



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Disolución de Pentoxifilina liberación prolongada utilizando el aparato
USP II y USP III

Tesis

Que para obtener el título de:

Licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo

Presentan:

Loridan Ramírez García
Roberto Flores Maravilla

Directora de tesis: Dra. Leticia Cruz Antonio



México, DF, Abril 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

GRACIAS.

Dos personas hicieron verdaderamente posible esta realidad al estar conmigo a cada instante incondicionalmente, **Hortencia y Santiago**, mis papás. Gracias a ti mamá por que fuiste la única persona que cuando me vencía y no tenía voluntad para seguir, en vez de decirme ¡Ya mi amor no pasa nada! Tu me decías “No creas que la vida es fácil, tienes que luchar y seguir adelante, no te rindas y vencerás”. Y a ti papá porque tuviste palabras de aliento para impulsarme de nuevo cuando más lo necesitaba. Gracias por amarnos tanto a mis hermanos y a mi. Gracias **Ramiro y Gibram** por ser los hermanos que son conmigo. Gracias **Ramón García, Bacilia López, Joaquín Ramírez y Oliva Meza** mis abuelitos y a mi familia que me tuvo presente en sus plegarias para sacar adelante la carrera.

Con tu dedicación, empeño y esfuerzo se hizo realidad este anhelo, gracias por ser parte de mi vida **Roberto**.

A todos y a cada uno de mis amigos (**PB** y a mi **Tribu**) con quienes compartí muchos anhelos, alegrías, penas, angustias y exámenes, gracias.

Agradezco a la **Dra. Leticia Cruz Antonio** directora de la tesis que nos permitiera trabajar con ella. A si mismo a los sinodales **Cirenia Sandoval, Irma Alejandre, Jorge Carlín y Ramón Rodríguez**.

Loridan Ramírez García

A mis padres

A quienes me han heredado el tesoro más valioso que puede dársele a un hijo: amor. Por que sin escatimar esfuerzo alguno, han sacrificado gran parte de su vida para formarme y educarme con cariño, amor y apoyo. Yo he llegado a realizar uno de los anhelos mas grandes de la vida, fruto del amor y confianza que en mi se deposito, sabiendo que jamás existirá una forma de agradecerles una vida de lucha, sacrificio y esfuerzo constantes, sólo deseo que entiendan que el logro mío, es el logro de ustedes y que mi esfuerzo es inspirado en ustedes.

Por esto y más... Gracias.

Gracias Loridan

Por tu apoyo, comprensión y amor estos 5 años, que me permite lograr lo que me proponga. Gracias por escucharme y por tus consejos y ser parte de mi vida; eres lo mejor que me ha pasado.

Gracias a mis hermanos

Que siempre forman parte de mi familia y que de algún modo hacen que me sienta fortalecido en seguir adelante.

Gracias a mi Directora de Tesis

Por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia en un marco de confianza, afecto y amistad, fundamentales para la concreción de este trabajo. Sus consejos, paciencia y opiniones sirvieron para que me sienta satisfecho en mi participación dentro del proyecto de investigación.

Gracias a todos mis amigos

Anteriores y actuales que estuvieron conmigo y compartimos tantas aventuras, experiencias, desveladas y triunfos en el futbol (aunque hayan sido pocos). Gracias a cada uno por hacer que mi estancia en el FES Zaragoza fuera súper divertida.

Roberto Flores Maravilla.

Tabla de contenido

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	4
3. Fundamentación Teórica.....	5
3.1 Definición de disolución.....	5
3.1.1 Parámetros controlables y que afectan el proceso de disolución.....	5
3.1.2 Factores que dependen del sólido a disolver	5
3.1.3 Tipos de liberación.....	6
3.1.3.1 Liberación inmediata.....	6
3.1.3.2 Liberación modificada.....	6
3.1.3.2.1 Tipos de liberación modificada.....	7
3.1.3.2.1.1 Liberación retardada.....	7
3.1.3.2.1.2 Liberación controlada.....	7
3.1.3.2.1.2.1 Liberación sostenida.....	7
3.1.3.2.1.2.2 Liberación Prolongada.....	8
3.1.3.3 Ventajas de la liberación modificada.....	8
3.1.3.4 Desventajas de la liberación modificada.....	9
3.2 Cinética de reacción.....	10
3.2.1 Orden cero.....	10
3.2.2 Orden uno.....	10
3.3. Teorías de disolución.....	11
3.3.1 Teoría de difusión de Fick.....	11
3.3.2 Teoría de disolución de Noyes y Whitney.....	11
3.3.3 Teoría de disolución de Brunner.....	11
3.3.4 Teoría de disolución de Higuchi.....	11
3.4. Descripción de aparatos.....	12
3.4.1 Aparato II.....	12
3.4.2 Aparato III.....	13
3.5. Características generales de pentoxifilina	14
3.5.1 Farmacocinética.....	15
3.5.2 Interacciones.....	15
3.5.3 Precauciones.....	15
3.5.4 Efectos adversos.....	15
3.5.5 Presentaciones.....	15
4. Justificación.....	16
5. Planteamiento del problema.....	18
6. Objetivo general.....	19
6.1 Objetivos particulares.....	19
7. Hipótesis.....	19
8. Metodología.....	20
8.1 Diagrama de flujo.....	20
8.2 Material.....	21
8.3 Equipo.....	21
8.4 Estándar.....	21
8.5 Reactivos.....	21
8.6 Determinaciones de tabletas de pentoxifilina.....	21
8.6.1 Descripción.....	21

8.6.2	Peso promedio.....	22
8.6.3	Variación de peso.....	22
8.6.4	Valoración.....	22
8.6.5	Uniformidad de contenido.....	22
8.7	Validación del método analítico.....	22
8.7.1	Linealidad del sistema.....	23
8.7.2	Precisión del sistema.....	23
8.7.3	Linealidad del método.....	23
8.7.4	Precisión y exactitud del método.....	24
8.7.5	Precisión intermedia.....	25
8.8	Estabilidad de la muestra.....	25
8.9	Evaluación del filtro.....	25
8.10	Disolución aparato USP II.....	26
8.11	Disolución aparato USP III.....	27
8.11.1	Etapa 1.....	27
8.11.2	Etapa 2.....	29
8.11.3	Etapa 3.....	29
9	Resultados.....	30
9.1	Determinaciones.....	30
9.2	Validación del método analítico.....	32
9.2.1	Linealidad del sistema.....	32
9.2.2	Precisión del sistema.....	33
9.2.3	Linealidad del método.....	33
9.2.4	Precisión del método.....	34
9.2.5	Precisión intermedia.....	35
9.3	Estabilidad de la muestra.....	35
9.4	Efecto de filtración.....	38
9.5	Disolución Método 1 aparato II.....	39
9.6	Disolución etapa 1 aparato III (diferente malla y velocidad).....	43
9.7	Modelo estadístico.....	47
9.8	Disolución etapa 2 aparato III.....	48
9.9	Etapa 3 Comparación de perfiles de disolución entre aparato II y el aparato III.....	50
9.10	factor de diferencia y factor de similitud.....	51
10.	Análisis de resultados.....	52
11.	Conclusiones.....	55
12.	Anexos.....	56
12.1	Anexo I.....	56
12.2	Anexo II.....	60
12.3	Anexo III.....	62
13.	Referencias bibliográficas.....	63
14.	Glosario.....	65

1. Resumen

Como es conocido la absorción de un fármaco desde una forma farmacéutica sólida tras la administración oral depende no solamente de la liberación del principio activo de la forma farmacéutica, también depende de la disolución del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estas dos últimas consideraciones, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del rendimiento *in vivo* de un principio activo contenido en una forma farmacéutica sólida.

Los métodos de prueba de disolución utilizados más comúnmente son el método de canastilla (aparato I) y el método de paleta (aparato II) (10), éstos son sencillos, robustos, están bien normalizados y se utilizan en todo el mundo. Estos métodos son lo suficientemente flexibles como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de productos farmacéuticos, no obstante en la actualidad, se puede considerar otros procedimientos de disolución *in vitro*, como el cilindro oscilante (aparato III), descrito en la FEUM 8ª edición y USP XXX (9,10). La consideración para emplear metodologías alternativas está en función a las ventajas que pueda demostrar el uso de un aparato en específico para la prueba de disolución que se va a llevar a cabo.

En el presente trabajo se presenta la propuesta de un método de disolución de tabletas de pentoxifilina liberación prolongada de 400mg utilizando el aparato III, como una alternativa al método con el aparato II descrito en la USP XXX.

Esta propuesta considera textualmente todo el proceso de la elaboración del método utilizado, desde la validación del método analítico, hasta llevar a cabo el procedimiento de disolución en el aparato III ya con los parámetros definidos (malla y velocidad). Presentando así mismo que tras llevar a cabo una comparación entre el perfil de disolución obtenido con el aparato II y el perfil de disolución obtenido con el aparato III usando el factor de similitud y diferencia (f_2 y f_1) (19), estos pueden considerarse similares infiriendo por lo tanto que puede emplearse para llevar a cabo la disolución *in vitro* de tabletas de pentoxifilina liberación prolongada de 400mg el aparato II o III que se encuentran en el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza campus II.

2 Introducción

Existen diferentes tipos de aparatos para realizar las pruebas de disolución entre ellos el aparato de disolución Bio-Dis 3, que ha tenido una historia relativamente corta desde su oferta por Beckett y su incorporación en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) en 1991, el aparato III es utilizado para las pruebas de liberación prolongada como una alternativa al aparato USP I (canastilla); y al aparato USP II (paleta). El desarrollo del aparato III esta apoyado en el reconocimiento de la necesidad de establecer una correlación *in vitro* - *in vivo* y el hecho que los resultados de disolución obtenidos con aparatos I y II considerablemente pueden ser afectados por el bamboleo del eje, la posición o ubicación de éste. (10, 17)

El aparato III se basa en el mismo principio que el equipo para realizar las pruebas de desintegración de cápsulas y de tabletas, esta formado por una serie de tubos que están fijados con unas varillas de acero inoxidable que permite que se sumerjan en los vasos disolutores cuya capacidad máxima es de 300 ml, dentro de las naves, se coloca el medicamento y en el extremo inferior llevan una malla que puede cambiarse dependiendo del tipo de formulación. Es un aparato semiautomatizado y programable para realizar diferentes funciones. (10)

El presente trabajo muestra una alternativa para realizar la prueba de disolución a pentoxifilina liberación prolongada en aparato III. Para llegar a esta propuesta se realizaron diferentes pruebas como fueron, validación (linealidad del sistema y método, precisión, exactitud, estabilidad de la muestra y efecto del filtro), pruebas físicas, valoración del principio activo y perfiles de disolución en el aparato II y III, para tabletas de pentoxifilina liberación prolongada de 400mg. Todas estas pruebas se realizaron en el laboratorio de control de calidad.

Los medicamentos seleccionados para llevar a cabo este trabajo fueron Vantoxil[®], Eurotofi[®] y GI[®] pentoxifilina 400 mg.

La validación del método analítico para la cuantificación de pentoxifilina en las formulaciones arrojó como resultado que tanto el método como el sistema cumplen con las especificaciones establecidas por la NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas, para métodos analíticos aplicables a estudios de disolución.

Las tres marcas comerciales de pentoxifilina fueron analizadas conforme a especificaciones farmacopeicas donde se incluye la prueba de disolución aparato II. Al llevar a cabo sus respectivos perfiles de disolución, los medicamentos Eurotofi[®] y GI[®] pentoxifilina 400 mg, cumplen con las especificaciones marcadas en USP, no así para el medicamento Vantoxil[®], por tanto se eligió como medicamento prueba para todo el estudio al medicamento Eurotofi[®].

El diseño experimental para determinar las mejores condiciones hidrodinámicas para llevar a cabo la prueba de disolución en el aparato III, incluyó el estudio del efecto de la velocidad (de 5 a 30 dpm) y la malla (A, B, C y D) para tabletas de pentoxifilina de liberación prolongada. Para determinar si los métodos son equivalentes se utilizó el factor de diferencia (f_1) y factor de similitud (f_2) en la comparación de los perfiles de disolución obtenidos con el aparato II y III.

3 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

3.1. Definición de disolución

La disolución es definida como el proceso en el cual una sustancia sólida entra en contacto con un disolvente formando una solución. Simplemente, la disolución es el proceso por el cual una sustancia sólida se disuelve. Fundamentalmente, es controlado por la afinidad entre la sustancia sólida y el solvente. (1)

3.1.1 Parámetros controlables y que afectan el proceso de disolución. (2)

- ⓐ Temperatura. La mayoría de sólidos presentan calores de disolución positivos y, por lo tanto, un aumento de temperatura favorece su solubilidad y velocidad de disolución.
- ⓐ Velocidad de agitación. La disolución de un sólido esta controlada por la difusión de moléculas disueltas que va soltando la superficie sólida, el espesor de la capa de difusión es un factor importante en el proceso de disolución. Por esto, es necesario agitar fuertemente el líquido a fin de acelerar la difusión.
- ⓐ pH. La velocidad de disolución de un ácido débil aumenta si se incrementa el pH, en tanto que la velocidad de disolución de las bases débiles disminuye.
- ⓐ Des-gasificación de medio. Es importante que el medio este libre de gas que pueda formar burbujas e intervenir en el proceso de disolución.
- ⓐ Viscosidad. La movilidad de las partículas disueltas a través de la capa de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad.

3.1.2 Factores que dependen del sólido a disolver. (2)

- ⓐ Naturaleza química. La solubilidad decrece a medida que los grupos polares (OH, COOH, CO, CONH₂), en relación con los no polares, disminuye en la molécula, por lo tanto su velocidad de disolución disminuye.
- ⓐ Polimorfismo. Es la propiedad de algunos sólidos para cristalizar en más de una estructura cristalina, que son rara vez estables, afectando así a la velocidad disolución.
- ⓐ Solubilidad. Si la superficie del sólido permanece constante durante todo el proceso, la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad.
- ⓐ Impurezas. Las trazas de impurezas, no detectables por los métodos químicos ordinarios, que suelen ser aceptados por las farmacopeas, pueden inhibir la disolución.

3.1.3 Tipos de liberación

La liberación de los principios activos no siempre es de forma inmediata de la forma farmacéutica, existen formulaciones en las cuales la liberación no es inmediata y comúnmente son llamadas formas farmacéuticas de liberación modificada.

3.1.3.1 Liberación inmediata.

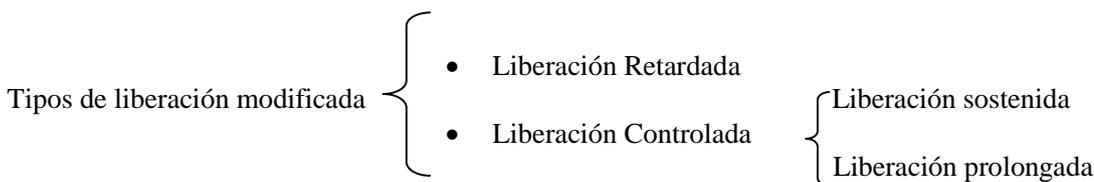
En las formas de liberación inmediata su absorción sigue una cinética de disolución de orden uno; inicialmente, todas las moléculas están disponibles para su absorción y el número de moléculas que se absorbe en la unidad de tiempo disminuye con el tiempo de forma exponencial. (3)

La absorción de un fármaco desde una forma sólida tras su administración oral depende de la liberación del principio activo, la disolución o solubilización bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal, determinarán posteriormente que el fármaco llegue al sitio de acción para obtener una respuesta farmacológica, basado en estas consideraciones el ensayo de disolución in vitro para formas orales de liberación inmediata como comprimidos y cápsulas, se usa para evaluar la calidad lote a lote, como guía en el desarrollo de nuevas formulaciones y para asegurar la calidad y el rendimiento continuados del producto después de ciertos cambios en la formulación, el proceso de elaboración, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación. (4)

3.1.3.2 Liberación modificada

Las formas farmacéuticas de liberación modificada son aquellas diseñadas de tal manera que se altera la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo. (5,6)

Un medicamento formulado como forma farmacéutica de liberación controlada o modificada, debe demostrar una eficacia similar o superior o bien un perfil de seguridad/tolerabilidad más favorable e igualdad de eficacia, comparado con la forma de liberación inmediata. La liberación modificada puede adquirir diversas connotaciones dependiendo del perfil plasmático de liberación del activo que se desea alcanzar (fig.1).



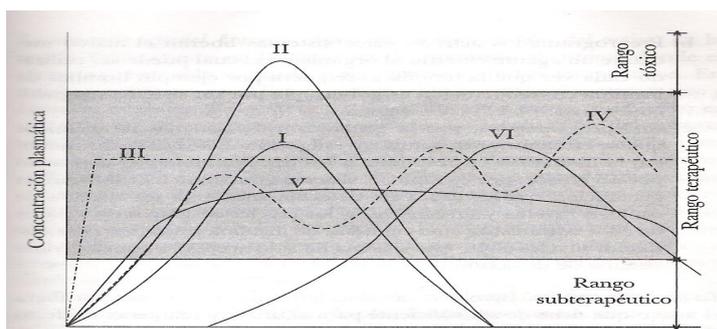


Fig. 1. Niveles plasmáticos vs. tiempo para diferentes sistemas de liberación de activos: I) Liberación inmediata. II) Liberación inmediata doble dosis. III) Liberación a velocidad constante. IV) Liberación repetida. V) Liberación prolongada. VI) Liberación retardada.

3.1.3.2.1 Tipos de Liberación Modificada

3.1.3.2.1.1 Liberación Retardada. Son aquellos en los se usan dosis repetidas e intermitentes de un fármaco desde una o mas unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola forma farmacéutica (5).

El principio activo es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico (no hay cambios en ningún otro parámetro terapéutico). Los ejemplos de liberación retardada incluyen tabletas y cápsulas de acción repetida y comprimidos de recubrimiento entérico en los que el tiempo de liberación se logra mediante la cubierta que actúa como barrera, en la que el principio activo es liberado en una zona concreta del intestino delgado.

3.1.3.2.1.2 Liberación Controlada. El principio activo se libera escalonadamente en el tiempo (la velocidad de liberación es limitante en el proceso de absorción), alargándose el efecto terapéutico. Estas formas se clasifican a su vez en: sostenida y prolongada (5).

3.1.3.2.1.2.1 Liberación sostenida. El principio activo se libera a una velocidad constante con el objetivo de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos (5).

Ejemplos de este tipo de liberación son las Bombas osmóticas (sistema GITS) como se muestra en la figura 2. El medicamento y el sistema osmótico se integran en una membrana semipermeable. Cuando el agua penetra en la estructura, el medicamento disuelto se libera de forma constante a través de un pequeño orificio practicado con láser.

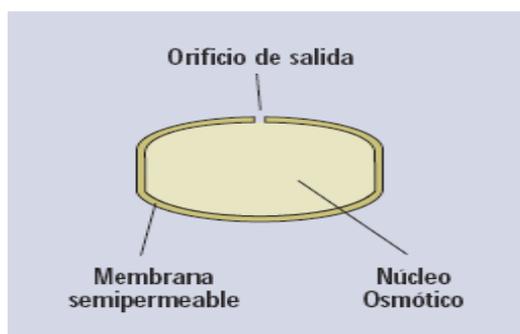


Fig. 2 Bomba osmótica.

3.1.3.2.1.2.2 Liberación Prolongada El principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto, y después se libera de forma lenta a una velocidad no necesariamente constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo que con las formas de liberación inmediata (5).

Ejemplos de este tipo de liberación es el sistema matricial (fig3): donde el principio activo se encuentra altamente disperso en la matriz polimérica. (5)

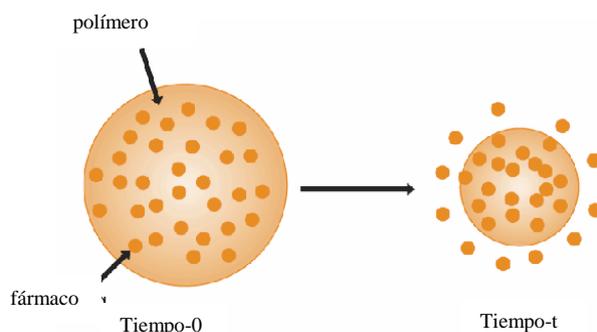


Fig. 3 Liberación prolongada por sistema matricial.

3.1.3.3 Ventajas de la liberación Modificada (5)

- Reducción de la frecuencia de administración para mejorar el cumplimiento terapéutico. Los medicamentos de liberación modificada permiten que los medicamentos con una duración de acción corta puedan ser administrados con menor frecuencia.
- Reducción de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas. La reducción de picos plasmáticos elevados puede minimizar los efectos adversos, especialmente en medicamentos de absorción rápida. También se evitarían los niveles plasmáticos subterapéuticos al final del intervalo dosificación con la consiguiente pérdida de eficacia.
- Control del sitio de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal. Este es el caso de las formas con cubierta entérica liberan el fármaco directamente en el intestino delgado. Esto permite proteger al fármaco de la degradación por el ácido del estómago y también proteger teóricamente el estómago de una posible acción gastrolesiva del medicamento.
- Fármacos con estrecho margen terapéutico para mantener las concentraciones plasmáticas dentro de los límites de efectividad y toxicidad.
- Fármacos que se absorben rápidamente, como nifedipino, si se formulan como una liberación modificada se pueden reducir los picos plasmáticos elevados que se han asociado a efectos adversos (taquicardia refleja, oscilaciones tensión arteria).

- Fármacos que se degradan en medio ácido, como el caso de los inhibidores de la bomba de protones.
- Fármacos de corta duración de acción que precisan varias tomas diarias, como es el caso de la morfina.

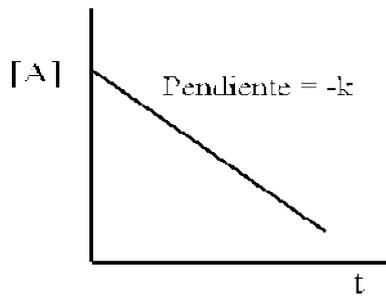
3.1.3.4 Desventajas de la liberación modificada (5,6)

- Manipulación incorrecta de las formas de liberación modificada (FLM). Fraccionar, masticar o abrir una FLM puede provocar en algunos casos la liberación de cantidades tóxicas del fármaco o en la inactivación del mismo.
- Agravamiento de situaciones de sobredosis o de aparición de reacciones adversas como consecuencia de la prolongación de acción de los fármacos formulados como FLM.
- Interacciones farmacológicas con los alimentos. Los alimentos pueden alterar la liberación de un medicamento formulado como FLM. Influyen sobre la biodisponibilidad del fármaco, también pueden interferir en el control preciso de la liberación y absorción del fármaco.
- Mayor costo de diseño y producción. Por regla general, las formulaciones de liberación modificada cuestan mas por unidad de dosis que las formas farmacéuticas convencionales que contienen el mismo fármaco.

3.2 Cinética de reacción.

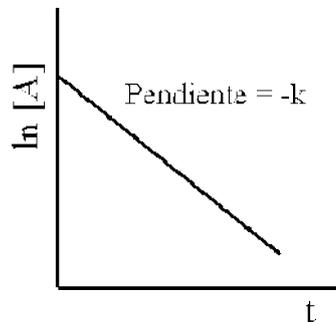
Los procesos de liberación de los fármacos pueden ser caracterizados por la velocidad a la cual son liberados de la forma farmacéutica en función al tiempo, generalmente la liberación inmediata puede ser descrita a través de una liberación conocida como de orden uno y los fármacos de liberación controlada pueden ser descritos a través de una liberación de orden cero como se muestra en la grafica 1 y 2. (3)

3.2.1 Orden cero



Grafica 1. La velocidad del proceso no depende de la cantidad de fármaco.

3.2.2 Orden uno



Grafica 2. La velocidad de disolución es función de la concentración del fármaco disuelto.

La descripción de los procesos anteriores está basada en teorías de disolución que tratan de explicar matemáticamente este proceso, de forma general se explican a continuación.

3.3 Teorías de disolución (7,8)

3.3.1 Teoría de Difusión de Fick

La cantidad de soluto (dW), que difunde, a una temperatura constante, a través de una superficie (A), en un tiempo (dt), cuando la concentración cambia en una proporción (dc), en una distancia (dx) que esta en ángulo recto con respecto al plano (A) esta relacionada por la expresión:

$$dW / dt = - DA (dC / dx)$$

Donde:

D es la cantidad de soluto que atraviesa 1 cm² de superficie en unidad de tiempo.

3.3.2 Teoría de Disolución de Noyes y Whitney

La velocidad de disolución depende de la solubilidad del fármaco en el medio. De su estudio derivó la siguiente ecuación:

$$Dc / dt = K (C_s - C)$$

Donde:

dc / dt es la velocidad de disolución del fármaco. K es la constante con dimensiones 1 / tiempo. C_s es la solubilidad del compuesto en el equilibrio a la temperatura del experimento y C es la concentración del compuesto al tiempo t.

3.3.3 Teoría de Disolución de Brunner

A menor tamaño de partícula mayor velocidad de reacción o a mayor velocidad de agitación menor grosor de la capa, debido a varios factores como: área superficial del sólido, intensidad de agitación, temperatura, estructura de la superficie y sistema experimental.

$$Dc / dt = K_1 S (C_s - C)$$

3.3.4 Teoría de Disolución de Higuchi

Teoría básica de liberación del fármaco de una matriz polimérica. Señala que las tabletas que no se desintegran siguen un perfil de disolución de la forma de dosificación mediante:

$$dw = DS (C_s - C) = KS (C_s - C)$$

3.4 Descripción de aparatos (9,10).

En la actualidad las farmacopeas USP y la FEUM cuentan con una gran variedad de alternativas oficiales en cuanto a métodos de disolución y aparatos para poderse llevar a cabo esta prueba. Tanto la USP XXX como la FEUM 8^a. ed., describen 7 aparatos de disolución, 2 de ellos específicos para evaluar la liberación inmediata de formas farmacéuticas sólidas (aparato I y II) y el resto aplicables a procesos de liberación no inmediata. La descripción de los aparatos II y III de interés en este estudio se describen a continuación, en tanto los restantes en el anexo I.

3.4.1 Aparato II Propelas Giratorias.

Los aparatos comerciales de disolución por lo general constan de un baño de agua y de seis unidades de prueba, donde cada una esta constituida por:

- ① Un vaso cilíndrico con tapa.
- ② Un eje transmisor.
- ③ Un regulador de velocidad de rotación.
- ④ Una hélice.

El vaso, el baño de agua, el regulador de velocidad y el eje transmisor siguen las mismas especificaciones que el aparato I (ver ANEXO I) excepto, que el diámetro del eje transmisor debe ser de 9.4 mm a 10.1 mm. La hélice agitadora es una paleta de $4\text{ mm} \pm 1\text{ mm}$ de espesor y de $19\text{ mm} \pm 0.5\text{ mm}$ de alto, en forma de sección de un círculo de radio de $41.5\text{ mm} \pm 1.0\text{ mm}$ y cuerdas paralelas subtendidas de $42\text{ mm} \pm 1.0\text{ mm}$ y de $74.5\text{ mm} \pm 0.5\text{ mm}$, quedando la sección mas pequeña hacia abajo.

La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario de la misma es de $35.8\text{ mm} \pm 1.0\text{ mm}$. La línea central de la cuchilla pasa a través del eje transmisor de tal manera que la sección de 42 mm de la misma queda perpendicular al eje transmisor al final del mango, formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte.

Durante la prueba se debe mantener una distancia de $25\text{ mm} \pm 0.2\text{ mm}$ entre la cuchilla y el fondo del vaso.



Fig. 4 Aparato II

3.4.2 Aparato III Cilindro oscilante.

El equipo ensamblado consiste en un juego de vasos de vidrio cilíndricos lisos de fondo plano y su respectivo conjunto de cilindros de vidrio con movimiento alternativo de arriba hacia abajo, accesorios de acero inoxidable (tipo 316 o equivalente), mallas hechas de un material adecuado, no absorbentes ni reactivas, diseñadas para colocarse en los extremos superior e inferior de los cilindros oscilantes, un motor y un impulsor ensamblados verticalmente a los cilindros oscilantes dentro de los vasos y si es posible, una direccional horizontal hacia diferentes hileras de los vasos para los cilindros oscilantes.

Los vasos se sumergen parcialmente en un baño de agua de tamaño conveniente, que permita mantener la temperatura a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ durante la prueba. Ningún elemento del equipo ni del ensamblaje en el cual este colocado, debe producir movimientos de agitación o de vibración adicionales al producido por el movimiento vertical del cilindro. Tiene un dispositivo que permite que la velocidad de oscilación vertical se seleccione y se mantenga la profundidad de inmersión especificada en la monografía individual dentro de un ± 5 por ciento.

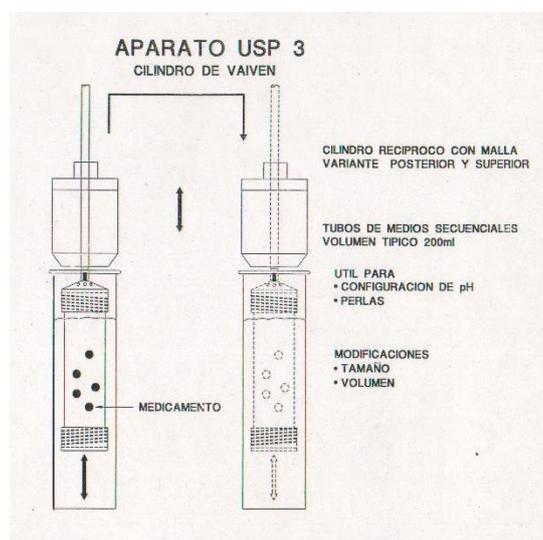


Fig. 5 Aparato III

Todas las partes del equipo que puedan entrar en contacto con la muestra o con el medio de disolución deberán ser químicamente inertes y no adsorber el compuesto analizado, ni reaccionar en su presencia y no interferir en su comportamiento. Idealmente, las partes metálicas que puedan entrar en contacto con la muestra o el medio de disolución, deberán ser de acero inoxidable con calidad apropiada o estar recubiertas de un material que garantice que estas partes no reaccionen y no interfiera con la muestra o con el medio de disolución. Ningún elemento del equipo o del ensamble en el cual este colocado éste, debe producir movimiento de vibración o de agitación importante, que no sea el producido por los accesorios de rotación del equipo o por el sistema de flujo continuo. El equipo debe permitir preferentemente, la observación del sistema sometido a prueba y de las condiciones de agitación (9,10).

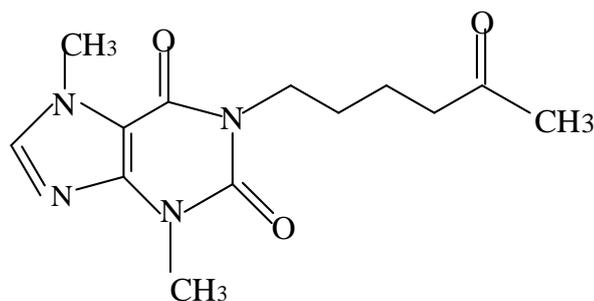
Generalmente las condiciones de ensayo para cada forma farmacéutica están ya establecidas en las llamadas monografía individual dentro de las Farmacopeas, en ella se establece el tipo de aparato a emplear y en el caso del aparato de flujo continuo, el tipo de celda. También esta definido la composición, temperatura, volumen, velocidad de rotación o el flujo del medio de disolución, así como el intervalo de tiempo, el

sistema y el volumen de cada alícuota de muestra de la mezcla en disolución sometida a las condiciones de monitoreo continuo. La monografía individual describe asimismo el método analítico y la cantidad o cantidades de principios activos que deberán disolverse en el intervalo de tiempo (9,10).

3.5 Características Generales de Pentoxifilina.

Pentoxifilina.

Otros nombres: Oxpentifilina



2, 6, Diona, 3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-1H-purina. Nombre y estructura molecular obtenida de la referencia 11.

Formula condensada: $C_{13} H_{18} N_4 O_3$

Peso molecular. 278.31g/mol

Punto de fusión. 105° C

UV máx. 273, 208 nm.

Características organolépticas. Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en agua, bastante soluble en alcohol; fácilmente soluble en diclorometano, soluble en éter. Protegerse de la luz.

Solubilidad. En agua 77mg/ml a 25° C, 191 mg/ml a 37° C, en benceno 11g/100ml.

La pentoxifilina (oxpentifilina) es un derivado de la xantina que se usa como vasodilatador en el tratamiento de trastornos vasculares periféricos y cerebrales. También reduce la viscosidad sanguínea, probablemente, por efectos sobre la deformabilidad eritrocitaria, y adhesión y agregación plaquetarias. Se ha descrito que la pentoxifilina aumenta el flujo sanguíneo hacia los tejidos isquémicos, mejora la oxigenación de los tejidos en pacientes con vasculopatía y aumenta la tensión de oxígeno en el córtex cerebral y en el líquido cefalorraquídeo. La pentoxifilina inhibe la producción de citosina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) el cual está siendo investigado por su interés en varias enfermedades. (12)

Para el tratamiento de la vasculopatía periférica, la dosis usual de pentoxifilina es de 400 mg 3 veces al día por vía oral con una forma farmacéutica de liberación modificada, que se reduce a 2 veces al día, si los efectos adversos son molestos. Las dosis se deben tomar junto con las comidas para reducir las molestias gastrointestinales. Los efectos benéficos pueden no ser evidentes hasta 2-6 semanas de tratamiento. La pentoxifilina también se puede administrar por vía parenteral.

3.5.1 Farmacocinética.

La pentoxifilina se absorbe fácilmente en el tubo digestivo, aunque experimenta metabolismo de primer paso hepático. Algunos metabolitos son activos. Se ha descrito que la vida media plasmática aparente de pentoxifilina es de 0.4-0.8 h, y que la de los metabolitos varía entre 1-1.6 h. En 24 h, la mayoría de la dosis se excreta por orina, principalmente, como metabolitos, y menos del 4% se elimina en las heces. (12)

3.5.2 Interacciones.

La pentoxifilina puede potenciar el efecto de antihipertensivos. Dosis elevadas administradas por vía parenteral de pentoxifilina pueden potenciar la acción hipoglucemiante de la insulina en pacientes diabéticos. La pentoxifilina no se debe administrar concomitantemente con ketorolaco ya que se ha observado que incrementa el riesgo de hemorragia, la prolongación de tiempo de protrombina o ambos. También se puede aumentar el riesgo de hemorragia durante el uso concomitante con meloxicam. Los niveles séricos de teofilina pueden incrementarse debido a la pentoxifilina. (12)

3.5.3 Precauciones.

La pentoxifilina debe evitarse en hemorragias cerebrales, hemorragia renal extensiva y en infarto de miocardio agudo. Se debe utilizar con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica o hipotensión. La dosis se ajustará en pacientes con difusión renal o hepática. (12)

3.5.4 Efectos adversos.

La pentoxifilina puede provocar náuseas, trastornos gastrointestinales, vértigo y cefalea. También puede provocar rubor, angina de pecho, palpitaciones, arritmias cardíacas y reacciones de hipersensibilidad. Se ha descrito raras veces casos de hemorragias, asociadas normalmente a otros factores de riesgo de hemorragia.

La sobredosis de pentoxifilina se ha asociado con fiebre, debilidad, rubor, hipotensión, somnolencia, nerviosismo y convulsión (12).

3.5.5 Presentaciones. (12)

Tabletas de liberación prolongada de 400mg
Grageas de liberación prolongada de 400-600mg
Solución inyectable, cada ampollita contiene 300mg

4. Justificación

En la figura siguiente se muestra de una forma simple del proceso de disolución, si este se encuentra bloqueado, la absorción del fármaco no se lleva a cabo y origina fallas en el efecto terapéutico. Hoy en día los compendios oficiales y las normas que regulan el control de calidad de fármacos y de medicamentos conceden una enorme importancia a la cinética de disolución de fármacos con el objeto de obtener datos precisos que puedan ser utilizados en el control de calidad en la industria farmacéutica. (2, 13)

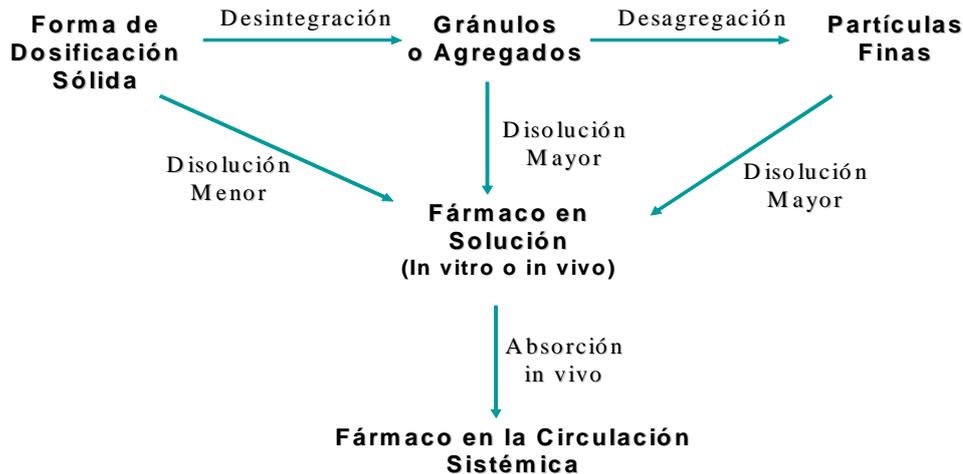


Figura 6. Proceso de disolución y absorción.

La prueba de disolución in Vitro debe ser predictiva de la biodisponibilidad in vivo, por supuesto que esto no siempre es posible debido a que se puede estar empleando un equipo de disolución equivocado, fallas en la elección del medio de disolución, o elección de parámetros de operación del equipo de disolución, así como también depende de las propiedades físicas y químicas del fármaco, de la distribución del tamaño de partícula, del proceso de fabricación empleado, de las variables de la formulación, entre otros (14).

Existen diferentes tipos de aparatos para realizar las pruebas de disolución, el aparato III fue presentado para llevar a cabo pruebas de liberación prolongada como una alternativa a los aparatos I y II, ya que estos pueden ser afectados por el bamboleo del eje, la posición o ubicación de éste (15, 16).

Con la inclusión de este equipo se incrementa la posibilidad de tener un método de disolución con el que se pueda encontrar una correlación aceptable in vivo – in vitro para formulaciones de liberación modificada.

El aparato III se basa en el mismo principio que el equipo para realizar las pruebas de desintegración de cápsulas y de tabletas, esta formado por una serie de tubos que están fijados con unas varillas de acero inoxidable que permite que se sumerjan en los vasos disolutores cuya capacidad máxima es de 300 ml, dentro de las naves, se coloca el medicamento y en el extremo inferior llevan una malla que puede cambiarse dependiendo del tipo de formulación. Es un aparato semiautomatizado y programable para realizar diferentes funciones, dentro de las cuales se encuentran (15):

- Tomar alícuotas a los tiempos determinados por el operario.
- Realizar el estudio en diferentes medios de disolución, pudiendo implementar gradientes de concentración.
- Llevar a cabo disoluciones de hasta 24h, teniendo todas las variables controladas.

El aparato III ofrece las ventajas de evitar la formación del cono formado en el aparato II, e imitar los cambios en las condiciones fisicoquímicas y las fuerzas mecánicas experimentadas por los fármacos en el tracto gastrointestinal (15 16, 17).

Con la velocidad de agitación apropiada, el aparato III puede producir perfiles de disolución similares al aparato II (17).

El aparato III ha demostrado ser más conveniente y eficiente que el aparato II proporcionando varias opciones programables en veces de muestreo, velocidades de agitación, y cambio de medio, esto sugiere que el aparato III tenga el mejor potencial para la evaluación in vitro de sistemas de liberación de los fármacos (18).

5. Planteamiento del problema.

Por la falta de equipo para todos los grupos de Biofarmacia, se pretende adaptar la metodología de disolución de pentoxifilina liberación prolongada reportada en la USP (aparato II), a una metodología de disolución utilizando el disolutor Varian Biodis 3 (aparato III de USP) del laboratorio de control de calidad de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, indicado para liberación prolongada. Ya que la USP no maneja aún metodologías para este tipo de productos, con el aparato USP III.

6. Objetivo general.

Obtener perfiles de disolución de pentoxifilina liberación prolongada similares en el aparato de disolución II y III que marca la USP.

6.1 Objetivos particulares.

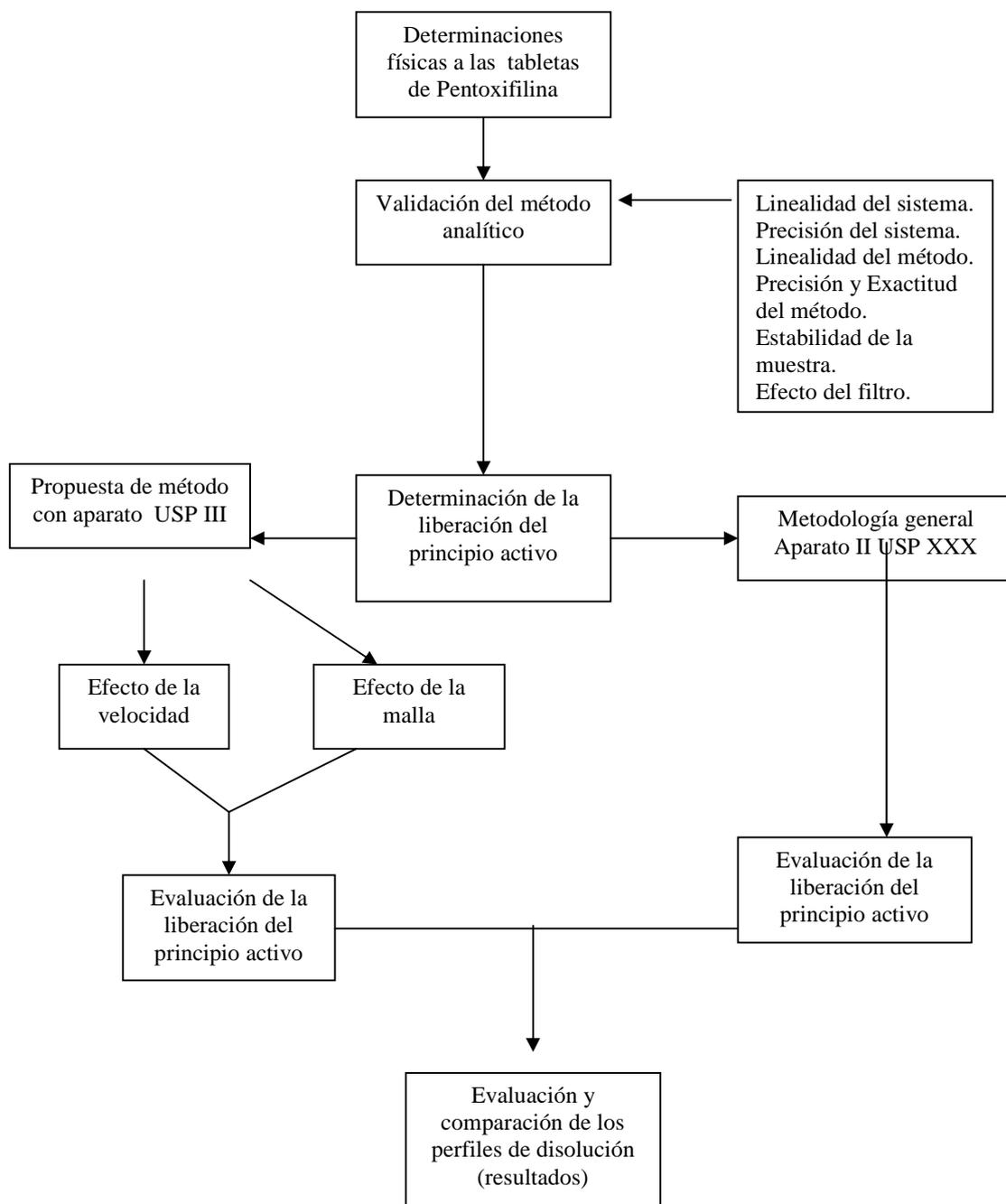
1. Determinar la confiabilidad del método analítico empleado en la disolución de pentoxifilina liberación prolongada.
2. Obtener el perfil de disolución de pentoxifilina liberación prolongada utilizando el aparato II bajo las condiciones hidrodinámicas marcadas la monografía de la USP.
3. Definir las mejores condiciones hidrodinámicas para obtener un perfil de disolución de pentoxifilina liberación prolongada utilizando aparato III USP similar al obtenido en el aparato II USP.

7. Hipótesis.

Al obtener las condiciones hidrodinámicas óptimas en el aparato USP III (disolutor Varian Biodis 3) que describen un perfil de liberación prolongada de una formulación de pentoxifilina similar al obtenido en el aparato II (USP) se puede proponer una metodología alterna a la referida por la USP, para evaluar perfiles de disolución liberación prolongada de pentoxifilina en el laboratorio de Biofarmacia y con ello evitar la saturación del uso de un solo aparato para llevar a cabo las pruebas de perfiles de disolución con el aparato III.

8. Metodología.

8.1 Diagrama de flujo



8.2 Material.

- Ⓢ Matracas aforados Kimax de 25, 50, 100 y 200 mL.
- Ⓢ Pipeta volumétrica de 2 mL.
- Ⓢ Vasos de precipitado de 600 y 1000 mL.
- Ⓢ Bureta de 25 y 50 mL.
- Ⓢ Celdas de cuarzo.
- Ⓢ Aditamentos para disolutor USP II (paletas) Elecsa.
- Ⓢ Aditamentos para disolutor USP III (cilindro oscilante) Varian. Bio-dis 3

8.3 Equipo

- Ⓢ Balanza Analítica Mettler Toledo N° inv. 02253893
- Ⓢ Espectrofotómetro Perkin-Elmer UV/Visible Lambda 2.
- Ⓢ Disolutor Elecsa N° inv 0364.
- Ⓢ Disolutor Varian Biodis 3 N° inv. 02227523.
- Ⓢ Friabilizador Elecsa

8.4 Reactivos

- Ⓢ Agua destilada.
- Ⓢ Vantoxil® Tabletas de pentoxifilina 400 mg liberación prolongada, lab. Bruluart, lote 711313, cad. 15 noviembre 2009.
- Ⓢ G.I.® Grageas de pentoxifilina 400 mg liberación prolongada, lab. Silanes, lote 07M039, cad. Diciembre 2009.
- Ⓢ Eurotofi® Grageas de pentoxifilina 400 mg liberación prolongada, lab. Lesa, lote 8B413, cad. 28 febrero 2010.

8.5 Estándar

- Ⓢ Pentoxifilina, estándar de trabajo (pureza del 100.17%)

8.6 Determinaciones de Tabletas de Pentoxifilina.

Se llevo a cabo el analisis de producto terminado a las tabletas de pentoxifilina liberación prolongada según USP XXX, pruebas como son: descripción, peso promedio, variación de peso, uniformidad de contenido, dureza, friabilidad y valoración, a los medicamentos Eurotofi® (laboratorio Lesa) lote 8B413, cad. 28 febrero 2010, Vantoxil® (importadora y manufacturera Bruluart) lote 711313, cad. 15 noviembre 2009, y al Genérico Intercambiable Pentoxifilina® (Laboratorio Silanes) lote 07M039, cad. Diciembre 2009.

8.6.1 Descripción (10)

Esta prueba se llevo a cabo de manera visual, observando forma, color homogéneo y libre de fracturas e imperfecciones.

8.6.2 Peso promedio (10)

Se pesaron 10 tabletas o grageas juntas y el valor se dividió entre el número de tabletas pesadas.

8.6.3 Variación de peso (10)

Se pesaron con precisión y de manera individual 10 tabletas o grageas y se calculó el peso promedio

8.6.4 Valoración (10)

El peso equivalente a 30 mg de Pentoxifilina de la tableta o gragea fue colocada en un matraz aforado de 200 mL, se le adiciono aproximadamente 50 mL de agua destilada y se agitó mecánicamente durante 15 minutos. Pasado el tiempo se adicionó agua destilada hasta llegar al aforo, una alícuota de 4 mL de la solución anterior se adicionaron a un matraz de 50 mL, se llevó al aforo con agua destilada y por ultimo se leyó la absorbancia a una longitud de onda de 273.6 nm, usando como blanco agua.

La cantidad de Pentoxifilina se calculó utilizando la siguiente formula:

$$C \text{ muestra} = C \text{ estandar} * F.D. * (A_m/A_{ref})$$

Donde:

C muestra es la concentración de la muestra.

C estándar es la concentración del estándar.

F.D. es el factor de dilución.

A_m es la absorbancia de la muestra.

A_{ref} es la absorbancia de referencia.

8.6.5 Uniformidad de contenido (10)

Se pesaron individualmente 10 tabletas, se realizó variación de peso y peso promedio. Con el resultado obtenido de la valoración del principio activo, se calculó la uniformidad de contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas.

8.7 Validación del Método Analítico

Se evaluaron los parámetros de linealidad para sistema y método, precisión tanto del sistema como del método, así como la reproducibilidad del método en un rango de 3 a 24 µg de concentración de pentoxifilina disuelta en el medio de disolución, empleando la técnica de adición de estándar (19) para las tres marcas de medicamentos.

A continuación se describe las metodologías empleadas para cada parámetro analítico evaluado.

8.7.1 Linealidad del Sistema

1. Se pesaron 30 mg de Pentoxifilina estándar y se colocaron en un matraz aforado de 200 mL se le adicionó aproximadamente 50 mL de agua se mezcló, posteriormente se llevo al aforo con agua y se mezcló.
2. De la solución stock, con una pipeta volumétrica se tomó una alícuota de 2 mL, se paso a un matraz de 100 mL y se llevo al aforo con agua para obtener la concentración de 3 µg/mL.
3. De la solución stock, se tomaron alícuotas de 2, 4, 6 y 8 mL, se pasaron a diferentes matraces volumétricos de 50 mL y se llevaron al aforo con agua para obtener las concentraciones de 6, 12, 18 y 24 µg/mL respectivamente.
4. Las determinaciones se realizaron por triplicado y se leyó a 273.6 nm, tomando como blanco agua.

Alícuota (mL)	Aforo (mL)	Concentración (µg/mL)
2	100	3
2	50	6
4	50	12
6	50	18
8	50	24

Tabla 1. Niveles de concentración que fueron utilizados para linealidad del sistema.

8.7.2 Precisión del Sistema

Se preparó una solución cuya concentración es de 12 µg/mL de pentoxifilina de la misma manera que se preparó en linealidad del sistema, esta se leyó seis veces a 273.6 nm, usando como blanco agua.

8.7.3 Linealidad del Método

1. Se pesó 15 mg de estándar de pentoxifilina y se colocaron en un matraz volumétrico de 200 mL (solución A).
2. Se pesó 15 veces lo equivalente a 15 mg de Pentoxifilina proveniente de cada marca comercial, se colocaron en matraces volumétricos de 100 mL y se llevaron al aforo con agua (solución B).
3. En tres matraces volumétricos de 100 mL se colocaron una alícuota de 1 mL de la solución B.
4. A los matraces anteriores se les agrego una alícuota de 2 mL de la solución estándar de pentoxifilina (solución A) en cada uno y se llevaron al aforo con agua, obteniendo una concentración teórica de pentoxifilina equivalente a 3 µg/mL.
5. Alícuotas independientes de 1 mL de los 12 matraces restantes de la solución B fueron colocadas en matraces volumétricos de 50 mL.
6. A cada matraz de 50 mL se les agrego una alícuota de 2, 6, 10 y 14 mL de estándar de pentoxifilina (solución A) y se llevaron al aforo con agua, esta operación fue realizada por triplicado. Obteniendo concentraciones teórica de pentoxifilina equivalente a 6, 12, 18 y 24 µg/mL.
7. Todas las soluciones fueron leídas a 273.6 nm, usando como blanco agua.

Matraz Volumen (mL)	Alícuota Solución B (mL)	Alícuota Solución A Estándar (mL)	Concentración de Pentoxifilina ($\mu\text{g/mL}$)
100	1	2	3
50	1	2	6
50	1	6	12
50	1	10	18
50	1	14	24

Tabla. 2. Niveles de concentración que fueron utilizados para linealidad del método

8.7.4 Precisión y exactitud del método

1. Se pesó 15 mg de estándar de pentoxifilina y se colocaron en un matraz volumétrico de 200 mL y se llevo al aforo con agua.
2. Se pesó 15 veces lo equivalente a 15 mg de Pentoxifilina proveniente de la marca comercial, se colocaron en matraces volumétricos de 100 mL y se llevaron al aforo con agua.
3. De tres matraces anteriores se obtuvo una alícuota de 1 mL y se colocaron en tres matraces volumétricos de 100 mL.
4. A los matraces anteriores se les agrego una alícuota de 2 mL de la solución estándar de pentoxifilina y se llevaron al aforo con agua ($3 \mu\text{g/mL}$).
5. Se tomaron tres alícuotas de 1 mL de otros tres matraces y se colocaron en tres matraces volumétricos de 50 mL.
6. A los matraces anteriores se les agrego una alícuota de 2 mL de estándar de pentoxifilina y se llevaron al aforo con agua ($6 \mu\text{g/mL}$).
7. Se tomaron tres alícuotas de 1 mL de otros tres matraces y se colocaron en tres matraces volumétricos de 50 mL.
8. A los matraces anteriores se les agrego una alícuota de 6 mL de estándar de pentoxifilina y se llevaron al aforo con agua ($12 \mu\text{g/mL}$).
9. Se tomaron tres alícuotas de 1 mL de otros tres matraces y se colocaron en tres matraces volumétricos de 50 mL.
10. A los matraces anteriores se les agrego una alícuota de 10 mL de estándar de pentoxifilina y se llevaron al aforo con agua ($18 \mu\text{g/mL}$).
11. Se tomaron tres alícuotas de 1 mL de otros tres matraces y se colocaron en tres matraces volumétricos de 50 mL.
12. A los matraces anteriores se les agrego una alícuota de 14 mL de estándar de pentoxifilina y se llevaron al aforo con agua ($24 \mu\text{g/mL}$).
13. Se leyeron todas las muestras a 273.6 nm, usando como blanco agua.

8.7.5 Precisión Intermedia

La prueba se debe llevar a cabo por dos analistas en dos días diferentes.

1. Se pesó con 15 mg de estándar de pentoxifilina y se colocó en un matraz volumétrico de 200 mL y se llevó al aforo con agua.
2. Se pesó 3 veces lo equivalente a 15 mg de Pentoxifilina procedente de la marca comercial, se colocaron en matraces volumétricos de 100 mL y se llevaron al aforo con agua.
3. Se tomó una alícuota de 1 mL de cada matraz anterior y se colocaron en tres matraces volumétricos de 50 mL.
4. A los matraces anteriores se les agregó una alícuota de 6 mL de estándar de pentoxifilina y se llevaron al aforo con agua (12 µg/mL).
5. Se leyeron todas las muestras a 273.6 nm, usando como blanco agua.

Este procedimiento se realizó por cada analista en dos días diferentes.

8.8 Estabilidad de la muestra

Se prepararon tres soluciones una de nivel bajo (4.5 µg/mL), una medio (12 µg/mL) y una alto (21 µg/mL), preparadas a las mismas condiciones de operación. Cada una de las soluciones se fraccionó en ocho tubos.

El tubo uno se leyó directamente en el espectrofotómetro a 273.6 nm, los demás tubos fueron resguardados en el refrigerador a 5°C y se leyeron en el espectrofotómetro a la hora, dos, cuatro, ocho, 24, 48, 72 y a la semana posterior de el primer tubo a 273.6 nm, usando como blanco agua.

Este proceso se realizó por triplicado, además se preparó un estándar de cada nivel cada que fueron leídas las muestras.

8.9 Evaluación del Filtro

Se pesaron 15 mg de estándar de pentoxifilina, se colocó en un matraz volumétrico de 200 ml y se adicionó 50 mL de agua para disolver el estándar y se llevó al aforo con agua, se tomó una alícuota de 16 mL y se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 mL y se llevó al aforo con agua.

Se tomaron 50 mL de la solución anterior y se pasaron por un filtro de 6 micras y el filtrado se fraccionó en seis tubos los cuales fueron leídos en el espectrofotómetro a 273.6 nm, usando como blanco agua.

Los 50 mL restantes se fraccionaron en seis tubos y fueron leídos en el espectrofotómetro a 273.6 nm, usando como blanco agua.

8.10 Disolución aparato II USP (10)

Prueba 1. Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la prueba disolución 1 de USP XXX.

Medio: agua desgasificada.

Volumen: 900 mL

Velocidad: 100 rpm

Tiempos de muestreo: 1, 4, 8 y 10 horas.

Procedimiento:

Determinar la cantidad disuelta de Pentoxifilina a partir de las absorbancias en el espectrofotómetro de UV a una longitud de onda de 273.6 nm. De porciones filtradas de 5 mL en análisis, si fueran necesario diluidas apropiadamente con medio de disolución, en comparación con una concentración conocida de Pentoxifilina sustancia de referencia en el mismo medio.

Criterio:

Las cantidades disueltas de pentoxifilina como porcentajes de la cantidad declarada en los tiempos especificados cumplen con la tabla de aceptación.

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta (%)
1	No mas de 30
4	Entre 30 y 55
8	No menos de 60
10*	No menos de 80

Tabla 3. Porcentajes de aceptación, * Adaptada a 10h, no obstante USP marca 12 h

Procedimiento:

Colocar 900ml de agua desgasificada como medio de disolución ($\pm 1\%$) en cada vaso del aparato II, ensamblar el aparato, equilibrar el medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ y quitar el termómetro.

Colocar una tableta de pentoxifilina en cada vaso del aparato, verificando que no queden burbujas de aire en el medio de disolución ni en la superficie y poner el aparato en funcionamiento inmediatamente a la velocidad de 100 rpm.

Dentro del intervalo de tiempo de muestreo a una, cuatro, ocho y diez horas (por razones prácticas a las condiciones del laboratorio y no 12 h como lo marcar la farmacopea), tomar una muestra de una zona equidistante entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta que no este a menos de 1 cm de la pared del vaso, todos los muestreos son sin remplazo de muestra.

Mantener el vaso cubierto durante el transcurso de la prueba y verificar la temperatura del medio de disolución en el análisis con una frecuencia adecuada. Los gases disueltos pueden causar la formación de burbujas que pueden alterar los resultados de la disolución, se deben eliminar antes de iniciar la prueba. Para

eliminar los gases disueltos del agua destilada utilizada como medio de disolución, se trata previamente colocándose en el sonificador durante 15 minutos para obtener el agua desgasificada.

8.11 Disolución aparato III (USP)

Medio: agua desgasificada.

Volumen: 250 mL

Velocidad: 5 a 30 dpm

Tiempos de muestreo: 1, 4, 8 y 10 horas.

Procedimiento:

Determinar la cantidad disuelta de Pentoxifilina a partir de las absorbancias en el espectrofotómetro de UV a una longitud de onda de 274 nm aproximadamente. De porciones filtradas de 5 mL en análisis, si fueran necesario diluidas apropiadamente con medio de disolución, en comparación con una concentración conocida de Pentoxifilina sustancia de referencia en el mismo medio.

Criterio:

En función a obtener un perfil de disolución similar al obtenido usando el aparato II, el criterio a cumplir usando el aparato III, fue el establecido farmacopeicamente, donde se establece que las cantidades disueltas del activo como porcentajes de la cantidad declarada en los tiempos especificados cumplen con la siguiente tabla de aceptación. (10)

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta (%)
1	No mas de 30
4	Entre 30 y 55
8	No menos de 60
10*	No menos de 80

Tabla 4. Porcentajes de aceptación, * Adaptada a 10h, no obstante USP marca 12 h

8.11.1 Etapa 1.

Procedimiento:

A. Comparación de tamaño de malla y velocidad.

Colocar 250ml de medio de disolución, los dos primeros vástagos tienen la malla A, en los dos próximos la malla B, en los dos posteriores la malla C y en el último vástago la malla D, equilibrar el medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$. Colocar una unidad de pentoxifilina (Eurotofi[®]) en cada vástago del aparato, ensamblar los vástagos en las naves y poner el aparato en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada (esta velocidad será modificada en cada corrida de el método de disolución (25, 20, 15, 10 y 5 dpm).

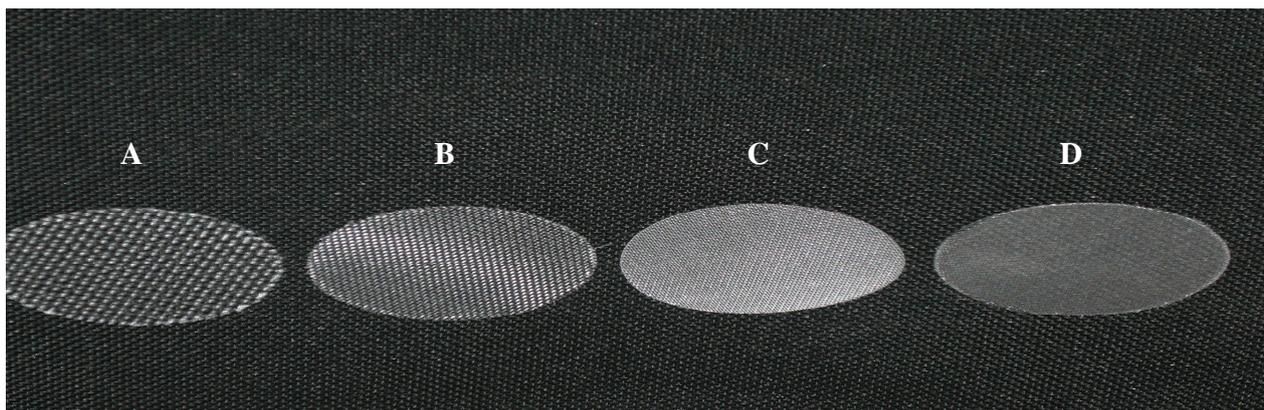


Figura 7. Mallas de Poly screen.

Malla	Tipo de malla	Medidas (micrones)
A	Poly screen	1.25/840
B	Poly screen	1.25/405
C	Poly screen	1.25/177
D	Poly screen	1.25/150

Tabla 5. Medidas de las mallas de Poly screen.

Dentro del intervalo de tiempo a una, cuatro, ocho y diez horas, tomar 5ml de muestra de la zona media entre la superficie del medio de disolución y el fondo de cada vaso. Mantener el vaso cubierto durante el transcurso de la prueba y verificar la temperatura del medio de disolución en el análisis con una frecuencia adecuada. Los gases disueltos pueden causar la formación de burbujas que pueden alterar los resultados de la disolución, eliminarlos antes de iniciar la prueba.

Dentro del intervalo de tiempo especificado a cada uno de los tiempos establecidos, tomar 5ml de muestra de la zona media entre la superficie del medio de disolución y el fondo de cada vaso.

Mantener el vaso cubierto durante el transcurso de la prueba y monitorear la temperatura del medio de disolución en el análisis con una frecuencia adecuada. Los gases disueltos pueden causar la formación de burbujas que pueden alterar los resultados de la disolución, eliminarlos antes de iniciar la prueba.

Tiempo (h)	Malla A					
	30 dpm	25 dpm	20 dpm	15 dpm	10 dpm	5 dpm
1						
4						
8						
10						

Tabla 6. Diseño experimental para cada malla a diferentes velocidades.

Un diseño experimental como el antes descrito fue llevado a cabo para cada una de las mallas evaluadas.

8.11.2 Etapa 2.

a. Disolución empleando el tamaño de malla y la velocidad establecida en la etapa 1.

Con los datos obtenidos de la etapa 1 se establecerá la malla y la velocidad a la cual se realizará la disolución de la pentoxifilina liberación prolongada en el aparato III.

8.11.3 Etapa 3.

A. Comparación de los perfiles de disolución de pentoxifilina liberación prolongada con el aparato USP II y el aparato USP III.

B. Comparación de perfiles de disolución

Se hizo la comparación de los perfiles de disolución empleando las ecuación f_1 y f_2 (factor de diferencia y factor de similitud respectivamente).

Factor de diferencia. $f_1 = (\sum |R_t - R_p| / \sum \% DR) * 100$

Factor de similitud. $f_2 = 50 \log [100 / (\sqrt{1 + (1/n) \sum (R_t - P_t)^2})]$

Donde:

n = número de tiempos tomados en el perfil.

R_t = promedio del % disuelto del medicamento de referencia en el tiempo t.

P_t = promedio del % disuelto del medicamento de prueba en el tiempo t.

%DR = por ciento disuelto del medicamento de referencia.

Criterios de aceptación.

No hay diferencia entre los perfiles de disolución si f_1 [0-15].

Los perfiles de disolución son similares si f_2 [50-100]

9. Resultados

9.1 Determinaciones.

Las tablas 7, 8 y 9 presentan los resultados del análisis de producto terminado como producto terminado a las tabletas de pentoxifilina liberación prolongada, de los medicamentos, Vantoxil® (importadora y manufacturera Bruluart), Eurotofi® (laboratorio Lesa), y al Genérico Intercambiable Pentoxifilina® de 400mg (Laboratorio Silanes).

Determinaciones	Especificaciones	Resultados
Descripción	Tableta de forma redonda lisa de color azul libre de fracturas e imperfecciones.	Tableta de forma redonda lisa de color azul libre de fracturas e imperfecciones
Peso promedio	-----	0.590 g
Identificación de principio activo por UV	Positivo	Positivo
Friabilidad	No más de 1%	0.231 %
Dureza	-----	12.700 Kg.
Valoración	95 - 105	97.17
Uniformidad de contenido	95 - 105	94.22 - 99.60

Tabla 7. Determinaciones para Vantoxil pentoxifilina tabletas de liberación prolongada.

Determinaciones	Especificaciones	Resultados
Descripción	Gragea de forma redonda lisa de color verde libre de fracturas e imperfecciones	Gragea de forma redonda lisa de color verde libre de fracturas e imperfecciones
Peso promedio	-----	0.502 g
Identificación de principio activo por UV	Positivo	Positivo
Friabilidad	No más de 1%	0.043 %
Dureza	-----	15.133 Kg.
Valoración	95 - 105	103.35
Uniformidad de contenido	95 - 105	101.32 - 104.76

Tabla 8. Determinaciones para Eurotofi® pentoxifilina grageas de liberación prolongada.

Determinaciones	Especificaciones	Resultados
Descripción	Gragea redonda lisa de color blanco libre de fracturas e imperfecciones.	Gragea redonda lisa de color blanco libre de fracturas e imperfecciones.
Peso promedio	-----	0.564 g
Identificación de principio activo por UV	Positivo	Positivo
Friabilidad	No más de 1%	0.015 %
Dureza	-----	20.200 Kg.
Valoración	95 - 105	101.17
Uniformidad de contenido	95 - 105	99.49 - 102.97

Tabla 9. Determinaciones para Genérico Intercambiable pentoxifilina grageas de liberación prolongada.

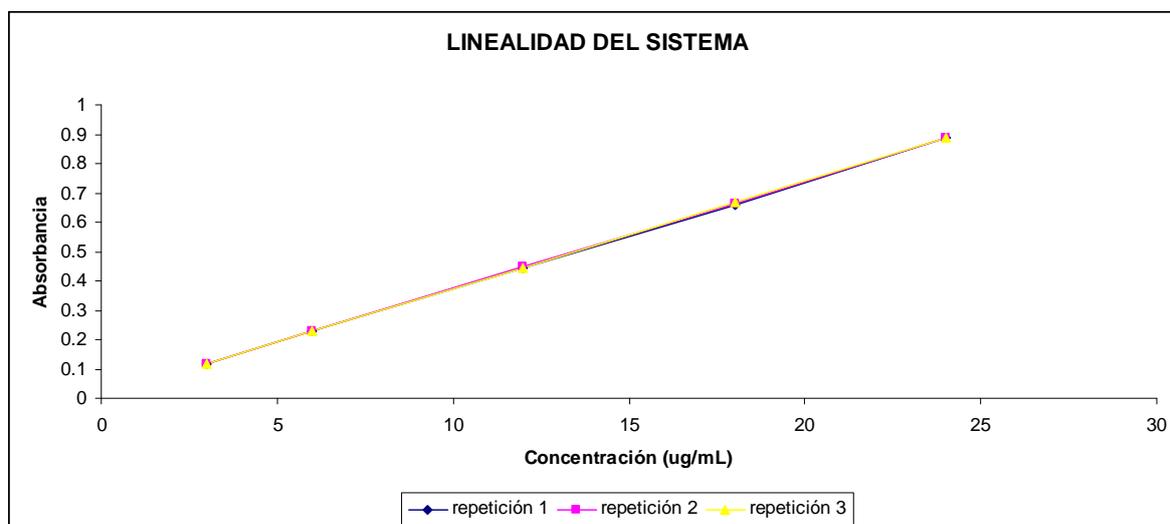
9.2 Validación del método analítico

9.2.1 Linealidad del sistema

Los resultados de linealidad del sistema para cuantificar pentoxifilina liberación prolongada, realizado en un medio de disolución (agua), se presentan la tabla 10 y gráfica 3.

Concentración mg/mL	Absorbancia $\lambda = 274.6 \text{ nm}$			promedio	S	CV (%)
3	0.118	0.118	0.118	0.118	0	0
6	0.227	0.229	0.227	0.228	0.001	0.507
12	0.443	0.448	0.443	0.445	0.003	0.649
18	0.659	0.664	0.666	0.663	0.004	0.544
24	0.89	0.89	0.887	0.889	0.002	0.194
r_2	0.99980	0.99994	0.99996	0,99994		

Tabla10. Linealidad del sistema



Grafica 3. Linealidad del Sistema determinada a 273 nm.

9.2.2 Precisión del sistema.

En la tabla 11 se presentan los resultados de precisión del sistema para cuantificar pentoxifilina liberación prolongada, utilizando como medio de disolución agua.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Promedio n=6	% C.V.	Criterio de Aceptación %
12	0.459	1.318	< 1.5

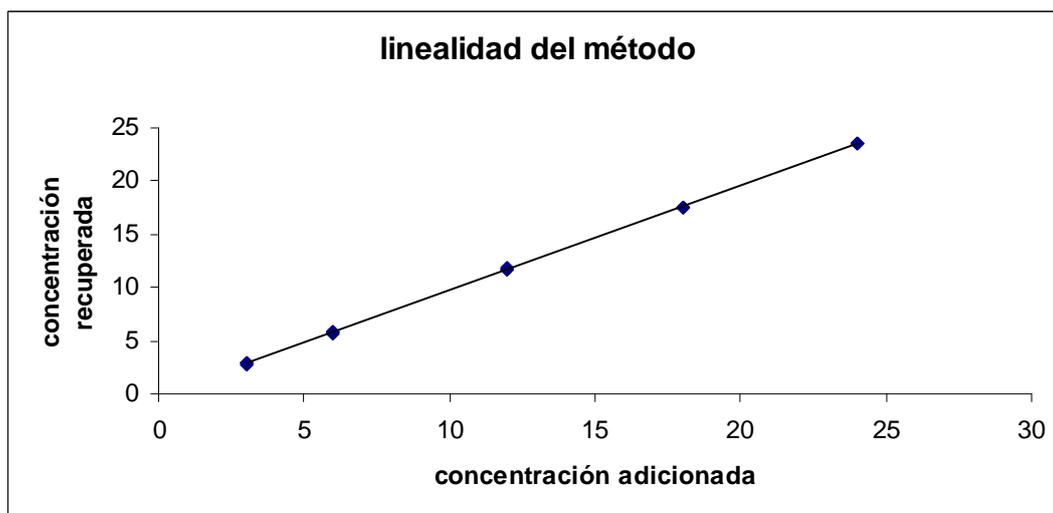
Tabla 11. Precisión del sistema

9.2.3 Linealidad del método.

En adelante se presentarán los resultados obtenidos para el método, utilizando la técnica de estándar adicionado con el medicamento Eurotofi[®] empleado como medicamento prueba para el estudio de disolución. En la tabla 12 y gráfica 4 se muestran los resultados de linealidad de método, donde se cuantificó cantidad adicionada y cantidad recuperada de pentoxifilina liberación prolongada, utilizando como medio de disolución agua.

Linealidad del método						
Concentración Problema ($\mu\text{g/mL}$)	concentración estándar adic. ($\mu\text{g/mL}$)	conc. Final teórica (prob + std) ($\mu\text{g/mL}$)	Conc. Recuperada ($\mu\text{g/mL}$)	% Recobro	s	C.V. (%)
1.494	1.5	2.994	2.822	94.271	0.051	1.770
1.494		2.994	2.873	95.969		
1.497		2.997	2.924	97.557		
2.994	3	5.994	5.698	95.061	0.030	0.522
3.001		6.001	5.750	95.817		
3.001		6.001	5.750	95.817		
3.001	9	12.001	11.681	97.340	0.081	0.690
2.994		11.994	11.841	98.723		
2.994		11.994	11.735	97.838		
2.994	15	17.994	17.506	97.290	0.054	0.308
3.001		18.001	17.560	97.553		
3.001		18.001	17.452	96.954		
3.001	21	24.001	23.540	98.081	0.016	0.066
3.007		24.007	23.540	98.053		
3.007		24.007	23.513	97.940		
r2	0.9999					
Pendiente	0.9830					
Ordenada	-0.1066					

Tabla 12. Linealidad del método



Gráfica 4. Proporcionalidad entre cantidad adicionada y cantidad recuperada de pentoxifilina liberación prolongada, determinada a 273.6 nm.

9.2.4 Precisión del método. (Repetibilidad).

En la tabla 13 se muestran los resultados obtenidos de la precisión del método para cuantificar pentoxifilina liberación prolongada, utilizando como medio de disolución agua.

Precisión del método			
Conc. Final teórica (pro + std) ($\mu\text{g/ml}$)	Conc. Recuperada ($\mu\text{g/mL}$)	S	% C V
3.0	2.9	0.051	1.77
6.0	5.7	0.030	0.52
12.0	11.8	0.081	0.69
18.0	17.5	0.054	0.31
24.0	23.5	0.016	0.07

Tabla 13. Precisión del método, concentración adicionada y concentración recuperada.

9.2.5 Precisión Intermedia (Reproducibilidad)

En la tabla 14 se presentan los resultados obtenidos por dos analistas, en dos días diferentes de la cantidad recuperada de pentoxifilina liberación prolongada.

Analista	Por ciento recuperado día 1	Por ciento recuperado día 2
1	100	99.06
	98	102.55
	97	102.55
2	95.96	98.23
	95.74	97.38
	96.24	101.28
	Prom.	98.67
	S	2.45
	%CV	2.48

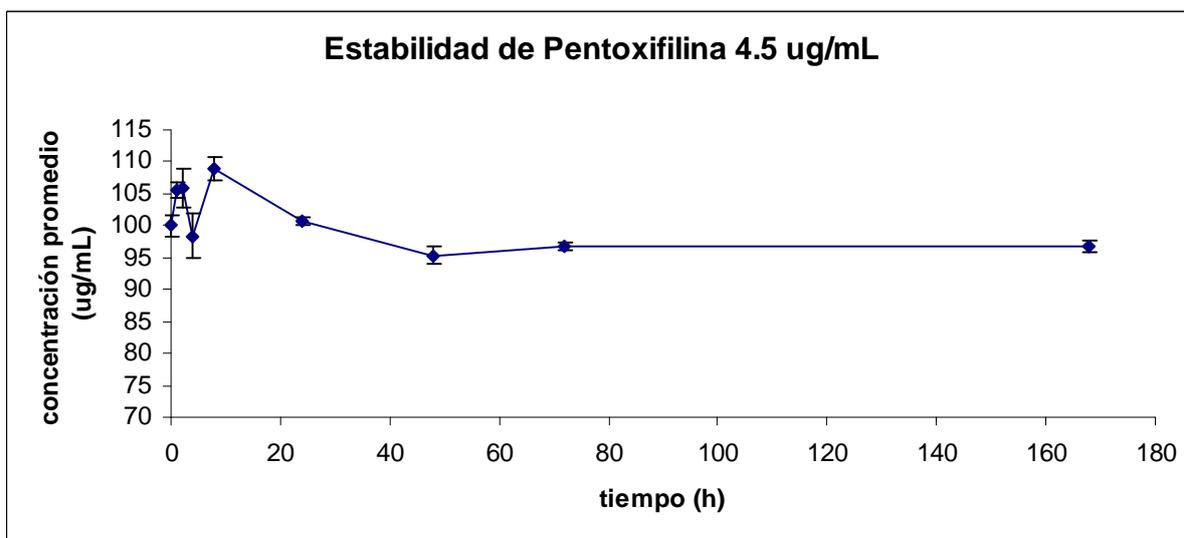
Tabla 14. Precisión (repetibilidad) para cuantificar pentoxifilina liberación prolongada, a una longitud de onda de 273.6 nm

9.3 Estabilidad de la muestra.

En la tabla 15 y grafica 5 se muestran los resultados obtenidos de la estabilidad de la muestra de pentoxifilina liberación prolongada mantenida a 5 °C, a diversos periodos de tiempo (0 – 168 h) a una concentración de 4.5 µg/ml.

Tiempo (h)	Conc. Recuperada Promedio (%)	S	C.V. (%)
0	100	0	1.623
1	105.49	1.22	1.156
2	105.89	3.07	2.898
4	98.37	3.47	3.524
8	109.02	1.80	1.648
24	100.59	0.59	0.584
48	95.37	1.40	1.465
72	96.74	0.66	0.685
168	96.67	0.96	0.995

Tabla 15. Datos de estabilidad de la muestra a una concentración de 4.5 µg/ mL.

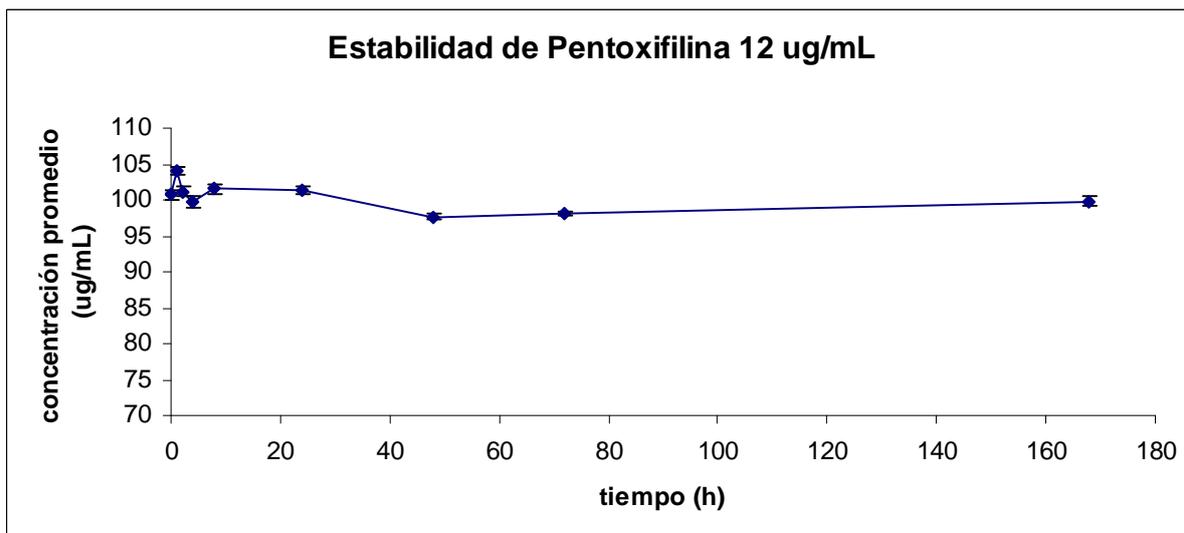


Gráfica 5. Estabilidad de pentoxifilina a una concentración de 4.5 µg/ml.

En la tabla 16 y grafica 6 se muestran los resultados obtenidos de la estabilidad de la muestra de pentoxifilina liberación prolongada, a una concentración de 12 µg/ml.

Tiempo (h)	Conc. Recuperada Promedio (%)	S	C.V. (%)
0	100.75	0.69	0.684
1	104.06	0.45	0.434
2	101.13	0.68	0.669
4	99.70	0.85	0.857
8	101.55	0.67	0.655
24	101.44	0.52	0.516
48	97.65	0.34	0.345
72	98.17	0.25	0.258
168	99.78	0.66	0.663

Tabla 16. Datos de estabilidad de la muestra a una concentración de 12 µg/ mL.

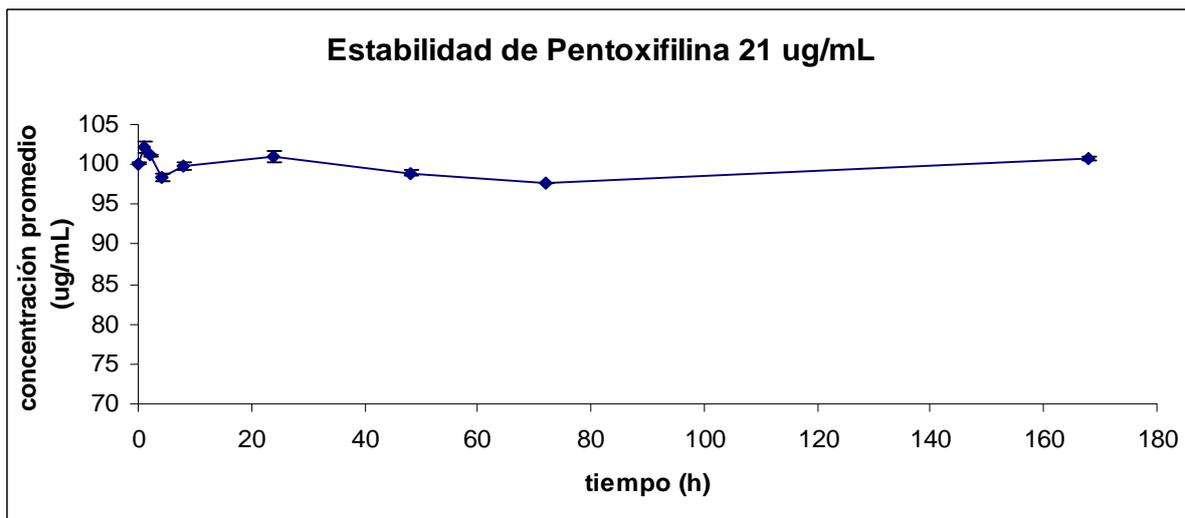


Gráfica 6. Estabilidad de pentoxifilina, a una concentración de 12 µg/ml

En la tabla 17 y grafica 7 se muestran los resultados obtenidos de la estabilidad de la muestra de pentoxifilina liberación prolongada, a una concentración de 21 µg/ml.

Tiempo (h)	Conc. Recuperada Promedio (%)	S	C.V. (%)
0	100.09	0.150	0.149
1	102.16	0.715	0.700
2	101.13	0.150	0.148
4	98.40	0.525	0.533
8	99.83	0.531	0.532
24	101.05	0.698	0.691
48	98.93	0.413	0.417
72	97.65	0.073	0.075
168	100.64	0.222	0.221

Tabla 17. Estabilidad de pentoxifilina, a una concentración de 21 µg/ml.



Gráfica 7. Estabilidad de pentoxifilina, a una concentración de 21 µg/ml

9.4 Efecto de Filtración

12 µg/mL		
Muestra	Abs. Filtrado	Abs. no Filtrado
1	0.435	0.440
2	0.436	0.438
3	0.437	0.437
4	0.437	0.437
5	0.435	0.437
6	0.440	0.436

Tabla 18. Datos de filtración de pentoxifilina a una concentración de 12 µg/ml, utilizando como medio de disolución agua.

Efecto de filtración.

Resultados del programa computacional Sigma Stat.

Datos: Dato 1

Prueba de normalidad: Aprobado (P = 0.155) Prueba de varianza: Aprobado (P = 0.638)

Grupo	Muestra	N	Prob	Media	Std Dev	SEM
Col 1	6	0	0.438	0.00138	0.000563	
Col 2	6	0	0.437	0.00172	0.000703	

Diferencia 0.000667

t = 0.740 con 10 grados de libertad. (P = 0.476)

95 % para el intervalo de confianza de las medias.: -0.00134 a 0.00267

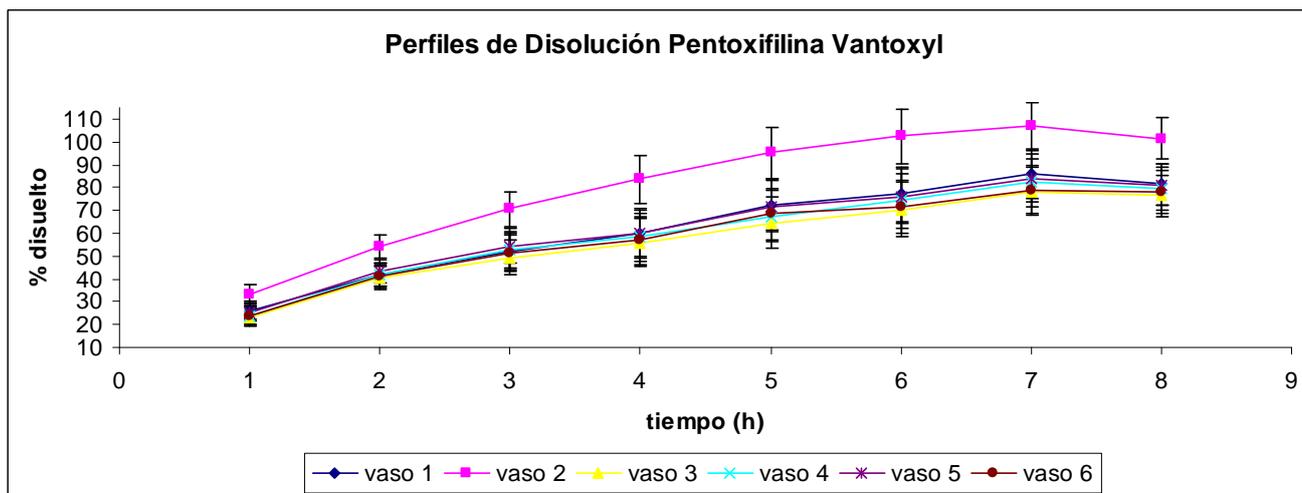
No hay estadísticamente una diferencia significativa con P = 0.476 y α = 0.050.

9.5 Disolución Método 1 aparato II

A continuación se presentan los por cientos disueltos para cada intervalo de tiempo en forma de tabla y grafica obtenidos bajo las condiciones farmacopeicas indicadas para pentoxifilina liberación prolongada (aparato II), para los tres medicamentos evaluados (Vantoxil®, G.I®. y Eurotofi®).

Perfiles de disolución Pentoxifilina USP II Vantoxil										
hora	1	2	3	4	5	6	promedio	Criterios	S	C.V. (%)
1	26.17	33.50	23.19	24.09	25.20	23.51	25.94	0 - 30 %	3.86	14.90
2	41.85	53.86	40.18	41.73	43.02	41.21	43.64		5.09	11.66
3	52.05	70.50	49.34	52.82	54.50	51.27	55.08		7.74	14.06
4	59.76	83.62	55.93	58.23	60.14	56.83	62.42	30 - 55 %	10.51	16.84
5	72.37	95.33	64.50	67.29	71.73	68.43	73.27		11.19	15.27
6	77.25	102.36	70.31	74.10	76.24	71.58	78.64		11.92	15.15
7	85.97	106.79	78.19	82.33	84.21	78.94	86.07		10.58	12.29
8	81.36	101.56	76.37	79.49	81.23	78.12	83.02	60 - 80 %	9.28	11.18

Tabla 19. Datos del por ciento disuelto para cuantificar pentoxifilina liberación prolongada a 100 rpm, utilizando como medio de disolución agua desgasificada.

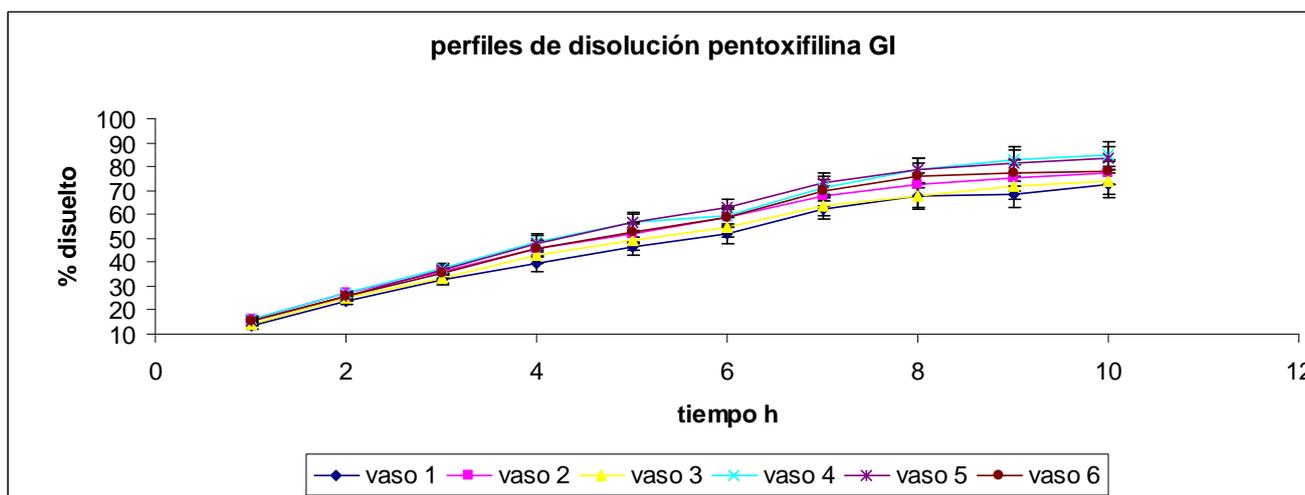


Gráfica 8. Por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada a 100 rpm.

Aparato II a 100 rpm a tabletas de Pentoxifilina GI®

Perfiles de disolución USP II Pentoxifilina GI										
Hora (h)	1	2	3	4	5	6	Promedio (%)	critérios	S	C.V. (%)
1	13.45	16.18	14.17	15.98	15.40	15.21	15.06	0 - 30 %	1.06	7.04
2	23.57	26.86	24.86	26.86	25.83	25.83	25.64		1.26	4.92
3	32.55	36.40	33.45	37.36	36.98	35.37	35.35		1.96	5.55
4	39.47	45.73	42.66	48.53	47.64	45.60	44.94	30 - 55 %	3.36	7.47
5	46.74	51.94	49.27	56.63	56.38	52.70	52.28		3.89	7.45
6	51.77	58.71	54.54	59.72	62.74	58.58	57.68		3.91	6.78
7	62.51	67.65	63.52	71.42	72.92	70.04	68.01		4.25	6.25
8	67.39	72.63	68.01	78.37	78.37	76.25	73.50	60 - 80 %	4.96	6.75
9	68.61	75.56	72.08	83.12	81.63	77.29	76.38		5.54	7.25
10	72.28	77.34	73.64	84.98	83.50	77.95	78.28	80 - 100%	5.11	6.53

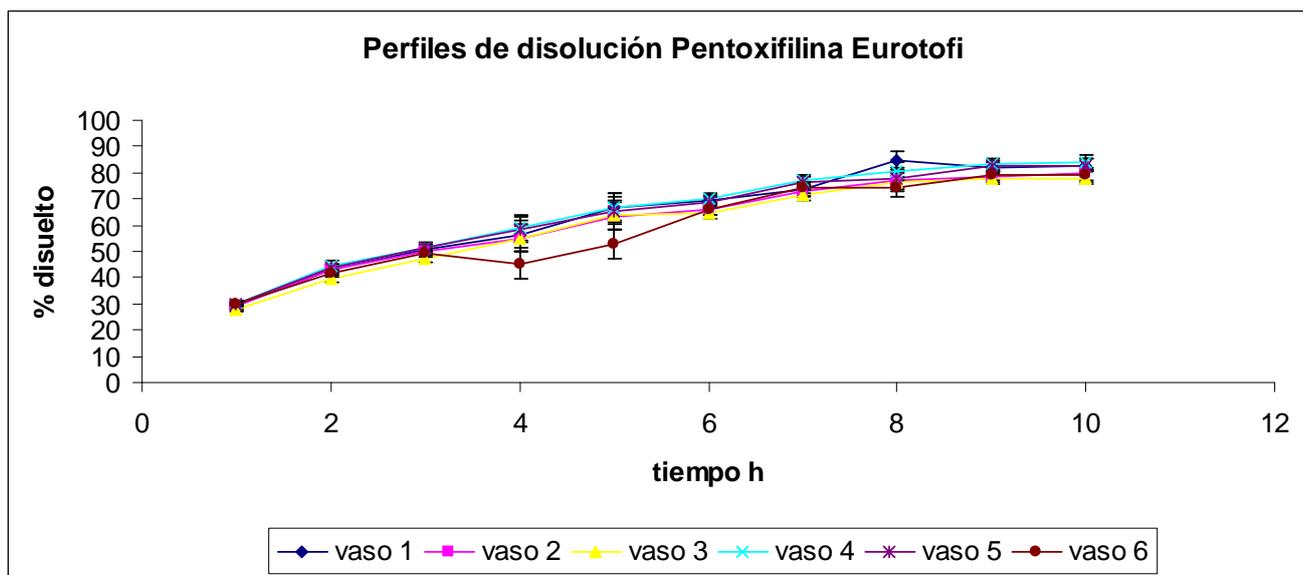
Tabla 20. Datos del por ciento disuelto para cuantificar pentoxifilina liberación prolongada a 100 rpm, utilizando como medio de disolución agua desgasificada.



Gráfica 9. Por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada a 100 rpm.

Perfiles de disolución USP II Eurotofi										
hora	1	2	3	4	5	6	promedio	critérios	desvest	C.V.
1	29.02	28.83	27.99	30.06	30.19	29.93	29.34	0 - 30 %	0.87	2.97
2	43.27	42.76	39.92	44.69	43.53	41.73	42.65		1.65	3.88
3	50.50	49.98	47.53	51.66	51.53	49.34	50.09		1.54	3.07
4	56.44	55.15	54.76	58.89	58.24	44.95	54.74	30 - 55 %	5.07	9.26
5	66.63	63.53	63.92	66.76	65.60	52.82	63.21		5.26	8.33
6	69.34	66.24	64.82	69.99	68.95	65.73	67.51		2.17	3.22
7	73.60	72.70	71.53	77.34	76.05	74.12	74.22		2.15	2.89
8	84.44	77.21	76.44	80.83	78.12	74.63	78.61	60 - 80 %	3.51	4.47
9	81.73	78.63	77.73	83.02	82.50	79.02	80.44		2.25	2.79
10	82.76	79.79	77.99	84.05	82.89	78.89	81.06	80 - 100%	2.49	3.07

Tabla 21. Datos del por ciento disuelto para cuantificar pentoxifilina liberación prolongada a 100 rpm, utilizando como medio de disolución agua desgasificada.

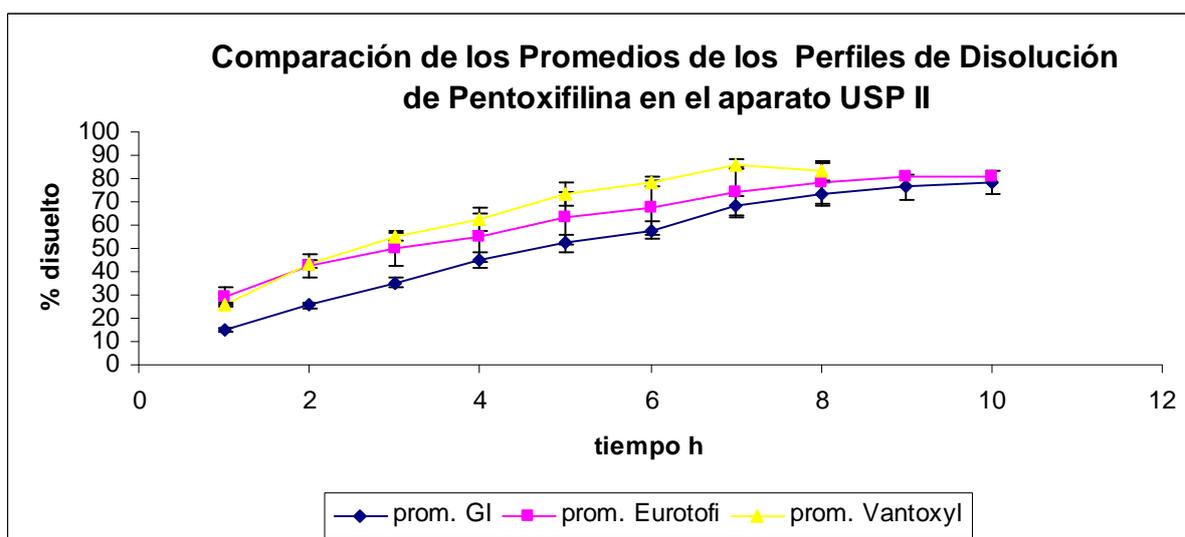


Gráfica 10. Por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada a 100 rpm.

En la tabla 22 y gráfica 11 los promedios del porcentaje disuelto de los medicamentos, Vantoxil® (importadora y manufacturera Bruluart), Eurotofi® (laboratorio Lesa), y al GI® Pentoxifilina (Laboratorio Silanes), se presentan en forma conjunta.

Promedio de perfiles de disolución USP II				
tiempo	prom. GI	Prom. Eurotofi	prom. Vantoxyl	Criterios % disuelto *
1	15.06	29.34	25.94	No mas de 30
2	25.64	42.65	43.64	
3	35.35	50.09	55.08	
4	44.94	54.74	62.42	Entre 30 y 55
5	52.28	63.21	73.27	
6	57.68	67.51	78.64	
7	68.01	74.22	86.07	
8	73.5	78.61	83.02	No menos de 60
9	76.38	80.44		
10	78.28	81.06		No menos de 80

Tabla 22. Promedios de porcentaje disuelto de pentoxifilina liberación prolongada (para Vantoxyl a las 9 y 10 h no se tienen datos debido a que salió de especificaciones antes de llegar al termino de la prueba)



Gráfica 11. Promedios de por ciento disuelto.

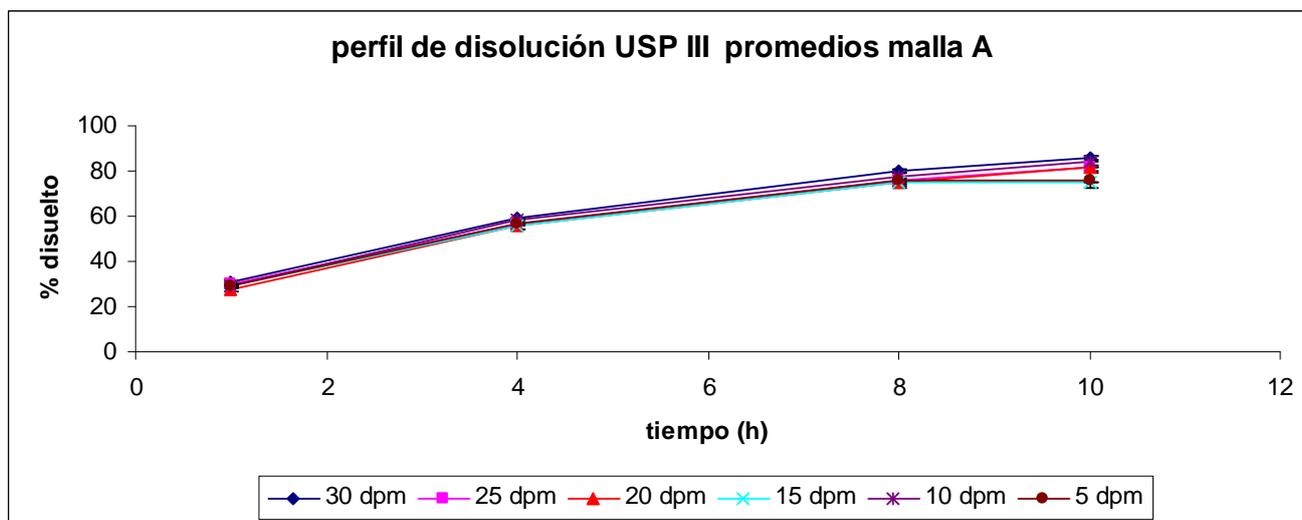
9.6 Disolución aparato III

El por ciento disuelto de pentoxifilina obtenido para el medicamento Eurotofi® empleando el aparato III que marca la USP para cuatro mallas (A, B, C y D) y cinco diferentes velocidades de sumergimiento (dpm), se presentan a continuación de forma tabulada y grafica. Los perfiles de disolución obtenidos en cada caso presentan una menor dispersión en comparación a los obtenidos usando el aparato II.

Malla A

Perfiles de disolución Pentoxifilina promedio malla A							
hora	30 dpm	25 dpm	20 dpm	15 dpm	10 dpm	5 dpm	criterio
1	30.71	29.86	27.26	29.01	29.25	29.17	0- 30 %
4	58.94	56.72	55.46	56.17	58.38	56.67	30-55 %
8	79.72	76.00	74.87	74.81	77.44	75.70	60-80 %
10	85.93	82.05	81.93	74.93	84.14	75.82	80 - 100%

Tabla 23. Datos de por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada utilizando malla A.

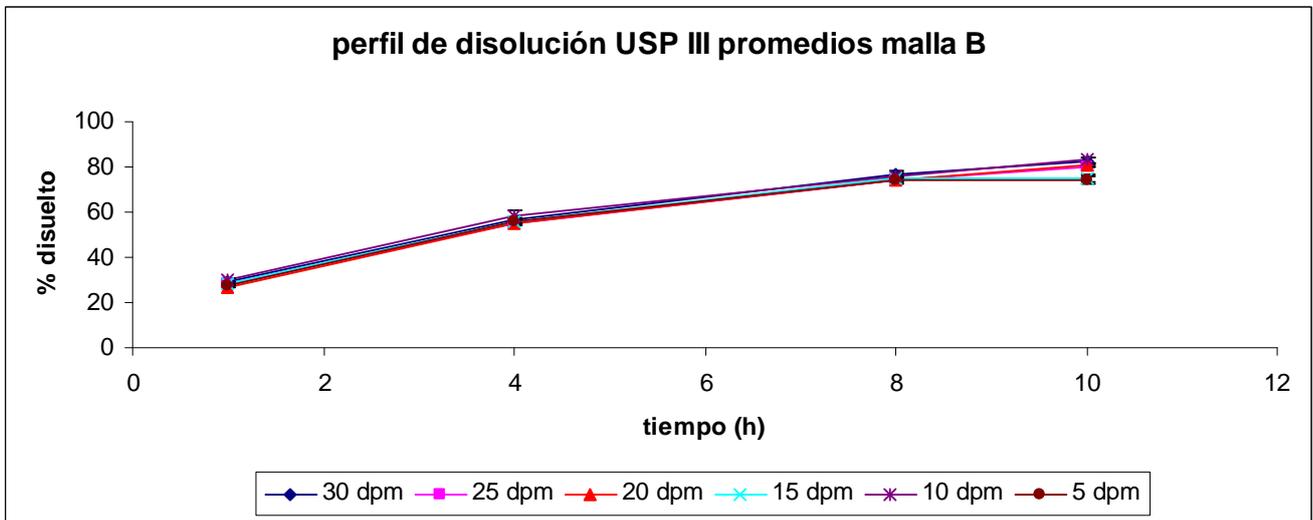


Grafica12. Por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada utilizando malla A.

Malla B

Perfiles de disolución Pentoxifilina USP III promedio malla B							
Hora	30 dpm	25 dpm	20 dpm	15 dpm	10 dpm	5 dpm	criterio
1	28.83	28.11	26.78	28.51	29.61	27.91	0- 30 %
4	56.69	54.92	54.81	55.72	58.60	55.55	30-55 %
8	77.05	74.36	74.07	74.83	76.22	74.13	60-80 %
10	82.81	80.40	80.83	74.95	82.94	74.25	80 - 100%

Tabla 24. Datos de por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada utilizando malla B.

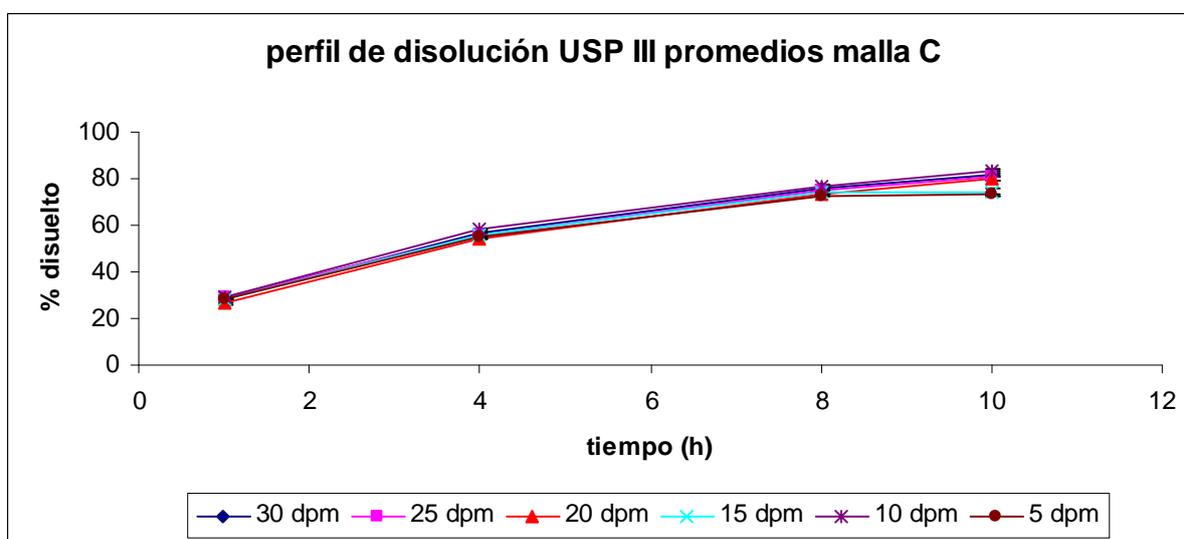


Grafica 13. Por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada utilizando malla B.

Malla C

Perfiles de disolución Pentoxifilina USP III promedio malla C							
Hora	30 dpm	25 dpm	20 dpm	15 dpm	10 dpm	5 dpm	Criterio
1	28.72	28.99	26.40	28.51	28.97	28.27	0- 30 %
4	56.69	56.11	54.27	55.62	58.09	55.08	30-55 %
8	76.13	75.03	73.05	74.40	76.44	72.83	60-80 %
10	82.05	80.95	79.78	74.52	83.12	72.95	80 - 100%

Tabla 25. Datos de por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada utilizando malla C.

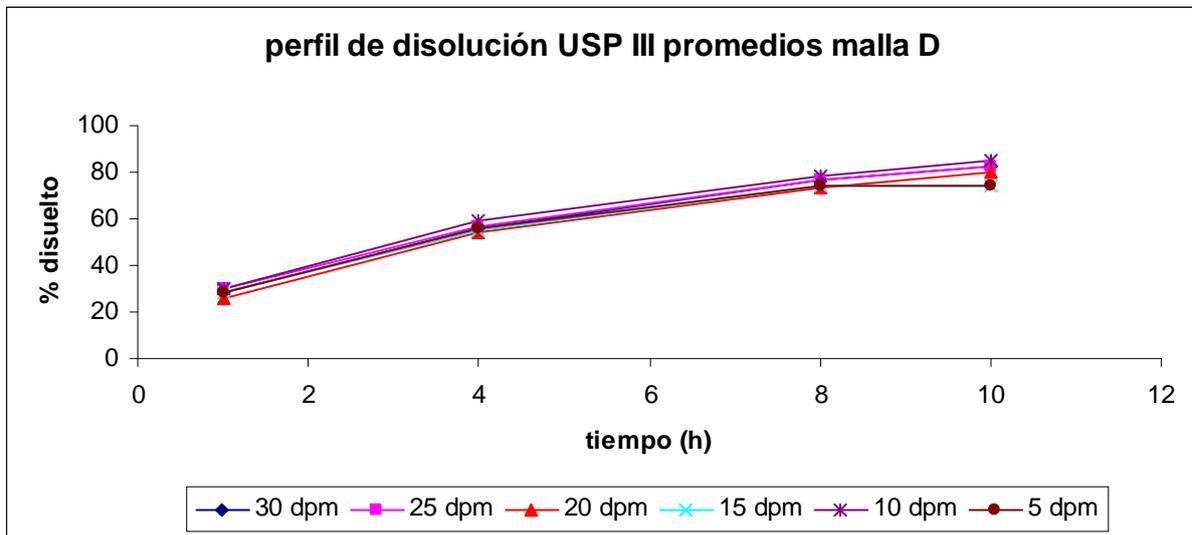


Grafica 14. Por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada utilizando malla C.

Malla D

Perfiles de disolución Pentoxifilina USP III promedio malla D							
Hora	30 dpm	25 dpm	20 dpm	15 dpm	10 dpm	5 dpm	Criterio
1	28.74	29.68	26.22	28.24	29.68	28.52	0- 30 %
4	56.00	56.87	54.49	55.07	59.43	56.22	30-55 %
8	76.53	76.67	73.17	73.75	78.47	73.93	60-80 %
10	82.16	82.74	80.25	73.87	85.41	74.05	80 - 100%

Tabla 26. Datos de por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada utilizando malla D.



Grafica 15. Por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada utilizando malla D.

9.7 Modelo estadístico

Con la finalidad de evidenciar alguna diferencia entre los por cientos disueltos de pentoxifilina obtenidos en cada malla a diferentes velocidades, se propuso el análisis estadístico para un diseño de tres factores, planteándose de la siguiente forma.

Diseño Experimental.

		α MALLA																										
		A						B						C						D								
		5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30			
TIEMPO h	1																											
	4																											
	8																											
	10																											
	10																											

Tabla 27. Diseño experimental

Modelo estadístico.

$$y = \mu + \alpha_k + \beta_l + \gamma_m + \alpha\beta_{kl} + \alpha\gamma_{km} + \beta\gamma_{lm} + \alpha\beta\gamma_{klm} + e_{j(klm)}$$

Donde:

α_k = tamaño de malla

β_l = dpm (número de sumergimientos por minuto)

γ_m = tiempo

$\alpha\beta_{kl}$ = interacción entre malla y dpm

$\alpha\gamma_{km}$ = interacción entre malla y tiempo

$\beta\gamma_{lm}$ = interacción entre dpm y tiempo

$\alpha\beta\gamma_{klm}$ = interacción entre malla, dpm y tiempo

$e_{j(klm)}$ = error

Las interacciones entre malla, dpm y tiempo sirven para demostrar el efecto que existe entre los factores en el estudio de disolución. Si los resultados son altamente significativos quiere decir que hay una interacción de los factores en el estudio muy alta, si son medias iguales indica que no se afecta el estudio y si son significativos se debe determinar el factor a utilizar en el estudio.

Al aplicar el análisis de varianza y medias correspondientes se evidencio una diferencia significativa entre el por ciento disuelto atribuido al tipo de malla utilizada. El modelo y los resultados del análisis de varianza se localizan en el anexo III.

Comparación por factor: mallas

Comparación	mallas	p	q	P	P<0.050
malla a vs. malla c	1.415	4	9.182	<0.001	si
malla a vs. malla b	1.170	4	7.593	<0.001	si
malla a vs. malla d	0.634	4	4.113	0.023	si
malla d vs. malla c	0.781	4	5.068	0.003	si

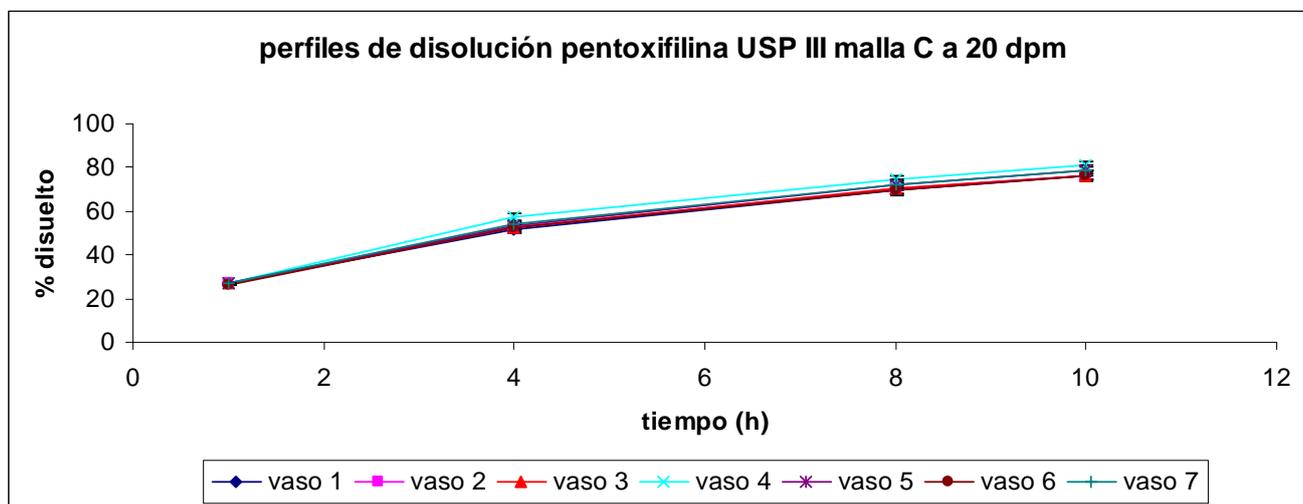
9.8 Disolución Etapa 2 aparato III

Con base a los resultados obtenidos en la etapa 1 se realizaron los perfiles de disolución empleando la malla C a 20 y 15 dpm para cada malla.

Malla C a 20 dpm

perfiles de disolución pentoxifilina utilizando malla C a 20 dpm										
Hora (h)	Vaso 1	vaso 2	vaso 3	vaso 4	vaso 5	Vaso 6	vaso 7	promedio	S	C.V. (%)
1	26.70	26.66	26.73	26.77	27.01	26.46	27.04	26.78	0.14	0.51
4	51.81	52.50	52.57	57.06	53.43	52.29	53.74	53.47	2.09	3.90
8	69.45	70.35	70.35	74.60	71.97	70.00	72.32	71.34	2.04	2.85
10	76.06	76.40	76.61	80.93	78.41	76.51	78.96	77.68	2.03	2.62

Tabla 28. Datos del por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada, utilizando malla C a 20 dpm.

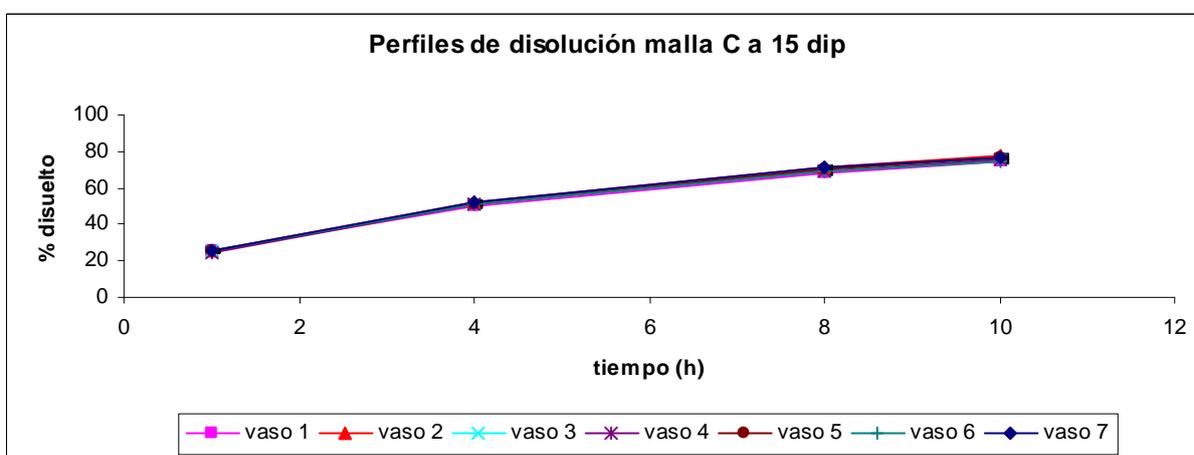


Gráfica 16. Por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada utilizando malla C a 20 dpm.

Por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada utilizando malla C a 15 dpm, utilizando como medio de disolución agua desgasificada.

perfiles de disolución de pentoxifilina utilizando malla C a 15 dpm										
Hora (h)	Vaso 1	vaso 2	vaso 3	vaso 4	vaso 5	vaso 6	vaso 7	promedio	S	C.V. (%)
1	25.04	25.97	25.45	24.87	25.14	25.21	26.04	25.30	0.44	1.72
4	49.87	52.15	51.12	50.70	51.36	51.15	52.57	51.04	0.84	1.65
8	68.48	71.18	69.55	69.38	70.14	68.93	70.93	69.75	1.00	1.43
10	74.43	77.34	75.57	75.47	76.37	74.95	77.06	75.84	1.09	1.43

Tabla 29. Datos del por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada, utilizando malla C a 15 dpm.



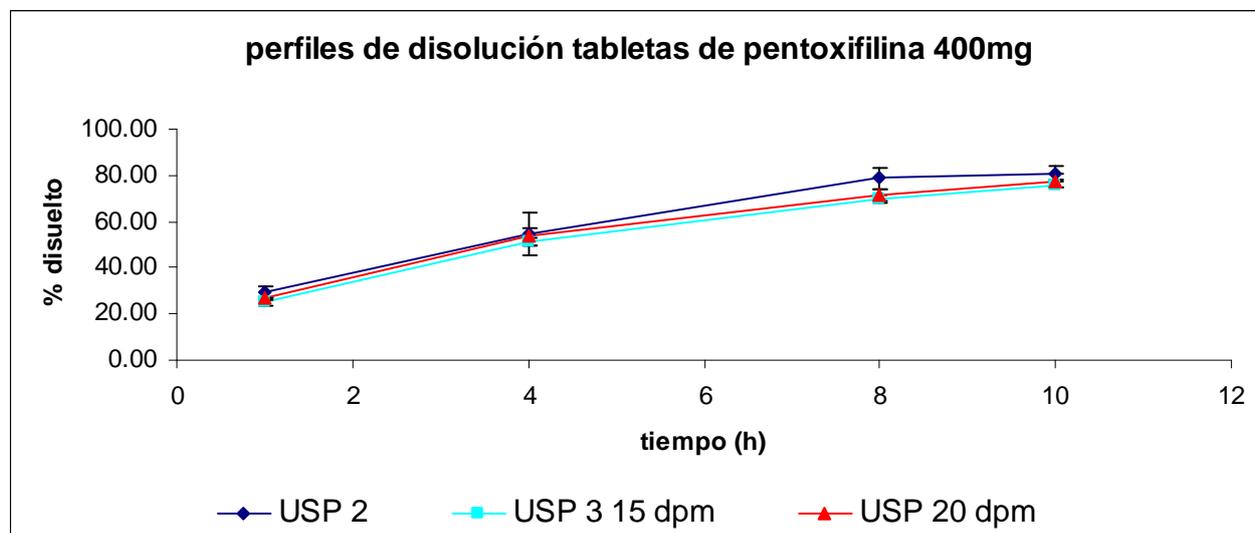
Gráfica 16. Por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada utilizando malla C a 20 dpm.

9.9 Etapa 3 comparación de perfiles de disolución entre aparato II y aparato III.

El por ciento disuelto a los tiempos (1,4, 8 y 10h) de pentoxifilina liberación prolongada usando aparato II y III (15 y 20 dpm), cumplen con los criterios establecidos por la farmacopea USP para los tiempos 1, 4 y 8h.El Por ciento obtenido a las 10h en el aparato III son menores al obtenido en el aparato II, existiendo diferencia significativa entre el por ciento liberado a este tiempo, al comparar el aparato II y III en sus dos condiciones. No obstante, por condiciones practicas el muestreo en nuestro estudio fue establecido a las 10h y no a las 12h como marca farmacopea, con el criterio del por ciento disuelto farmacopeico a las 12h (no menos de 80%).

Por ciento disuelto de pentoxifilina en el aparato II y III USP.									
Hora (h)	USP II			USP III 15 dpm			USP III 20 dpm		
	promedio	S	C.V. (%)	Promedio	S	C.V. (%)	promedio	S	C.V. (%)
1	29.34	0.87	2.97	25.30	0.44	1.72	26.78	0.14	0.51
4	54.74	5.07	9.26	51.04	0.84	1.65	53.47	2.09	3.90
8	78.61	3.51	4.47	69.75	1.00	1.43	71.34	2.04	2.85
10	81.06	2.49	3.07	75.84	1.09	1.43	77.68	2.03	2.62

Tabla 30. Datos del por ciento disuelto de pentoxifilina liberación prolongada, aparatos II y III.



Gráfica 17. Perfiles de disolución de pentoxifilina liberación prolongada utilizando aparato II y III.

9.10 Factor de diferencia y factor de similitud

La comparación de los perfiles de disolución entre el aparato II y el aparato III a 15 y 20 dpm realizada empleando la ecuación f_1 (factor de diferencias) y f_2 (factor de similitud), no evidencio diferencias entre los por cientos disueltos de pentoxifilina en el intervalo de muestreo.

$$f_1 = (\sum |R_t - R_p| / \sum \% DR) * 100$$

$$f_2 = 50 \log [100 / (\sqrt{1 + (1/n) \sum (R_t - P_t)^2})]$$

f_1 y f_2 al comparar los perfiles de disolución obtenidos en el aparato II y el aparato III a 15 dpm.

Tiempo (h)	% DR	% DP	Rt - Pt	Rt - Pt	Rt - Pt ²
1	29.34	25.30	4.04	4.04	16.35
4	54.74	51.04	3.70	3.70	13.67
8	78.61	69.75	8.86	8.86	78.58
10	81.06	75.84	5.22	5.22	27.30
Σ	243.75		Σ	21.83	135.90

Tabla 31. Datos para obtener f_1 y f_2 del porcentaje disuelto utilizando el aparato III a 15 dpm

$$f_1 = (21.83/243.75) * 100 = 8.96$$

$$f_2 = 50 \log [100 / (\text{RAIZ}(1+(1/4)* 135.90))] = 61.41$$

f_1 y f_2 al comparar los perfiles de disolución obtenidos en el aparato II y el aparato III a 20 dpm.

Tiempo (h)	% DR	% DP	Rt - Pt	Rt - Pt	Rt - Pt ²
1	29.34	26.78	2.56	2.56	6.57
4	54.74	53.47	1.26	1.26	1.60
8	78.61	71.34	7.27	7.27	52.81
10	81.06	77.68	3.38	3.38	11.41
Σ	243.75		Σ	14.47	72.39

Tabla 32. Datos para obtener f_1 y f_2 del porcentaje disuelto utilizando el aparato III a 20 dpm

$$f_1 = (14.47/243.75) * 100 = 5.94$$

$$f_2 = 50 \log [100 / (\text{RAIZ}(1+(1/4)* 72.39))] = 67.98$$

10. Análisis de resultados.

Los resultados obtenidos del análisis de producto terminado presentados en las tablas 7, 8 y 9 para tabletas y grageas de pentoxifilina liberación prolongada, indican que cumplen con las especificaciones marcadas por la USP XXX, con lo cual se cumple el control de calidad para las tres marcas comerciales.

Para la validación del método de cuantificación de pentoxifilina liberación prolongada, se utilizó como medio de disolución agua. Los resultados obtenidos para linealidad del sistema demuestran que existe una relación entre la concentración y la absorbancia obtenida siguiendo un modelo de regresión simple en un intervalo de concentración de 3 a 24 $\mu\text{g/mL}$. Para la precisión del sistema se demostró que fue preciso bajo las condiciones establecidas de una solución 12 $\mu\text{g/mL}$ y leída en el espectrofotómetro seis veces.

La linealidad del método presenta un coeficiente de correlación del 0.99991 que demuestra que existe proporcionalidad entre la concentración adicionada y la concentración recuperada en el rango de concentraciones trabajadas, con coeficientes de variación menores al 2% establecido como criterio de aceptación para un método espectrofotométrico (19).

Los resultados para la precisión del método en termino de repetibilidad, evidenciaron una dispersión adecuada entre las determinaciones independientes realizadas al evaluar este parámetro demostrando que hay una correlación entre la concentración adicionada y la concentración recuperada, obteniendo un coeficiente de variabilidad dentro de los criterios de aceptación, como lo demuestra la tabla 13.

Del mismo modo que en la precisión intermedia donde se evaluó tanto el efecto del día como el de dos analistas, para observar el grado de concordancia entre las determinaciones independientes realizadas en un mismo laboratorio obteniéndose una variación global de 2.48 que está dentro de los límites establecidos (19), por lo tanto el método es reproducible bajo las condiciones establecidas.

La estabilidad de la muestra lista para ser analizada fue realizada a tres niveles de concentración (4.5, 12 y 21 $\mu\text{g/mL}$), y resguardados en el refrigerador fuera del alcance de la luz, usando como medio de disolución agua. Los resultados obtenidos para la concentración baja (4.5 $\mu\text{g/mL}$) presentan a partir de la hora 2 coeficientes de variación mayores al 2% que pueden indicar una inestabilidad de la muestra (tabla 15, grafica 5). Caso que no se presentó en los niveles de concentración más altos (12 $\mu\text{g/mL}$ y 21 $\mu\text{g/mL}$) donde los coeficientes de variación obtenidos no sobrepasan la mitad en ningún intervalo de tiempo. No obstante la concentración de 4.5 $\mu\text{g/mL}$ se presenta inestable después de 2 horas preparada y resguardada en refrigeración y protegida de la luz en nuestro estudio, este resultado no influyó de forma directa debido al hecho que para la parte experimental de la disolución la concentración de pentoxifilina se esperaran por arriba de los 12 $\mu\text{g/mL}$.

La influencia del proceso de filtrado, en el procesamiento de muestra tomada del medio de disolución fue evaluada al comparar las respuestas obtenidas a una concentración 12 $\mu\text{g/mL}$ de una solución estándar de pentoxifilina sin filtrar y sometida a un proceso de filtración por gravedad, los resultados no evidenciaron diferencia significativa entre ellos (tabla 18) sugiriendo por lo tanto que el proceso de filtración por gravedad puede ser omitido en el método.

La prueba de disolución con el método 1 usando el aparato II se realizó a los medicamentos Eurotofi[®], Vantoxil[®], y al Genérico Intercambiable Pentoxifilina[®]. En las tablas 19, 20 y 21 se presentan los resultados obtenidos de la evaluación de los perfiles de disolución comparados con los criterios de aceptación según la

USP XXX, muestran que en la tabla 19 la marca comercial Vantoxil® de por ciento disuelto no cumple con los criterios de aceptación marcados, debido que a las cuatro horas se obtuvo un promedio por encima del criterio de aceptación. En la tabla 20 la marca comercial GI® si cumple con los criterios establecidos por la USP XXX, al igual que la marca comercial Eurotofi® con los datos obtenidos en la tabla 21.

La diferencia en los perfiles de disolución del activo de las tres marcas comerciales representadas en la grafica 11 se puede observar que el perfil del medicamento Vantoxil®, esta por encima de los criterios de aceptación a las cuatro horas. El medicamento Eurotofi® presenta coeficientes de variabilidad más pequeños en relación con el medicamento GI®, por lo que se eligió como medicamento prueba para las siguientes etapas de experimentación al Eurotofi®.

La prueba de disolución en el aparato III, se realizó con diferentes tamaños de abertura en las mallas (A, B, C y D) siendo la malla A de abertura más grande hasta la malla D de abertura más pequeña. Todas las mallas se evaluaron a diferentes velocidades de sumergimiento por minutos (dpm: 5, 10, 15, 20, 25, 30), con el fin de obtener un tamaño de malla y una velocidad en dpm, que produjeran resultados que asemejaran el perfil de disolución obtenido en el aparato II para pentoxifilina liberación prolongada. En la tabla 23 y grafica 12 correspondientes a la malla A, se observa que el perfil de disolución a todos los dpm empleados a la cuarta hora de la prueba de disolución, no cumplen con los criterios de aceptación, establecidos en la USP XXX. Esto es evidente puesto que la malla A es de abertura más grande (1.25/840 micrones) en comparación con las otras mallas.

Para la malla B, se cumple en su totalidad con los criterios de aceptación en todos los tiempos de muestreo para 25 y 20 dpm, no así para los dpm restantes, en la tabla 24 y grafica 13 se muestran los resultados para la malla B.

En la tabla 25 y grafica 14 correspondientes a la malla C se muestran los resultados de los perfiles de disolución, donde solo a 20 dpm se cumplen con los criterios de aceptación. Esta malla demuestra tener por cientos disueltos más bajos a 20 dpm que los por cientos disueltos a 20 dpm con la malla B, siendo este el criterio manejado para señalar que la malla C es mejor opción que la malla B a 20dpm.

Los resultados de la malla D (tabla 26 y gráfica 15) demuestran que también a 20 dpm se cumplen con los criterios de aceptación, pero no se eligió esta malla para la etapa 2 debido a que el tamaño de abertura de esta malla es el más cerrado, por lo que las mallas A y D por ser los tamaños extremos quedaron descartadas para continuar con la prueba de disolución, mientras que la malla B y C por ser las mallas de abertura intermedia dan un rango de seguridad para la prueba. Además los resultados de los perfiles de disolución demuestran que la velocidad a 20 dpm en el aparato III, se asemeja con las 100 rpm del aparato II para disolución de pentoxifilina, siendo esta la velocidad seleccionada para continuar con la etapa 2, esta elección fue también basada en el análisis estadístico realizado (diseño de tres factores, presentados en el anexo III) usando el programa computacional Sigma Stat El cual indica que, existe estadísticamente diferencia significativa entre mallas por efecto de velocidad y tiempo, entre las velocidades por efecto de las mallas y el tiempo y entre el tiempo por efecto de la malla y la velocidad. No obstante es evidente la interacción significativa estadísticamente entre la malla y velocidad, así como entre la velocidad y el tiempo. Pero no existe estadísticamente interacción significativa entre la malla y el tiempo.

Para continuar con la etapa dos se eligió la malla C a una velocidad de 20 dpm por que cumplía con los criterios de aceptación además de tener un coeficiente de variabilidad menor con respecto a las demás mallas. La velocidad a 15 dpm con la malla C se repitió para confirmar el por ciento disuelto a las 10 h, ya que era muy similar al por ciento disuelto a las 8 h.

Los resultados obtenidos para los perfiles de disolución en el aparato III con malla C a 20 dpm nuevamente cumplen con los criterios de aceptación como se muestra en la tabla 28 y grafica 16 presentando coeficientes de variabilidad aceptables, salvo que a la cuarta hora de muestreo se presenta un coeficiente de variación de 3.9038 esto debido a que en la prueba de disolución la muestra (vaso) cuatro a la cuarta hora de muestreo presento una absorbancia mayor, saliendo de especificación, por lo que aumento el promedio y con ello el coeficiente de variación.

Para la velocidad a 15 dpm (tabla 29 y grafica 17) se obtuvieron coeficientes de variación muy aceptables, en comparación con la velocidad a 20 dpm, pero a las 10 h de muestreo un por ciento disuelto mayor (77.68), en tanto para 15 dpm es de (75.84), por lo que es evidente que la velocidad a 20 dpm en el aparato III asemeja el perfil de disolución para pentoxifilina al obtenido en el aparato II, a 100 rpm. Los resultados de la comparación entre el aparato II y aparato III se muestran en la tabla 30 y grafica 18, para la etapa tres.

El factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) calculados para la prueba de disolución a una velocidad de 15 dpm da como resultado un f_1 y f_2 de 8.96 y 61.41 respectivamente, mientras que para la velocidad a 20 dpm $f_1 = 5.94$ y $f_2 = 67.98$, estos resultados sugieren que ambas velocidades se encuentran dentro de los rangos de aceptación para cada factor. No obstante por presentar un valor menor f_1 y un valor mayor a f_2 la velocidad de 20 dpm usando la malla C en el aparato III puede considerarse mejor alternativa que la velocidad de 15 dpm (tabla 31 y 32).

11. Conclusiones

Con base a los resultados obtenidos en el las determinaciones para las tres marcas comerciales de pentoxifilina liberación prolongada de 400mg, demuestran que el estudio se realizó de principio a fin con medicamentos de calidad ya que cumplen con las especificaciones farmacopeicas.

Los parámetros evaluados en la validación del método analítico demuestran que el método analítico usado en este estudio es lineal, preciso y reproducible bajo las condiciones establecidas, apegándose a especificaciones de la NOM -177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

La prueba de disolución realizada en aparato III controlando los parámetros con malla C (Poly screen 1.25/177 micrones) a 20 dpm a una temperatura de 37°C demostró ser la mejor opción (por tener menor variación), que reproduce los perfiles de disolución similares a los del aparato II, para pentoxifilina liberación prolongada. El aparato III ofrece mayores ventajas para las pruebas de disolución, al presentar una menor variación entre sus determinaciones y usar un menor volumen de disolución (250mL).

Por lo que se concluye que en el aparato III a las condiciones hidrodinámicas establecidas reproduce consistentemente los perfiles de disolución para pentoxifilina liberación prolongada y puede ser equivalente a los obtenidos en el aparato II indicado en la monografía farmacopeicas correspondiente.

12. ANEXOS

12.1 ANEXO I

Descripción de los aparatos para la prueba de disolución.

Aparato 1 Canastilla Giratoria.

Los equipos comerciales de disolución por lo general constan de un baño de agua y de seis unidades de prueba, donde cada una esta constituida por.

- Un vaso cilíndrico con tapa.
- Un eje transmisor.
- Un regulador de velocidad de rotación.
- Una canastilla.

El vaso cilíndrico debe ser de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160mm a 175mm de alto y de 98 mm a 106mm de diámetro interno con capacidad para 1000 ml, la tapa debe estar ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso firmemente ajustado, debe estar parcialmente sumergido en el baño de agua, el cual debe tener un ligero movimiento constante y mantener la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$. Es conveniente que el aparato permita, la observación de la muestra. El eje transmisor mide 6.3 mm a 6.5 mm o de 9.4 mm a 10.1 mm de diámetro, debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar sin bamboleo.

Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2.0 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso. El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante de acuerdo a lo indicado para cada producto (generalmente entre 25 rpm y 150 rpm) y con una variación de ± 4.0 por ciento. La canastilla consta de dos partes: la parte superior esta unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable tipo 316 con un orificio de 2.0 mm de diámetro, se ajusta a la parte inferior por medio de 3 grapas para permitir que se coloque la muestra en el inferior de la canastilla y la sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación, generalmente es de acero inoxidable tipo 316, soldado, formando un cilindro de $36.8 \text{ mm} \pm 3 \text{ mm}$ de alto por $22.2 \text{ mm} \pm 1.0 \text{ mm}$ de diámetro extremo, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de $5.1 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$ de ancho, de malla número 40. La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla, debe mantenerse constante a $25 \text{ mm} \pm 2.0 \text{ mm}$ durante la prueba. En algunos casos es conveniente usar una canastilla con recubrimiento de oro de $2.5 \mu\text{m}$ de espesor.



Figura 8. Aparato USP I

Aparato 4 Celda de flujo continuo.

El equipo consta de un reservorio y una bomba para el medio de disolución, una celda de flujo continuo, un baño de agua para mantener el medio de disolución a $37^{\circ} \text{C} \pm 0.05^{\circ} \text{C}$. El tamaño de la celda varía según lo especificado en la monografía individual.

La bomba fuerza el medio de disolución hacia arriba a través de la celda de flujo continuo. La bomba tiene una capacidad de liberación de entre 240 ml y 960ml de medio de disolución por hora, con velocidades de flujo estándar de 4ml, 8ml y 16ml por minuto. Esta debe ser volumétrica para liberar un flujo constante, independiente de la resistencia del flujo en el dispositivo del filtro, el perfil del flujo es sinusoidal con una pulsación de 120 ± 10 pulsos por minuto.

La celda de flujo continuo transparente y de material inerte, se coloca verticalmente con un sistema de filtro (especificado en la monografía individual) que evita el escape de partículas no disueltas por la parte superior de la celda. Los diámetros estándar de la celda son 12 mm y 22.6 mm, el cono inferior generalmente se llena con perlas de vidrio pequeñas de alrededor de 1mm de diámetro, y con una perla de alrededor de 5mm colocada en el ápice para prevenir que el flujo entre al tubo, se recomienda un porta tableta para colocar formas de dosis especiales, por ejemplo, tabletas implantables. La celda se sumerge en un baño de agua y la temperatura se mantiene a $37^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$.

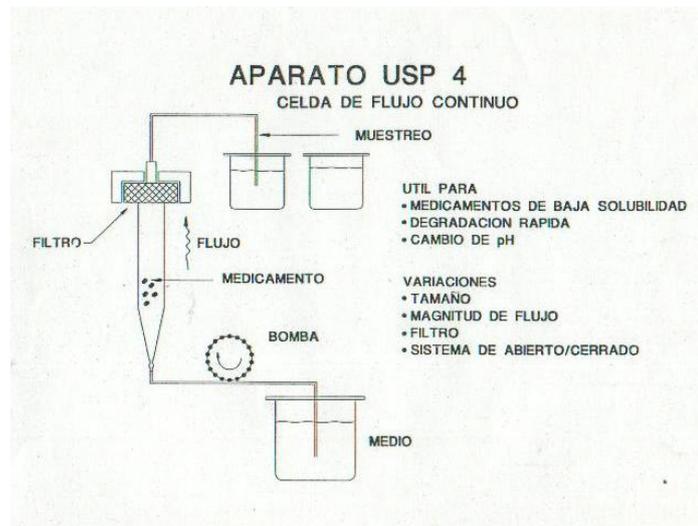


Figura 9. Aparato USP IV

Aparato 5 Paleta sobre disco.

Este ensayo tiene como objetivo determinar la velocidad de disolución de los principios activos formulados en los sistemas parches transdérmicos.

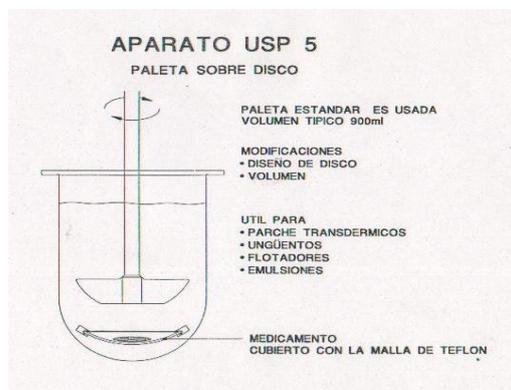


Figura 10. Aparato USP V

Método A. Paleta sobre disco.

Aparato. Utilizar la paleta (o propela) y el vaso del equipo 2 descrito en el ensayo de formas sólidas, con la incorporación de un disco formado por una red de malla de acero inoxidable de apertura $125\mu\text{m}$ destinado a sostener el parche transdérmico en el fondo del vaso y diseñado de modo que el volumen muerto en dicho fondo se reduzca al mínimo. El disco mantiene el parche transdérmico plano, con la superficie de liberación hacia arriba y paralela al borde inferior de la paleta. Durante el ensayo, el borde inferior de la paleta se mantiene a una distancia de la superficie del disco de 25 ± 2 mm. La temperatura se mantiene a $32^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$. El envase puede taparse para reducir la evaporación.

Método B. Celdilla de extracción

Aparato. Utilizar la paleta y el vaso del equipo en el ensayo de disolución de formas sólidas, con la incorporación de una célula o celdilla de extracción.

Celdilla de extracción. Esta constituida con un material químicamente inerte y se compone de un soporte, de una tapa y, si es preciso, de una membrana situada sobre el parche a examinar, para aislarlo del medio, cuando éste puede modificar o alterar sus propiedades físico-químicas.

Soporte. El soporte posee en su parte central una cavidad destinada a recibir el parche transdérmico. Esta cavidad tiene una profundidad de 2.6 mm y un diámetro adaptado a las dimensiones del parche a examinar. Pueden utilizarse los diámetros siguientes: 27mm, 38 mm, 45 mm y 52 mm; los cuales corresponden a un volumen de 1.48 ml, 2.94 ml, 4.13 ml y 5.52 ml, respectivamente.

Tapa. La tapa posee una abertura central cuyo diámetro es función de las dimensiones del parche transdérmico a examinar, lo que permite centrar exactamente el parche y limitar la superficie de difusión. Pueden utilizarse los diámetros siguientes: 20 mm, 32 mm, 40 mm y 50 mm; los cuales corresponden a una superficie de 3.14 cm², 8.03 cm², 12.56 cm² y 19.63 cm², respectivamente. La tapa se mantiene en posición mediante tuercas roscadas a pernos fijos al soporte. El cierre hermético entre la tapa y el soporte

se asegura mediante una junta de caucho sujeta al soporte. La celdilla mantiene plano el parche a examinar, con la superficie hacia arriba y paralela al borde inferior de la paleta. Durante el ensayo, el borde inferior de la paleta se mantiene a una distancia de la superficie del disco de $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$. La temperatura se mantiene a $32^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$. El envase puede taparse para reducir la evaporación.

Aparato 6. metodo del cilindro rotatorio.

Aparato. Utilizar el equipo 1 o 2 descrito en el ensayo de disolución de formas sólidas sustituyendo la canastilla o la paleta y el eje por agitador cilíndrico de acero inoxidable (cilindro). Cada parche transdérmico se coloca sobre el cilindro al inicio de la determinación. Durante el ensayo, la distancia entre el fondo del envase y el cilindro se mantiene fija en $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$. La temperatura se mantiene a $32^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$. El vaso se tapa para reducir la evaporación. Se empleara el medio de disolución indicado en la monografía individual que corresponda.

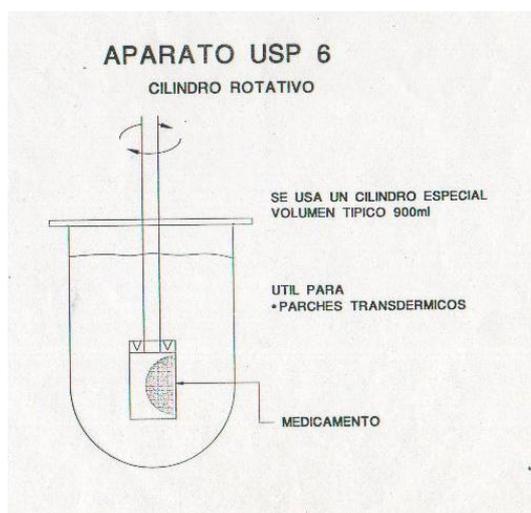


Figura 11. Aparato USP VI

Aparto 7. Metodo del porta-muestra oscilante alternante.

Nota: este equipo puede utilizarse para diferentes formas farmacéuticas.

Aparato. Este equipo consta de un juego de envases volumétricos calibrados (en volumen o en peso) hechos de vidrio u otro material inerte adecuado, un motor y un control para mover o desplazar el sistema verticalmente y si se desea, dirigirlo horizontalmente a una fila diferente de vasos, así como un juego de porta-muestras adecuado. Los envases con la solución se sumergen parcialmente en un baño de agua adecuado, de tamaño conveniente que permita mantener la temperatura T , dentro de los envases a $32^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ o la temperatura indicada en la monografía individual durante la prueba.

Ningún elemento del equipo ni el ensamblaje en el cual esté colocado debe producir movimiento de agitación o de vibración mas allá del producido verticalmente por el porta muestras. Se prefieren los equipos que permitan la observación del sistema y del porta-muestra. Se utilizar el tamaño de envase y de porta-muestra especificado en la monografía individual.

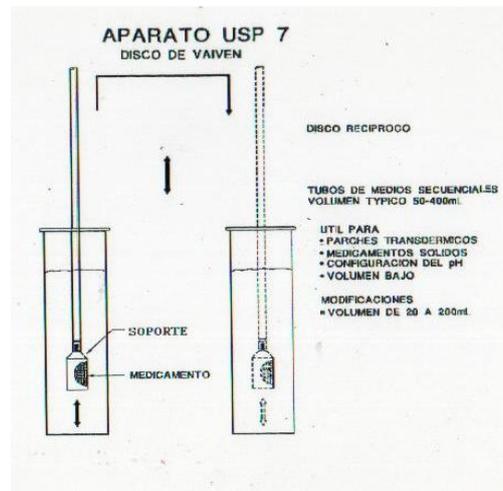


Figura 12. Aparato USP VII

12.2 ANEXO II

Parámetros de validación

Validación

Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

Especificidad: Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra

Parámetros de la validación del sistema.

Linealidad: Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado. Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por duplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error.

Precisión: Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea (repetibilidad). De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

Parámetros de validación del método.

Realizar la validación mediante el método de estándar adicionado.

Linealidad: Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado. El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos

extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%.

Exactitud: Concordancia entre un valor obtenido empleando el método y el valor de referencia El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.

Precisión: Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea (repetibilidad).

Repetibilidad. El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.

Reproducibilidad. Evaluar el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método analítico, tales como los días, los analistas o los equipos. Debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%.

Precisión Intermedia: Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia relativa obtenida entre determinaciones independientes realizadas en un mismo laboratorio, por diferentes analistas, en distintos días

Límite de Detección: Concentración mínima del analito en una muestra, que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada

Límite de Cuantificación: Concentración mínima del analito, que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables

12.3 ANEXO III

Análisis de varianza para el diseño de tres factores.

		α MALLA																							
		A						B						C						D					
		5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30
TIEMPO h	1	29.93	29.61	28.74	27.73	29.68	29.89	28.16	30.29	28.92	27.05	27.70	29.28	28.38	29.14	28.09	26.58	29.03	29.07	28.52	29.68	28.24	27.08	29.68	28.74
	2	28.42	28.88	29.28	26.79	30.04	31.52	27.66	28.92	28.09	26.51	28.52	28.38	28.16	28.81	28.92	26.22	28.96	28.38						
	4	58.49	59.18	55.79	56.47	56.58	59.39	56.29	59.93	56.47	55.53	54.71	57.30	55.07	58.49	54.89	54.06	55.64	57.73	56.22	59.43	55.07	55.57	56.87	56.00
	8	54.85	57.59	56.54	54.45	56.87	58.49	54.81	57.26	54.96	54.09	55.14	56.08	55.10	57.70	56.36	54.49	56.58	55.64						
	10	78.22	78.80	74.62	76.24	76.17	80.27	75.19	77.03	76.13	74.76	74.36	78.04	72.60	77.21	73.21	72.92	74.15	76.92	73.93	78.47	73.75	75.16	76.67	76.53
	8	73.17	76.09	75.01	73.50	75.84	79.16	73.07	75.41	73.53	73.39	74.36	76.06	73.07	75.66	75.59	73.17	75.91	75.34						
	10	78.34	85.84	74.74	83.39	82.27	86.52	75.31	83.82	76.25	81.66	80.50	83.68	72.72	83.96	73.33	79.31	79.96	83.13	74.05	85.41	73.87	81.91	82.74	82.16
	10	73.29	82.45	75.13	80.47	81.84	85.33	73.19	82.05	73.65	80.00	80.29	81.95	73.19	82.27	75.71	80.25	81.95	80.97						

Fuente	SC	gl	MC	F	p	Conclusion
α_k	55.97	3	18.66	12.44	0.00	Altamente significativo
β_l	408.31	5	81.66	54.47	0.00	Altamente significativo
γ_m	68305.02	3	22768.34	15187.41	0.00	Altamente significativo
$\alpha\beta_{kl}$	44.41	15	2.96	1.97	0.03	Significativo
$\alpha\gamma_{km}$	4.86	9	0.54	0.36	0.95	Medias Iguales
$\beta\gamma_{lm}$	371.63	15	24.78	16.53	0.00	Altamente significativo
$\alpha\beta\gamma_{klm}$	8.11	15	0.54	0.36	1.00	Medias Iguales
$e_{j(klm)}$	109.44	73	1.50			
Total	69307.74	168	22898.61			

Tabla 34. Análisis estadístico obtenido del diseño de tres factores

13. Referencias Bibliográficas

1. Banakar V. Pharmaceutical dissolution testing, Marcel Dekker Inc. USA. 1992: 1-4, 133-181, 299-301.
2. Cid C. Cinética de disolución de medicamentos. Chile: OEA, 1981: 1-26, 45-50
3. Eladi J. Farré M. Principios de farmacología clínica: bases científicas de La utilización de medicamentos. Elsevier-Masson. 1ª edición. España, 2002: 23-24.
4. Tauguin A. Báez M. and Gruszycki, M. Estudio de calidad farmacéutica de comprimidos de ibuprofeno 400 mg. Cátedra de Química Farmacéutica y Análisis de Medicamentos, Argentina: pag 1-4.
5. Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros, Servicio Navarro de Salud, 2005: 13 (1): 1-10
6. Aulton E. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Elsevier. 2ª edición. España, 2004: 290-292.
7. Garzón, Roman F. Disolución (revisión bibliográfica). Revista de la sociedad química de México. 1981: 25(3): 447-452.
8. Garzón, Roman F. Disolución (revisión bibliográfica) 2º parte. Revista de la sociedad química de México. 1982: 26(2): 73-78.
9. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª ed. México: Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud. 2004: 471-484.
10. USP 30 NF 25 USA: The United Status Pharmacopeia 302-316, 3204-3206.
11. The Merck Index. An encyclopedia of chemical, drugs and biological. Twenty fifth edition Merck & Co. Inc. U.S.A, 1996.
12. Sean C. Martindale guía completa de consulta farmacoterapéutica. 1ª. ed. España: Pharma editores: 1252
13. Cynthia B, Hitesh P.C, Beverly N, Robert A. R, Brian R. R, and Pankaj A. S, Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compounds Pharmaceutical Technology 56-65 (2004)
14. Alfredo F, Reynaldo G, Maricela L, Rafael L y Esther A, Ensayo de disolución para las tabletas de pentoxifilina 400 mg de liberación controlada, Rev Cubana Farm, Cuba:38(2) 1-9 (2004).
15. Lawrence X. Yu, Jin T. Wang and Ajaz S. Hussain Evaluation of USP Apparatus 3 for Dissolution Testing of Immediate-Release Products AAPS PharmSci 4 (1) 1-5 (2002).
16. Jinhe L, Libo Y, Sheila M. F, Tom J. H, Shunsuke W, Masataka K and Joseph A. F, In Vitro Evaluation of Dissolution Behavior for a Colon-Specific Drug Delivery System (CODES™) in Multi-pH Media Using United States Pharmacopeia Apparatus II and III AAPS PharmSciTech 3(4) 1-9 (2002).
17. Sandra K, Jennifer D, Comparison of drug release from metoprolol modified release dosage forms in single buffer versus a ph-gradient dissolution test, Dissolution Technologies 2006.

18. Janice C, Eugene E. R, and Anton A, Comparison of the Dissolution of Metaxalone Tablets (Skelaxin) using *USP* Apparatus 2 and 3, *AAPS PharmSciTech*; 5 (1) Article 6 1-3 (2004).
19. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
20. Moore, J. W. y H. H. Flanner, 1996, "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles" ["Comparación matemática de los perfiles de disolución"], *Pharmaceutical Technology*, 20 (6):64-74.
21. James E. Polli, G. Singh Rekhi, Larry L. Augsburger, and Vinod P. Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86 (6) 690-700 (1997).
22. Ines F, Kenneth R, Laura P. H, Margarita P and Ana E.A, Estudios de perfiles de disolución, calorimetría diferencial de barrido y tamaño de partícula como elementos para determinar la cantidad de materias primas *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 37 (4) 43-57 (2006).

14. GLOSARIO

dpm	Número de sumergimientos por minuto
TNF α	Factor de Necrosis Tumoral alfa
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FLM	Formas de liberación modificada
GITS	Sistema Terapéutico Gastro Intestinal
NOM	Norma Oficial Mexicana
USP	Farmacopea de los Estados Unidos