0.011% La solución control presenta mayor turbidez que la solución muestra	MGA 0161 FEUM 8 ^a 2004: 360 EUR PHARM 3 th 1997
Pureza (B) Sulfatos	No más de 0.024% La solución control presenta mayor turbidez que la solución muestra.	MGA 0861 FEUM 8 ^a 2004: 537 EUR PHARM 3 th 1997
Pureza (C). Metales pesados.	No más de 10 ppm Presenta mayor color la solución control que la solución muestra	MGA 0561 FEUM 8 ^a 2004: 487 EUR PHARM 3 th 1997
Pureza (D). Sustancias relacionadas	Las manchas de la solución muestra no son más intensas que la de la solución estándar en cromatografía en capa fina.	EUR PHARM 3 th 1997
Pérdida por secado.	No más de 0.5%	MGA 0671, FEUM 8 ^a 2004: 517 EUR PHARM 3 th 1997
Pérdida por ignición.	No más de 0.10% (1 g)	MGA 0670 FEUM 8 ^a 2004: 517 EUR PHARM 3 th 1997
Valoración.	La <i>Pentoxifilina</i> contiene no menos del 99 % y no más del 102% de C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₃	EUR PHARM 3 th 1997

Tabla 2. Caracterización fisicoquímica de Pentoxifilina.

5.4 Desarrollo de Formulaciones

Los excipientes seleccionados para el estudio de interacción fármaco – excipiente dependen de la existencia en el laboratorio planta piloto de la FES – Zaragoza y se parte de la aprobación de las materias primas y la funcionalidad que se requiere dentro de la formulación para la obtención de las tabletas de Pentoxifilina de 400 mg de liberación prolongada.

Excipiente	Función en la formulación
1. Pentoxifilina	Principio activo
2. Dióxido de silicio	Deslizante
3. Hidroxipropilcelulosa	Matriz, aglutinante
4. Kollidon CL	Aglutinante
5. Polietilen glicol 8000	Matriz, plastificante , aglutinante
6. PVP K-85	Aglutinante
7. Talco	Antiadherente
8. Kollidon 90F	Aglutinante
9. Pharmatose DCL-11	Diluyente
10. Carbowax 4000.	Matriz, plastificante, aglutinante
11. Fécula de Maíz	Diluyente, desintegrante
12. Azúcar glass	Saborizante
13. Avicel PH 102	Diluyente
14. Acido esteárico	Lubricante
15. Opadry Y-L 7000	Plastificante, matriz polimérica
16. Avicel PH 101	Diluyente
17. Primojel	Desintegrante
18. Lactosa	Diluyente
19. Croscarmelosa Sódica	Desintegrante
20. Estearato de magnesio	Lubricante
21. Acetato ftalato de celulosa	Matriz polimérica

Tabla 3 Listado de excipientes propuestos para el estudio de preformulación.

5.4.1 Metodología para estudio de interacción fármaco excipiente.

- a) Realizar el estudio de preformulación basado en la interacción del principio activo pentoxifilina y con el resto de los excipientes, se hacen mezclas 1-1 y se colocan a las condiciones de 20°C, 40°C y 60°C y 40°C con 75% de Humedad relativa.
- b) La detección de la interacción se realiza con el método de cromatografía en capa fina (**CCF**), utilizar gel de sílice GF 254 HF como placa cromatográfica con un sistema de elución Metanol- Hexano 2-1 y como revelador se usa la lámpara de UV.

- c) Realizar muestreos cada 15 días durante tres meses de cada una de las condiciones evaluadas y de cada combinación realizada observar los cambios físicos directamente en la muestra o cambios químicos por medio de **CCF**.
- d) La evaluación se realiza preparando una solución al 2% m/v de la muestra y la referencia utilizando como disolvente metanol.
- e) Prepare la cromatoplaque de vidrio con Gel de sílice GF-254 HF.
- f) Sature la cámara de elución durante 15 minutos con la fase de metanol - hexano (2-1)
- g) Eluir la muestra y la referencia hasta el 75% del total de la cromatoplaque y determinar por medio de las distancias el RF que indicará la interacción presentada al tener distintos RF en forma, distancia y tamaño, leer con la lámpara de UV.

5. 5 Formulación.

Una vez concluida la fase de interacción fármaco excipiente se seleccionan al menos dos excipientes de cada categoría para una primera formulación propuesta, de aquí se observa el comportamiento reológico y durante la compresión hasta obtener una formulación consistente con los parámetros de control dentro de los límites establecidos durante la formulación.

- Reología
- Variación de peso
- Dureza
- Friabilidad
- Perfil de disolución
- Desintegración

Una vez obtenido el ajuste de peso y dureza se puede proceder a la fabricación de la cantidad total del lote calculado, verificando que no existan problemas de pegado, rompimiento, dureza, peso o variación de peso, laminado, etc.

5.5.1 Proceso de fabricación.

Para la preparación de la matriz polimérica se propone un método de granulación húmeda con la siguiente secuencia de pasos.

- Tamizar todas las materias primas por malla 20 incluyendo la Pentoxifilina.
- Se prepara la mezcla de Etanol (35%)-Acetona (30%)-Acetato Ftalato de Celulosa (35%) en relación porcentual peso-peso.
- Se granula la Pentoxifilina con la solución de Acetato Ftalato de Celulosa hasta obtener el granulado y se tamiza por malla N° 4.

- Se mezcla en húmedo con solución de PVP etanol al 30% y el resto de los componentes no incluyendo a los lubricantes.
- Se tamiza por malla 4 y se agrega a charolas para secado con aire a temperatura ambiente hasta obtener un granulado con una humedad entre 1 y 3%
- Una vez seco se tamiza por malla N°18 y se da un mezclado final por 5 minutos con los lubricantes.
- Se realizan pruebas reológicas a los polvos.
 - Densidad compactada
 - Densidad aparente
 - Velocidad de Flujo
 - Angulo de reposo
 - Humedad del granulado
- Se comprimen los granulados fabricados de tal modo que se vayan eliminando los posibles problemas que se presenten como pegado, laminación, variación de peso, dureza de tal modo de establecer los límites de control en proceso de compresión.
 - Se realiza prueba de friabilidad, Dureza y variación de peso.
- Si los resultados de control en proceso son satisfactorios y no presentaron problemas durante la compresión las formulaciones obtenidas pueden ser evaluadas realizando el perfil de disolución.

5.5.2 Pruebas reológicas. (24,31,32)

Las pruebas reológicas tienen como fin evaluar las propiedades de fluidez de los polvos o granulados formulados para su posterior compresión que nos permitirá la homogeneidad de lote a lote desde la fabricación de lotes piloto, durante su escalamiento y la fabricación de lotes más grandes posiblemente de tamaño comercial.

a) Densidad aparente.

Se coloca en una probeta de 100 mL limpia y seca la mezcla de polvos a evaluar dejándolo caer libremente hasta la marca de los 100 mL, se vacía la mezcla de polvos que contenía la probeta y se pesa éste en una balanza semianalítica. Se realiza el cálculo correspondiente de densidad aparente, con la siguiente fórmula.

$$D_a = m/v$$

Dónde D_a es la densidad aparente, m es la masa del polvo en gramos y v es el volumen fijo de 100 mL de la probeta.

b) Densidad Compactada.

Se coloca la mezcla de polvos en una probeta de 100 mL limpia y seca, dejándolo caer hasta la marca de 100 mL

Para compactar el polvo, se deja caer libremente la probeta con el polvo de una altura de 5cm hasta que el volumen del polvo no varía. Posteriormente se procede a pesar la masa de polvo compactada (Pc) y el volumen compactado (Vc) realizando el cálculo correspondiente.

$$Dc = Pc / Vc$$

c) Velocidad de Flujo.

En un embudo de acero inoxidable de 10 cm de diámetro se coloca a una distancia de 10 cm desde la punta del embudo a la superficie plana con la ayuda de un anillo y un soporte metálico, se tapa la salida del embudo con un tapón de papel parafilm, se coloca la mezcla de polvos a evaluar dentro del embudo y se engrasa, se retira el tapón de la salida del embudo y se deja caer libremente el polvo, se mide el tiempo que tarda en caer todo el polvo y se mide el ángulo formado por el mismo que servirá para calcular el ángulo de reposo.

$$Vf = d \text{ (cm)} / t \text{ (seg)}$$

$$Vf = M \text{ (g)} / t \text{ (seg)}$$

d= distancia en cm t=tiempo en segundos (seg). M= masa en gramos Vf= velocidad de flujo

d) Ángulo de reposo.

La prueba se realiza con la ayuda de un embudo de acero inoxidable. Inicialmente se tapa la punta del embudo con papel parafilm, después se le agrega el polvo a evaluar, se engrasa y se coloca en un anillo metálico y soporte a una altura de 10 cm.

Se retira el papel parafilm de la punta del embudo y se deja caer libremente el polvo en una hoja milimétrica midiendo el ángulo de reposo considerando el diámetro formado por la caída del polvo hacia la superficie y se mide la altura. El ángulo de reposo se calcula de acuerdo a la siguiente ecuación.

$$\theta = \text{Arc. Tangente } 1/2 \text{ diámetro} / \text{altura cm.}$$

e) Humedad residual.

Pérdida al secado MGA 0671 (FEUM 8ª 2004: 517)

5.5.3 Pruebas de compactación.

Procedimiento

- Seguimiento de los procedimientos estándar de operación del uso de las tableteadora Korch monopunzónica.
- Se cuida la limpieza de la máquina, así como el mantenimiento y engrasado de las partes que así lo requieran como los engranes y los punzones superiores.
- Antes de usar los punzones, se limpian con alcohol isopropílico y lubrican con aceite mineral u otro lubricante como grasa vegetal grado alimenticio.

- Se ajustan parámetros de peso a 650mg +/- 5%, de dureza de 6 a 8 KN, y Friabilidad menor al 1% como parámetros iniciales de compactación.
- Durante las primeras pruebas de compactación se debe observar que las tabletas obtenidas no se peguen a los punzones ni que se presente decapado, laminación o que se rompan por falta de dureza.

Durante el proceso de compresión se determinan los parámetros de friabilidad, dureza, variación de peso.

a) Dureza

Esta prueba se realiza ya sea por método manual o automático mide la resistencia de la tableta a la ruptura y es una medida indirecta de la fuerza de compresión, ésta puede estar dada en unidades de Kg fuerza o KN, Newton.

b) Friabilidad.

La friabilidad es la resistencia de los núcleos comprimidos a la abrasión por el efecto mecánico del movimiento, se mide como resultado de la pérdida de peso de los núcleos al simular un desgaste mecánico en un friabilizador durante un periodo de 4 minutos a 25 rpm, y que equivalen a 100 vueltas.

Método de prueba para núcleos.

La prueba se realiza con 20 tabletas, se pesan inicialmente con exactitud y éstas se colocan dentro del cilindro. El aparato está equipado con un reloj que es encendido manualmente el tiempo deseado. Después de este tiempo el aparato se detiene automáticamente. En general se utilizan periodos de 4 minutos a 25 rpm.

Cuando el cilindro se detiene, se destapa y se pesan las 20 tabletas, la diferencia entre el peso inicial y final multiplicado por 100 es el porcentaje de friabilidad.

c) Desintegración. MGA 0261 (FEUM 8ª 2004: 384).

Esta prueba se verifica utilizando un mínimo de seis tabletas, cuyo diámetro sea inferior a 15 mm.

El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aún de sus principios activos, sino que se define como el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpable ó duro.

La prueba tiempo de desintegración para tabletas, con o sin capa de ácido resistente se efectúa empleando el aparato y los métodos que a continuación se describen.

Procedimiento.

En cada uno de los 6 tubos de la canastilla depositar una tableta de *Pentoxifilina*, colocar un disco en cada una de las celdas y poner el aparato en movimiento, usando como líquido de inmersión agua a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Cuando ha transcurrido el tiempo indicado, elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y

observar las tabletas. Todas deben haberse desintegrado completamente. Si no sucede así con uno o dos tabletas, se repite la prueba con otras 12 tabletas, de un total de 18 tabletas ensayadas, cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

d) Variación de peso. Uniformidad de dosis (Variación de masa y Uniformidad de contenido). MGA 0299 (FEUM 8ª 2004: 396)

La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar por el método de variación de masa o el de uniformidad de contenido. Los requerimientos de variación de peso pueden aplicarse si el producto es una cápsula suave que ha sido llenada con un líquido, o si el producto por analizar contiene 50 mg o más de un ingrediente activo único el cual constituya el 50% o más en peso de la unidad de dosificación. La variación de peso se puede aplicar a los sólidos (incluyendo estériles) que no contengan otras sustancias agregadas, también se puede aplicar a los sólidos a los que se hayan o no agregado otras sustancias y que fueron preparados a partir de una solución verdadera y posteriormente liofilizada en el recipiente final en los cuales la etiqueta indique este método de preparación.

➤ Uniformidad de contenido.

Esta prueba se puede aplicar en todos los casos y es exigida para tabletas recubiertas, suspensiones en recipientes de dosis única o para cápsulas suaves. La prueba de uniformidad de contenido se exige para sólidos a los que se han agregado otras sustancias, excepto que en sustancias como las descritas anteriormente se puede aplicar la prueba para variación de peso.

➤ Variación de peso.

Para determinar la uniformidad de dosificación de una preparación por variación de peso, seleccionar no menos de 30 tabletas de *Pentoxifilina* y proceder como se indica a continuación para la forma de dosificación enunciada.

Nota: Se pueden tomar muestras del mismo lote, diferentes a los que se tomaron para la valoración del principio activo.

Procedimiento.

Pesar con precisión individualmente 10 tabletas de *Pentoxifilina* y calcular el peso promedio. Con el resultado de la valoración del ingrediente activo obtenido como se indica en la monografía individual, calcular el contenido de *Pentoxifilina* a cada una de las 10 tabletas, suponiendo que el ingrediente activo está distribuido homogéneamente. Se realiza la prueba por triplicado.

5.6 Valoración del principio activo en las tabletas.

a) Preparación de la muestra.

Pesar 10 tabletas, calcular el peso promedio y triturarlas hasta polvo fino, pesar una cantidad equivalente a 100 mg de *Pentoxifilina* y pasar a un matraz volumétrico de 50 mL y aforar con agua destilada. Tomar una alícuota de 10 mL y

llevarlo a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar, y a ésta última solución tomar alícuotas de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 5 mL, y 10 mL y llevarlos cada uno a un matraz volumétrico de 50 mL y aforar con agua destilada.

b) Preparación del estándar.

Pesar 20 mg de *Pentoxifilina* y pasarlos a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar. Tomar una alícuota de 2 ml, 4 ml, 5 ml, 10 ml y 25 ml, llevarlos a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar con agua destilada.

Realizar un barrido de la muestra en la región U.V. de 180 - 340 nm de las diferentes concentraciones del principio activo y hacer una curva estándar que nos permita obtener el máximo de absorbancia, comparar con la curva obtenida con la solución de muestra. Una vez obtenido el máximo de absorbancia será la longitud de onda para usarlo posteriormente en el análisis espectrofotométrico.

Con la curva estándar se calcula la concentración de la muestra analizada considerando que son directamente proporcionales en la longitud de onda máxima seleccionada de tal manera que la ecuación despejada queda de la siguiente manera donde A es absorbancia y C es concentración.

$$C_m = C_s A_m / A_s$$

5.7 Perfiles de disolución (FEUM 8ª 2004: 2133-2135)

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral, depende entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución en las condiciones fisiológicas. Debido a estos factores, la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* puede ser una predicción del comportamiento *in vivo*, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.

Las pruebas de disolución farmacopeicas son pruebas límite puntuales, éstas únicamente evalúan la cantidad del principio activo disuelto en un tiempo determinado y el criterio de aceptación es útil para el control de calidad del medicamento, pero no proporcionan información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve.

Un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. Un gran número de estudios reportados en la literatura, han mostrado que si una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el de prueba, se diseña y se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestran comportamiento semejante en relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable.

Para comparar los perfiles de disolución se utiliza el factor de similitud (f2), que es un valor puntual que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a

través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba. Esta aproximación es válida bajo las siguientes consideraciones.

- Los tiempos de muestreo son idénticos para ambos productos.
- Al menos se tienen 3 ó 4 tiempos de muestreo, la norma establece 5 tiempos para lograr la mejor caracterización de la curva.
- Los perfiles de disolución se realizan exactamente en las mismas condiciones operacionales.
- El coeficiente de variación del por ciento disuelto no es mayor que el 20 % para el primer tiempo de muestreo y no es mayor que el 10% para los tiempos subsecuentes.
- La curva de disolución se evalúa en su parte ascendente y en su meseta.

El método de disolución empleado puede ser de paletas o el de canastillas regularmente para tabletas de liberación prolongada se utiliza el método de canastillas y se utiliza para medir la disolución del fármaco a lo largo de un periodo de tiempo, al graficarlos, se obtiene el comportamiento de la matriz en la prolongación de la liberación.

Para el perfil de disolución se deberá emplear el MGA 0291 que especifica las condiciones y el aparato en el que se deberá realizar y el MGA 0521 sobre liberación controlada

Se prepara solución Buffer de fosfatos pH 7 de la siguiente manera.

- Disolver 500 mg de Fosfato dibásico de potasio anhidro y 301 mg de Fosfato monobásico de potasio en agua destilada para obtener 1000 mL.
- Ajuste pH determinando en el potenciómetro el valor correspondiente de pH 7.
- Se calienta el medio de disolución de Buffer de fosfatos a pH 7 a 37°C.
- Se coloca en cada uno de los vasos la cantidad de 850 ml del medio de disolución que es el Buffer de fosfatos pH= 7 a 37°C.
- Se calibra el disolutor con la velocidad constante de 35 r.p.m.
- Se coloca una tableta en cada uno de los vasos de disolución.
- Se toma muestra de 5 mL cada hora durante un periodo de 8 a 12 horas reponiendo el volumen de la alícuota tomada.
- Cuantificar el % disuelto de acuerdo al punto 5.6.1 por el método espectrofotométrico.
- Graficar el % disuelto contra el tiempo que conforma el perfil de disolución.

5.8 Parámetros de validación del método analítico. (29,38)

a) Linealidad del método

Se determina a partir de placebos adicionados de cuando menos 3 diferentes cantidades de la sustancia de interés, (placebos cargados), cada uno de manera independiente, haciendo los análisis por triplicado.

Las concentraciones de los placebos cargados deben ser las adecuadas para que, utilizando el método propuesto, las concentraciones de las soluciones finales a analizar estén dentro del intervalo de la linealidad del sistema, incluyendo siempre la correspondiente al 100%.

La amplitud del estudio dependerá del uso y aplicaciones del método, (Control de calidad, Estudios de Estabilidad, etc.) y deberá llevarse a cabo por un mismo analista en las mismas condiciones de operación.

Criterio:

Cantidad adicionada vs cantidad recuperada: $m=1$, $b=0$ $r^2 \geq 0.98$

El porcentaje recuperado y los CV a cada nivel y los globales de todo el intervalo de la linealidad deben estar de acuerdo a los siguientes valores:

Método:	Promedio de recobro	CV
Químico y espectrofotométrico	97 - 103%	$\leq 3\%$

b) Exactitud y Repetibilidad al 100%

Se determina de cuando menos 6 placebos cargados de manera independiente con la cantidad necesaria de la sustancia de interés para obtener la concentración del 100%, utilizando el método propuesto. Haciendo el análisis en las mismas condiciones de operación y por el mismo analista.

Criterio

El C.V $\leq 3\%$

c) Precisión (Reproducibilidad)

Se determina de una muestra homogénea del producto cercano al 100% de la concentración teórica, analizada cuando menos por dos analistas, en dos días diferentes y por triplicado.

Criterio:

El CV debe cumplir con el siguiente criterio.

Método	CV
Químico y Espectrofotométrico	$\leq 3\%$

d) Especificidad

Con el método propuesto, analizar placebos del producto y placebos cargados, que se logre identificar la(s) respuestas(s) del (los) activo(s), y si procede, de los excipientes y/o de otras sustancias.

Criterio:

Confirmar que el método desarrollado es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias presentes.

e) Estabilidad de la muestra analítica.

Se determina mediante la comparación de los resultados de los análisis iniciales de 3 muestras con los obtenidos de las mismas muestras después de permanecer por un tiempo determinado en diferentes condiciones.

Almacenar las muestras analizadas bajo distintas condiciones (por ejemplo; temperatura ambiente, refrigeración, protegidas de la luz, etc.), durante un tiempo preestablecido por el analista dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de la sustancia, reanalizándolas bajo las mismas condiciones de operación, utilizando una solución de referencia recientemente preparada, para cada tiempo, de acuerdo a lo establecido en el método analítico. La determinación debe ser efectuada por un mismo analista.

Criterio.

La muestra es estable si el coeficiente de variación para la diferencia de la media de la muestra con respecto a la media del análisis inicial incluye el valor cero y/o la magnitud del efecto no exceda el siguiente porcentaje:

Químico y
espectrofotométrico

C.V \pm 3%

VI. RESULTADOS

6.1 Caracterización del principio activo Pentoxifilina

Determinación	Especificaciones	Resultado
Descripción	Polvo blanco cristalino, sabor amargo	CUMPLE
Identificación	A) Primer residuo de color rojo-amarillo. Segundo residuo de color rojo púrpura. Tercer residuo desaparece el color.	CUMPLE
	B) El compuesto obtenido funde entre 199° y 201°C	CUMPLE 199°C
	C) Exhibe máximos entre 205nm y 209nm, y entre 272nm y 276nm.	CUMPLE
Solubilidad	Es muy soluble en ácido acético glacial, soluble en agua, en , etanol y en anhídrido acético, y muy poco soluble en éter.	CUMPLE
Absorbancia	$E_{cm}^{1\%}$ (274 nm). 360 - 376 nm	CUMPLE
pH	El pH de una solución de <i>Pentoxifilina</i> (1 en 100) es entre 5.0 y 7.5	CUMPLE pH = 6.5
Punto de fusión	103 a 107 °C	CUMPLE Funde a 105 °C
Pureza (A) Cloruros.	No más de 0.011% La solución control presenta mayor turbidez que la solución muestra	CUMPLE
Pureza (B) Sulfatos	No más de 0.024% La solución control presenta mayor turbidez que la solución muestra.	CUMPLE
Pureza (C). Metales pesados.	No más de 10 ppm Presenta mayor color la solución control que la solución muestra	CUMPLE
Pureza (D). Sustancias relacionadas	Las manchas de la solución muestra no son más intensas que la de la solución estándar	CUMPLE
Pérdida por secado.	No más de 0.5% (0.5 g, en vacío, pentóxido de fósforo, 60°C, 3 horas).	CUMPLE
Pérdida por ignición.	No más de 0.10% (1 g)	CUMPLE
Valoración.	La <i>Pentoxifilina</i> contiene no menos del 99 % y no más del 102% de $C_{13}H_{18}N_4O_3$	CUMPLE 99.8%

Tabla 4 Resultados de la caracterización fisicoquímica de Pentoxifilina

6.2 Resultado del estudio de interacción fármaco-excipiente a las distintas condiciones ambientales seleccionadas.

No.	Condiciones		40°C			60°C			LUZ BLANCA			40°C 75% H.R		
	Excipiente	Mes	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Pentoxifilina		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Dióxido de silicio		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
3	Hidroxipropilcelulosa		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Kollidon CL		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Polietilenglicol 8000		-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
6	Polivinilpirrolidona K-85		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	Talco		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Kollidon 90F		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	Pharmatose DCL-11		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Carbowax 4000		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	Almidón de Maiz		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	Azúcar Glass		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	Avicel PH 102		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	Acido estearico		-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+
15	Opadray Y-L 7000		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	Avicel PH 101		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	Primojel		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	Lactosa		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	Croscarmelosa sódica		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	Estearato de magnesio		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	Acetato ftalato de celulosa		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 5. Muestra los resultados de la compatibilidad fármaco-excipiente, en proporción 1:1 y a las diferentes condiciones ambientales con un sistema de elución de metanol hexano 2-1 Cromatoplaca de Gel de sílice GF254HF, el símbolo + representa que hubo interacción fármaco-excipiente y - representa ausencia de interacción.

6.3 Formulaciones desarrolladas de tabletas de Pentoxifilina 400mg de liberación prolongada.

Lote 1				Lote 2			
	cantidad g	%	tableta mg		cantidad g	%	tableta mg
Pentoxifilina	43.07	61.53	400	Pentoxifilina	43.07	61.53	400
PVP	3.5	5	32.5	PVP	3.5	5	32.5
Primojel	3.5	5	32.5	Primojel	3.5	5	32.5
Avicel PH 102	10.83	15.47	100.56	Avicel PH 102	8.32	11.88	77.22
Estearato de Mg.	2.1	3	19.5	Estearato de Mg.	2.1	3	19.5
Acet. Ftalato Cel.	7	10	65	Talco	2.51	3.59	23.31
				Acetato ftalato de celulosa	7	10	65
Total =	70	100	650	Total =	70	100	650
Lote 3				Lote 4			
	cantidad g	%	tableta mg		cantidad g	%	tableta mg
Pentoxifilina	43.07	61.53	400	Pentoxifilina	43.07	61.5	400
PVP	1.4	2	13	PVP	1.4	2	13
Almidón	5.93	8.471	55.064	Almidón	5.93	8.47	55.06
Avicel PH 101	10.5	15	97.5	Avicel PH 101	10.5	15	97.5
Estearato de Mg.	0.7	1	6.5	Estearato de Mg.	0.7	1	6.5
Talco	3.5	5	32.5	Talco	3.5	5	32.5
Acet. Ftalato Cel.	4.9	7	45.5	Acet. Ftalato Cel.	4.9	7	45.5
Total =	70	100	650	Total =	70	100	650
Lote 5				Lote 6			
	cantidad g	%	tableta mg		cantidad g	%	tableta mg
Pentoxifilina	43.07	61.53	400	Pentoxifilina	43.07	61.5	400
PVP	1.4	2	13	PVP	1.4	2	13
Almidón	7.57	10.81	70.293	Almidón	3.83	5.47	35.56
Avicel PH 101	10.5	15	97.5	Avicel PH 101	7	10	65
Estearato de Mg.	0.7	1	6.5	Estearato de Mg.	0.7	1	6.5
Talco	3.5	5	32.5	Talco	3.5	5	32.5
Acet. Ftalato Cel.	3.26	4.657	30.271	Acet. Ftalato Cel.	10.5	15	97.5
Total =	70	100	650	Total =	70	100	650

Lote 7				Lote 8			
	cantidad g	%	tableta mg		cantidad g	%	tableta mg
Pentoxifilina	43.07	61.53	400	Pentoxifilina	43.07	61.5	400
PVP	1.4	2	13	PVP	1.4	2	13
Almidón	3.83	5.471	35.564	Almidón	3.83	5.47	35.56
Avicel PH 101	12.6	18	117	Avicel PH 101	15.4	22	143
Estearato de Mg.	0.7	1	6.5	Estearato de Mg.	0.7	1	6.5
Talco	3.5	5	32.5	Talco	3.5	5	32.5
Acet. Ftalato Cel.	4.9	7	45.5	Acet. Ftalato Cel.	2.1	3	19.5
Total =	70	100	650	Total =	70	100	650

Lote 9				Lote 10			
	cantidad g	%	tableta mg		cantidad g	%	tableta mg
Pentoxifilina	43.07	61.53	400	Pentoxifilina	43.07	61.5	400
PVP	1.4	2	13	PVP	1.4	2	13
Almidón	8	11.43	74.286	Almidón	8	11.5	74.29
Avicel PH 101	12.63	18.04	117.28	Avicel PH 101	11.93	17	110.8
Estearato de Mg.	0.7	1	6.5	Estearato de Mg.	0.7	1	6.5
Talco	3.5	5	32.5	Talco	3.5	5	32.5
Acet. Ftalato Cel.	0.7	1	6.5	Acet. Ftalato Cel.	1.4	2	13
Total =	70	100	650	Total =	70	100	650

Tabla 6. Formulaciones desarrolladas de tabletas de Pentoxifilina 400 mg de liberación Prolongada

6.4 Reología de polvos y control en proceso durante la compresión de tabletas de pentoxifilina de 400 mg de liberación prolongada

Se describe el estudio reológico de las formulaciones desarrolladas en la tabla 7 y en la tabla 8 se describe el control en proceso de las distintas formulaciones desarrolladas.

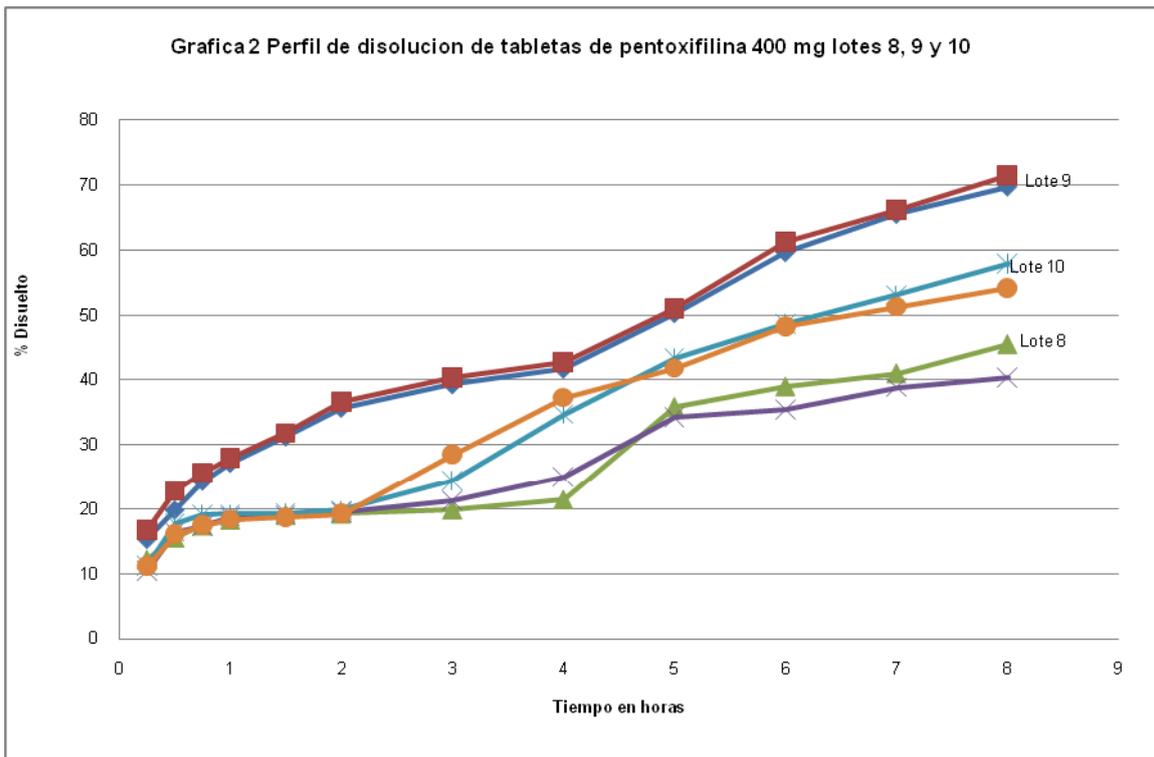
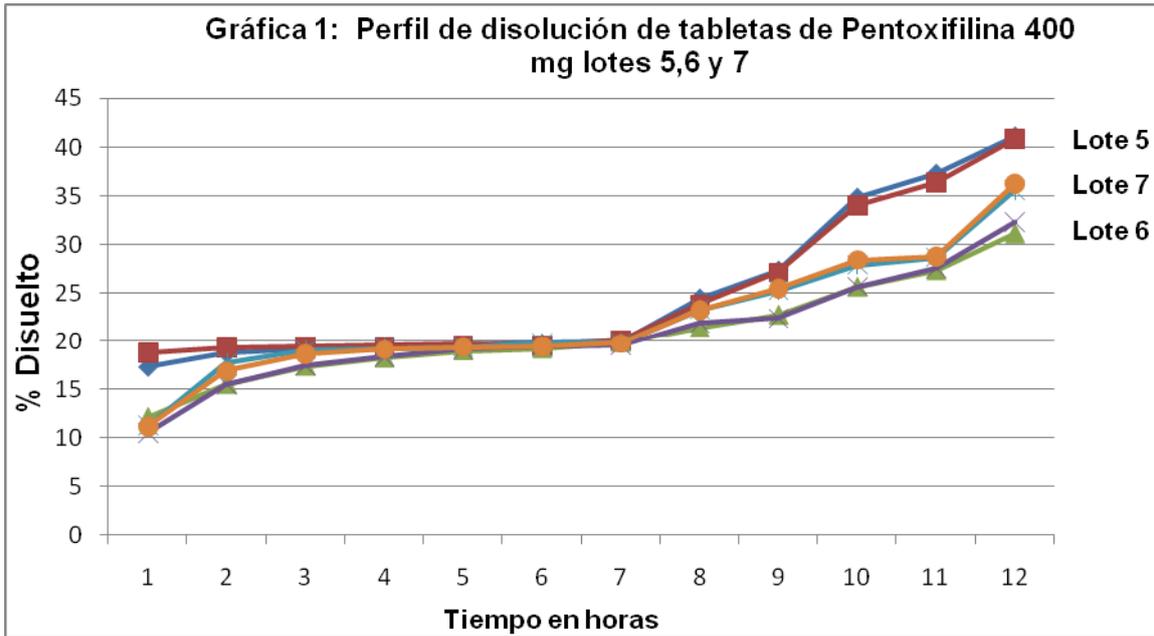
	Ang. reposo °	Vel. Flujo g/seg	Den. Comp. %	Humedad
LOTE	25-40		1-1.5	1 – 3 %
1	28.99	1.09	NR	2.5
2	30.5	1.025	NR	2.65
3	29.52	1.006	1.3	3.1
4	30.96	1.14	1.1	3.5
5	30.56	4.5	1.2	2.5
6	32.82	7.41	1.1	2.8
7	32.15	5.49	1.2	2.8
8	28.76	5.48	1.2	2.2
9	30.83	5.1	1.11	2.5
10	30.95	5.5	1.2	2.7

Tabla 7. Resultados de reología de polvos a las formulaciones desarrolladas durante la compresión de tabletas de pentoxifilina 400 mg

	Peso mg	Dureza Kg/cm2	Friab. %	Valoración 400 mg/tab.	Disolución 12 hrs.	Disolución 8 hrs.
LOTE	650+/- 10%	5 a 10	< 1%	%	% Disuelto	% Disuelto
1	NR	pegado	NR	NR	NR	
2	643.92	5.5	NR	NR	NR	
3	651.15	7.68	0.015	99.75	NR	
4	645.6	9.25	0.01	98.7	NR	
5	655.76	8.25	0.003	100.25	41	
6	652.23	8	0.01	99.65	31.5	
7	653	7.5	0.03	98.2	35.7	
8	652.56	7.8	0.15	100.71		42.8
9	650.85	7.8	0.2	99.1		70.6
10	649.22	8	0.12	100.4		56

Tabla 8 Pruebas de control en proceso durante la compresión de las formulaciones desarrolladas de tabletas de pentoxifilina 400 mg

6.5 Resultado del perfil de disolución de las formulaciones desarrolladas.



Gráfica 2 Perfil de disolución de lotes 8, 9 y 10 de Pentoxifilina 400mg tabletas de liberación prolongada.

6.6 Resultados de los parámetros de validación realizados del método analítico utilizado para la evaluación de la pentoxifilina durante el perfil de disolución.

PARÁMETRO DE VALIDACIÓN	VALORES RESULTANTES	LÍMITES	RESULTADO
Linealidad del Sistema	r = 0.999870 r ² = 0.99974 C.V = 1.237	r > 0.99 r ² > 0.98 C.V < 1.5%	El sistema es lineal
Reproducibilidad del sistema	C.V = 0.76399	C.V < 1.5%	El sistema es reproducible
Precisión y Reproducibilidad del sistema	D.E = 2.3261 C.V = 2.3297	C.V < 3 %	El sistema es preciso y reproducible
Linealidad del método	r = 0.9997 r ² = 0.9962 m = 0.99507 b = 0.4754 C.V = 0.84479	r > 0.99 r ² > 0.99 C.V < 3 %	El método es lineal

Tabla 9. Resultados de la validación del método analítico para la valoración de pentoxifilina por el método espectrofotométrico

VII ANALISIS DE RESULTADOS

- 7.1 Se realiza el estudio de preformulación el cual se divide en dos partes, la caracterización fisicoquímica de la Pentoxifilina y el estudio de interacción fármaco excipiente.

Con respecto a la caracterización fisicoquímica del principio activo se pudo realizar de acuerdo a lo establecido en la Farmacopea Europea (PHARM. EUR 3th 1997) y los métodos generales de análisis relacionados en la Farmacopea Mexicana (FEUM 8^a 2004) que comprendía identidad, valoración, sustancias relacionadas, humedad, contenido de impurezas y metales pesados, propiedades fisicoquímicas como el punto de fusión, pH de solución de Pentoxifilina cumpliendo los parámetros evaluados.

La valoración está descrita en la Farmacopea Europea como un método potenciométrico, se realizó de esta manera para la valoración inicial del principio activo y su estandarización para poder utilizarlo en las siguientes etapas como la valoración de la pentoxifilina en las tabletas, también se realizó un método alternativo, el espectrofotométrico el cual se utilizó para realizar la cuantificación del principio activo de las tabletas y durante el perfil de disolución.

- 7.2 También se realizó el estudio interacción fármaco excipiente a las condiciones de 40°C, 60°C, luz blanca y 40°C con 75% de humedad relativa (H.R). Se observó por el método de cromatografía en capa fina con gel de sílice HF254 y el sistema de elución fue Metanol- hexano (2-1)

La mayoría de los excipientes probados, presentan compatibilidad con la pentoxifilina a excepción del ácido esteárico, polietilenglicol 8000 y el dióxido de silicio en las condiciones de 40°C y 75% de H.R pudiéndose apreciar mejor en el muestreo final de los tres meses, la elución de la muestra evidenciaba la interacción, y fue importante para la selección de los excipientes utilizados en las formulaciones desarrolladas.

De este grupo de excipientes que no presentaron interacción con la pentoxifilina, se seleccionan los más adecuados para la formulación de tabletas de pentoxifilina de 400mg de liberación prolongada. Los criterios de selección incluyeron la funcionalidad dentro de la formulación y la disponibilidad .en la planta piloto de la FES Zaragoza.

- 7.3 Inicialmente en la formulación 1, se utiliza PVP como aglutinante, primojel como desintegrante, avicel PH 102 es el diluyente y le da propiedades de compresibilidad a la formulación, el estearato de magnesio es el lubricante y el acetato ftalato de celulosa es la matriz polimérica. Este lote comienza con problemas de pegado al inicio de la compresión por lo que se agrega a la formulación 2 talco, como antiadherente a un 3% al final se soluciona pero es necesario ajustar hasta el 5% en los lotes 3 al 10. También se elimina el uso

del primojel ya que no es importante que desintegre rápido lo que se medirá será la velocidad de disolución por efecto de la matriz utilizada.

- 7.4 Se selecciona como matriz polimérica al Acetato Ftalato de Celulosa considerando que es un polímero que comienza a liberar el fármaco a un pH de 5 a 7 hipotéticamente sería el pH intestinal en donde la tableta comenzaría a liberar a la pentoxifilina de manera gradual y prolongada para poder absorberse al torrente sanguíneo.

Se utiliza Avicel PH 102 (celulosa microcristalina) como diluyente, aunque también cumple funciones de aglutinante que permite a la tableta comprimirse, se utilizó PVP que en sí es el aglutinante de la formulación pero que también incide en la liberación del fármaco, el almidón al ser colocado en forma seca y no granulada cumple funciones de desintegración, el talco y el estearato de magnesio son el antiadherente y el lubricante respectivamente.

- 7.5 Se realizan pruebas de control en proceso lo cual se ilustra en la tabla 7 y se muestra también la reología de polvos realizados a los distintos lotes.

Se puede apreciar en los resultados de los parámetros evaluados de reología incluyendo la humedad, la velocidad de flujo cambió en los lotes 5 al 10 debido principalmente a la adición de talco, el ángulo de reposo fue consistente a lo largo de todas las formulaciones de 28.99 ° en el primer lote a 32.82 ° del lote 6.

La humedad de los granulados en los lotes 5 al 10 es entre 2.2 y 2.8 y no existe mucha variación entre ellos

La dureza se mantuvo consistente de los lotes 5 al 10 (7.5 a 8.25 Kg/cm²) con variación debida a la variabilidad inherente del proceso. La friabilidad y la valoración son resultados que son consistentes a lo largo de todos los lotes.

- 7.6 Se le realizó el perfil de disolución a los lotes 5, 6, 7 como lo muestra la gráfica 1 en los cuales la concentración de la matriz polimérica es de 4.6%, 15% y 7%, el que tiene la mayor cantidad de fármaco liberado a las 12 hrs es el lote 5 con 41 %, esto hace necesario reducir la cantidad de Acetato Ftalato de celulosa y se prueban las concentraciones de 1, 2 y 3% en los lotes 9, 10 y 8 respectivamente, el perfil de disolución de éstos lotes se hizo hasta las 8 hrs debido principalmente a la disponibilidad de los equipos, por realizarse en la planta piloto de la FES Zaragoza durante el periodo normal de clases del ciclo terminal de la carrera de QFB.

En la gráfica 2 se observa el comportamiento del porcentaje disuelto contra el tiempo, de los lotes 8, 9 y 10 en la que el mejor perfil de disolución se logra con la formulación 9, se obtiene un 70.6% de liberación del fármaco, no se observa una relación lineal entre la concentración y la cantidad de fármaco liberado a las 8 hrs.

El perfil de disolución de los lotes evaluados del 5 al 7 nos muestra primero una liberación rápida, después se mantiene por un largo periodo de tiempo (7 hrs) una liberación lenta y finalmente una liberación más rápida en las últimas 4

horas de la prueba realizada. Esto indica que si hay prolongación de la liberación del fármaco y en función de la concentración del acetato ftalato de celulosa, por lo que la concentración de la matriz es reducida en los lotes 8 al 10 en donde se observa también una liberación rápida en la primera hora (20 % al 30%) el lote 9 mantiene una tendencia gradual sin ser lineal de liberación del fármaco mientras que los lotes 8 y 10 se mantienen hasta las tres horas en que comienzan nuevamente a liberar el fármaco hasta llegar a las 8 horas.

Al observar este comportamiento y al analizar la formulación, un componente como el PVP puede influir en combinación o solo en la liberación del fármaco y por lo tanto con los perfiles de disolución.

- 7.5 Se realiza evaluación de algunos parámetros de validación del método analítico que nos permitía realizar la valoración por el método espectrofotométrico durante la prueba de disolución. Los resultados se muestran en la tabla 9, estos resultados nos permiten trabajar de manera confiable con el método durante el proyecto pero no se puede concluir que el método esté validado ya que solo se evaluó la linealidad del sistema y del método, reproducibilidad del método, exactitud y precisión, faltando concluir con la comparación con el método farmacopeico (valoración por el método potenciométrico), faltó también la especificidad del método, estabilidad de la solución para ser cuantificada y la determinación de cantidad mínima y máxima cuantificable.

VIII. CONCLUSIONES

- 8.1 Se completa la caracterización fisicoquímica del principio activo, así como el estudio de interacción fármaco excipiente que nos permite seleccionar los excipientes que se utilizaron durante la formulación.
- 8.2 La formulación obtenida prueba que el Acetato Ftalato de Celulosa trabaja como matriz polimérica que prolonga el tiempo de liberación de la pentoxifilina pero no cumple con una cinética de orden cero para poder cumplir con el requerimiento farmacopeico.
- 8.3 Con respecto a la validación del método analítico no se puede concluir que el método espectrofotométrico para la cuantificación de la pentoxifilina esté validado, debido a que faltó completar el estudio con otros datos no obtenidos debido principalmente al término del tiempo del proyecto y las limitantes de trabajo en la planta piloto de la FES Zaragoza que consisten en la disponibilidad de los equipos debido a que se comparten con los cursos del ciclo intermedio y terminal de la carrera de QFB así como la coincidencia de trabajo de otros proyectos de tesis, con respecto a la linealidad del método y del sistema, reproducibilidad, exactitud y precisión del método estuvieron dentro de los valores de aceptación requeridos y en sí fueron útiles para darnos la certeza y confiabilidad que los resultados arrojados por el método analítico eran correctos.
- 8.4 Si bien el método de fabricación en donde se requirió la presencia de etanol-acetona como disolvente del acetato ftalato de celulosa (matriz polimérica), es muy buen ejemplo de los requerimientos tecnológicos que en ocasiones se presentan en la industria farmacéutica que tienen como fin alcanzar las formulaciones de liberación modificada de fármacos, no se recomiendan estos sistemas disolventes, ya que tienen la tendencia de ir eliminándose como procesos productivos tanto desde el punto de vista de costos, tiempo de proceso, regulación ambiental y seguridad industrial.
- Lo ideal es obtener formulaciones sencillas y rápidas de fabricar que impliquen menor tiempo de proceso, reducción de costos en instalaciones sofisticadas, ahorro en equipo más versátil y sencillo de operar.
- 8.5 El método de formación de matrices a partir de una granulación es el más fácil de obtener, otros métodos implican recubrimiento del núcleo, aspersión en equipos de lecho fluido, micro encapsulación, nano encapsulación.
- 8.6 La formulación 9 que obtuvo el mejor comportamiento del perfil de disolución no es compatible con el requerimiento farmacopeico debido a que no tiene un comportamiento lineal o una cinética de orden cero, para poder apreciar la eficacia de nuestra formulación, será necesario compararla con el perfil de disolución del medicamento original (Trental ® 400 mg Tabletas de liberación prolongada) para el cálculo del factor F que es el valor comparativo de correlación entre formulaciones distintas.

IX. SUGERENCIAS

- 9.1** Se sugiere trabajar una formulación que excluya al PVP como aglutinante de la formulación y que permita evaluar mejor el efecto de la matriz.
- 9.2** Se sugiere comparar con otro tipo de matriz polimérica (algún metacrilato), que no se tenía durante el desarrollo del proyecto en la planta piloto de la FES Zaragoza.
- 9.3** Realizar un estudio de evaluación de los perfiles de disolución con el medicamento innovador de tabletas de pentoxifilina de 400 mg de liberación prolongada.
- 9.4** Realizar estudios de escalamiento que no se pudieron realizar por el término de tiempo del proyecto.

X BIBLIOGRAFÍA

1. Fernando D. Román., Innovación y Desarrollo Farmacéutico, Asociación Farmacéutica Mexicana, 1ª, México 1990 (41-65)
2. <http://www.accelrys.pharma.r&d/formulations>, citado Noviembre 2007
3. Brittain G.H., Sachs J. B., Fiorelli K., Physical characterization of pharmaceutical excipients: Practical examples, Pharmaceutical Technology 15 (10), 38-52: 1991
4. Gibson Mark., Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Taylor & Francis, 1ª, USA 2001: 21-88
5. Ravin J. L., "Preformulation" Remington Pharmaceutical Sciences, 16th ed. Ed Marcel Publishing Co, Pennsylvania USA 1980: 1355-1368.
6. Wells I. J. "Pharmaceutical Preformulation", Ed. Ellis Horwood; Great Britain 1988: 152-166.
7. Hamed Hamed El- Shattawy., Nalidixic acid direct compression excipients preformulation stability screening using differential scanning calorimetric, Drug Development and industrial pharmacy, 10(3), 491-504: 1984
8. El-Shattawy H.H., "Ampicillin-Direct Compression Excipients: Preformulation Stability Screening Using Differential Scanning Calorimetry", Enciclopedia de Farmacia Marcel Dekker 1982.
9. Martín A., Physical Pharmacy, Lea & Febiger, USA 1991: 35-37.
10. Peck E. G., Baley J.C., Banker S. G., "Tablet Formulation Design": Pharmaceutical Dosage forms by Lieberman, 2th ed, Ed. Marcel Dekker Inc., New York USA 1989: 75-130.
11. Wadke A. D., Serajuddin M. T. A., Jacobson H., "Preformulation Testing". Pharmaceutical Dosage Forms, Vol. 1 , 2 , Ed. by Lieberman A. H., Marcel Dekker Inc., Ed, New York USA 1989: 1-19, 55-57, 97-98
12. William R. Fairweather, Tsae-Yun Daphnelin, "Regulatory, Design, and Analysis Aspects of Complex Stability Studies", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 84 (11) 1995:1322
13. Lieberman A. H., Lachman L. "Theory and Practice of Industrial Pharmaceutical" 3th, Ed. Prentice Hall, USA 1986: 36-72;171-196.
14. Lieberman A. H., Lachman L. Schwartz B. J., "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets", Vol 2; 2th, Ed Marcel Dekker Inc, New York USA 1990: 158-298.
15. Chen W. Y., Novel Drug Delivery Systems, Ed. Marcel Dekker Inc., New York USA 1982: 465-483.

16. Hui W. H.; Robinson R. J., Design and Fabrication of oral Controlled Release of Drug Delivery Systems” 2th ed. Ed. Marcel Dekker Inc, New York USA 1987: 373-432.
17. Chein W. Y., Novel Drug Delivery Systems, 2th ed, Ed Marcel Dekker Inc, New York USA 1992: 58, 59, 64-67.
18. www.CDER.com U.S Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and research.
19. Shargel L., Yu Andrew B.C., Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 3th, Ed. Appleton and Lange, USA 1993: 283-245
20. Cartensen T. J., “Modern Pharmaceuticals by Gilberts S. Banker”; 2th ed, Ed Marcel Dekker Inc, New York USA 1990: 239-261.
21. Swarbrick J., Boyland C. J., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol. 9., Ed. Marcel Dekker Inc., New York USA 1986:221-223 y 171-196.
22. Shangraw F. R., “Compressed Tablets” by Direct compression: Pharmaceutical Dosage Forms Vol. 1 by Lieberman, 2th ed, Ed. Marcel Dekker Inc., New York USA 1989: 195-246.
23. King E. R., Schwartz B. J., Formas Farmacéuticas Sólidas: Remington Farmacia 17th Ed. Panamericana Argentina 1987: 2178-2222.
24. Colombo M. B., “Control of Physical Propieties Pharmaceutical Forms, Organizzazione Editoriale Médico- Farmacéutica. Milán Italia 1976: 179, 180, 182.
25. Heller J., Baker R.W., Theory and practice of controlled drug delivery from bioerodible polymers, Controlled Release of Bioactive Materials, 1^a, Ed Academic Press, New York USA 1980: 1-17
26. Tice R.T., Mason W.D., Clinical use and future of parenteral microsphere delivery systems, Novel Drug Delivery and its Therapeutic Application, Ed Jhon Willey and Sons, New York USA 1989: 223-243
27. Lawrence X.Yu et. alt. influence of drug release Properties of Conventional solid Dosage forms on the systemic exposure of Highly soluble drugs AAPS Pharmaceutics Science USA, 2001: 1-7
28. Thomsen J.L., Shaefer T., et alt., Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization, process variables, Drug Development and Industrial Pharmacy, 19(5) 1867-1887:1993
29. Florey K. Analytical Profiles of drug Substances Vol. 10, Ed. Academic Press, USA 1981, 337-355.
30. Handbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Society of Great Britain, USA-Londres, 1986: 209-213, 173-174, 275-280, 321-324.
31. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8^a Edición, SSA México 2004.
32. Pharmacopeia European 3^a TH, Council of Europe 1997.

33. Elmahrouk G., Ammar O., Omar S.M., El Nahhas S.A., Kassem M.A., "Interacción of Phenothiazines with Xanthines", *Pharma Ind* 53 (9) 862-872.
34. Bowen E. Frank., Vadino A. Wiston., "A simple Method for differentiation sources of pregelatinized starch N.F.", *Drug Development and Industrial Pharmacy* 10 (3), 505-514 (1984).
35. Marshall V. P., Pope G. D., "Methods for the Assessment of the Stability of Tablet Desintegrants", *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol.80 (9) 1991: 889.
36. Kenneth R. M. Knipp T. G. "Structural Properties of Polyethylene Glycol-Polisorbate 80 Mixture a Solid Dispersion Vehicle", *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 81 (12) 1992 :1185
37. Leinonen U. Y., Jalonan H.U. "Physical and Lubrication Properties of Magnesium Stearate" *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 81 (12) 1992 :1992.
38. Diaz A.M., Hernandez O.I., Martinez S.C., *et al.* Validación de técnicas analíticas utilizadas en el control de la calidad. *Rev Cubana Farm*, Mayo-Ago. 1998, vol.32, no.2, p.106-112. ISSN 0034-7515.