



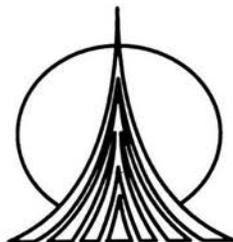
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

**"Propuesta de un Método de Disolución para
una formulación de Tabletas de Pentoxifilina de
Liberación Prolongada"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
ISELA LEDESMA GARCÍA

Directora de Tesis: Dra. Leticia Cruz Antonio
Asesor: María de Lourdes Cervantes



Unidad en la Diversidad
Zaragoza Frente al Siglo XXI

Septiembre 2004



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.

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de las Universidad Nacional Autónoma de México, quien me apoyo en la realización de este proyecto y darme las herramientas en conocimientos, materiales y equipo para llevarlo a cabo.

A Dra. Leticia Cruz, Q.F.B. Lourdes Cervantes, Q.F.B. Angeles Vidal, Q.F.B Mauro Arrieta, Q.F.B. Jorge Carlín, Q.F.B. Nancy Rodríguez

Gracias por todo su tiempo, apoyo y profesionalismo para la realización de este proyecto ya que sin su ayuda esto no hubiera sido posible.

A DIOS quien nunca me deja sola

A mis padres y hermanos

Gracias por todo su apoyo, todo lo que me han dado, por estar siempre conmigo y confiar en mí.

A Karina Rodríguez, Dayna Merary González Juan Carlos Gallegos, Juan Carlos Reyes, Luis Montesinos, Manuel Mateo, Teresa Mateo, Juana Marín, a todos mis amigos de la vida y compañeros de la facultad gracias por su amistad, apoyo y por todos los momentos felices, además a todas las personas que me han brindado su apoyo en esta nueva etapa.

A Sonia Caballero

*Gracias por tu apoyo para realizar este proyecto, por brindarme tu amistad.
A todos mil gracias.*

**“EL SECRETO DEL ÉXITO ES LA
CONSTANCIA EN LOS PRÓPOSITOS ”**

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Generalidades de Disolución	3
2.2 Teorías de Disolución.....	4
2.2.1 Teoría de Difusión de Fick	4
2.2.2 Teoría de Disolución de Noyes y Whitney	5
2.2.3 Teoría de Disolución de Brunner	5
2.2.4 Teoría de Disolución de Nerst y Brunner	6
2.2.5 Teorías de Disolución de Formas de Liberación Prolongada	7
2.2.5.1 Teoría de Disolución de Grijseels	7
2.2.5.2 Teoría de Disolución de Higuchi	8
2.3 Perfiles de Disolución	10
2.3.1 Factores que Afectan la Desintegración	11
2.4 Características del Equipo de Disolución	11
2.5 Factores que afectan la Velocidad de Disolución	11
2.6 Factores que se Relacionan con las Propiedades Físicoquímicos del Fármaco	12
2.7 Factores Relacionados con la Formulación de las Tabletas	12
2.8 Factores Relacionados a la Forma Farmacéutica	12
2.9 Factores Relacionados con la Prueba de Disolución	13
2.10 Factores Relacionados al Aparato de Prueba de Disolución	13
III. EQUIPOS DE DISOLUCIÓN UTILIZADOS PARA FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	13
3.1 Método 1 Canastilla Giratoria	14
3.2 Método 2 Propelas Giratorias	15
3.3 Método 3 Cilindro Recíprocante.....	15
3.4 Método 4 Celda de Flujo Continuo	16
3.5 Método 7 Disco Recíprocante	16
3.6 Liberación Prolongada por medio del Método de Frascos Rotatorios	17
IV. LIBERACIÓN PROLONGADA	18
4.1 Definición de Liberación Prolongada	19

4.2 Ventajas de la Liberación Prolongada	20
4.3 Desventajas de la Liberación Prolongada	21
4.4 Requerimientos para una Formulación de Liberación Prolongada	21
4.5 Efecto de la Solubilidad en la Disolución	23
4.6 Permeabilidad	24
4.7 Efecto del pH	24
V. CONSIDERACIONES <i>IN VITRO</i>	25
VI. METODOLOGIAS DE DISOLUCIÓN NO CONVENCIONAL	27
6.1 Desarrollo de la Prueba de Disolución	28
VII. VALIDACION DE MÉTODOS ANALÍTICOS	30
VIII. MODELO ESTADÍSTICO DE BLOQUES AL AZAR CON DOS FACTORES	34
IX. PENTOXIFILINA	35
9.1 Nombres químicos	35
9.2 Fórmula estructural	35
9.3 Fórmula condensada	35
9.4 Peso molecular	35
9.5 Descripción del polvo	35
9.6 Propiedades físicas	35
9.6.1 Punto de fusión	35
9.6.2 Solubilidad	36
9.6.3 pH	36
9.6.4 Espectroscopia UV-VIS	36
9.7. Farmacocinética	36
9.8 Indicaciones terapéuticas	37
9.9 Presentación comercial	37
X. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38
XI. OBJETIVO GENERAL	39
11.1 Objetivos específicos	39
XII. HIPÓTESIS	39

XIII. MATERIAL	40
13.1 Material de Vidrio	40
13.2 Equipo	40
13.3 Reactivos	40
13.4 Estándar	40
XIV. METODOLOGÍA	41
14.1 Control de Calidad de Tabletas de Pentoxifilina.....	42
14.1.1 Descripción	42
14.1.2 Peso promedio	42
14.1.3 Variación de peso	42
14.1.4 Valoración	42
14.1.5 Uniformidad de Contenido	43
14.2 Validación del Método Analítico	43
14.2.1 Linealidad del Sistema	43
14.2.2 Precisión del Sistema	44
14.2.3 Linealidad del Método	44
14.2.4 Precisión del Método y Exactitud	45
14.2.5 Precisión Intermedia	46
14.2.6 Estabilidad de la muestra	46
14.2.7 Efecto de Filtración	47
XV. DETERMINACIÓN DE LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO	47
15.1 Prueba 1 USP	47
15.2 Prueba 2 USP	49
15.3 Método de Prueba realizado a 75 y 100 rpm	52
15.4 Método de Prueba seleccionado	52
XVI. RESULTADOS	53
16.1 Control de Calidad de Tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada Kendrick®	53
16.2 Control de Calidad de Tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada Aventis®	54
16.1 Control de Calidad de Tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada Lote FES-Zaragoza	55

16.4 Validación de Método Analítico para Tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada	56
16.4.1 Linealidad del Sistema	56
16.4.2 Precisión del Sistema	58
16.4.3 Linealidad del Método	59
16.4.4 Precisión y Exactitud del Método	61
16.4.5 Precisión Intermedia	62
16.4.6 Estabilidad de la Muestra a un Nivel del 10%	63
16.4.7 Estabilidad de la Muestra a un Nivel del 40%	64
16.4.8 Estabilidad de la Muestra a un Nivel del 120%	65
16.4.9 Efecto de Filtración	66
16.4.10 Determinación de la Liberación de Tabletas de Pentoxifilina Método 1 USP	67
16.4.11 Determinación de la Liberación de Tabletas de Pentoxifilina Método 2 USP	69
16.4.12 Método de prueba a 100 rpm para Tabletas comerciales de Pentoxifilina de Kendrick®	71
16.4.13 Método de prueba a 75 rpm para Tabletas comerciales de Pentoxifilina Kendrick®	73
16.4.14 Método de prueba a 75 rpm para Tabletas comerciales de Pentoxifilina de Aventis®	75
16.4.15 Datos de Método de Prueba seleccionada para Tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada No recubiertas Lote FES-Zaragoza	77
16.4.16 Datos de Método de Prueba seleccionada para Tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada Recubiertas Lote FES-Zaragoza	79
XVII. MODELO ESTADÍSTICO DE BLOQUES AL AZAR CON DOS FACTORES	81
XVIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS	83
XIX. CONCLUSIONES	88
XX. BIBLIOGRAFÍA	89

I. INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica son introducidos al mercado nuevos medicamentos como resultado de una investigación, los cuales debe contar con ciertas características de calidad, que algunas veces están ya establecidas y otras se tendrán que fijar.

El desarrollo de los sistemas de liberación prolongada en estado sólido ésta sujeto a numerosas variables de considerable importancia. Entre ellas se encuentran la vía de administración, el tipo de sistema de suministro y la enfermedad tratada, la variabilidad biológica, la duración del tratamiento y las propiedades fisicoquímicas del fármaco, además de considerar que la absorción oral de un medicamento está en función de la naturaleza química, del tipo de formulación y de los componentes del tracto gastrointestinal.

La prueba de disolución *in vitro* es ampliamente aceptada como un estándar para evaluar la liberación de fármacos de formas de dosificación sólida oral, esta prueba se utiliza para determinar la equivalencia entre los diferentes productos existentes de un mismo fármaco. Aún cuando la velocidad de disolución proporciona una excelente medida de la uniformidad de lote a lote y de marca a marca, para las formas de dosificación sólidas orales, no puede emplearse para predecir la biodisponibilidad de una manera exacta. En tanto que para una forma sólida de liberación prolongada de dosificación oral, es obligatorio demostrar las características de liberación por métodos *in vitro* e *in vivo*.

Una de las presentaciones comerciales de la Pentoxifilina son las tabletas de liberación prolongada usadas en el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares, cuyo efecto farmacológico es el de aumentar la flexibilidad de los eritrocitos y la disminución de la concentración de fibrinógeno contrarrestando por lo tanto la enfermedad cerebrovascular, en la actualidad no se cuenta con un método oficial de prueba de disolución *in vitro* para tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada, por lo cual el presente trabajo tiene como finalidad proponer una metodología de disolución *in vitro*.

Considerando lo anterior se propuso desarrollar una metodología para evaluar la disolución para una formulación de Pentoxifilina de liberación no inmediata.

El presente trabajo tuvo como finalidad el proponer las mejores condiciones hidrodinámicas (temperatura, agitación y medio de disolución), usando el aparato número dos descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, así como el de implementar la metodología analítica mediante el uso de la espectrofotometría ultravioleta para caracterizar los perfiles de disolución.

De tal manera se implementó un método de disolución *in vitro* capaz de caracterizar la disolución de una formulación de Pentoxifilina de liberación prolongada de 6 horas desarrollada en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, y con las características hidrodinámicas establecidas el método es confiable, capaz de discernir entre cambios de formulación, lo cual lo hace un control de calidad confiable para la evaluación de la uniformidad de lote a lote.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Generalidades de Disolución

La palabra disolución es el proceso en el cual la sustancia se dispersa molecularmente, en otra, siendo un proceso inverso a la cristalización, efectuado por reacciones heterogéneas.

En la cristalización se efectúa una transferencia neta de materia y se obtiene como resultado la liberación de moléculas y su condensación en la superficie de un sólido.

En un proceso de disolución, está involucrada la liberación y disolución de un fármaco contenido en un medicamento, representado en la figura 1. Por tanto la disolución del principio activo es el resultado de un proceso global, como se indica a continuación en el siguiente esquema: ^(1,2)

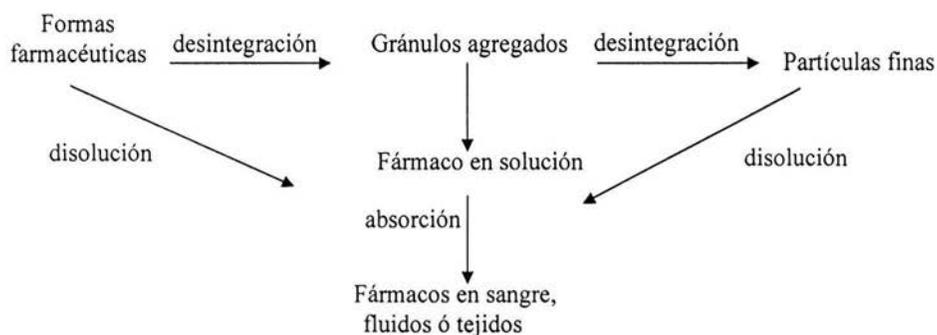


Figura 1. Disolución de formas farmacéuticas sólidas.

Las pruebas de disolución son una parte muy importante para la evaluación fisicoquímica de una forma farmacéutica con respecto al medio que va designado, por lo que su importancia radica en que pueda: ⁽¹⁾

- Ser un parámetro de control de calidad para la reproducibilidad del lote.
- Ayudar a la correlación de fármacos.
- Mejorar la formulación para modificar las propiedades fisicoquímicas intrínsecas.

- Ser una prueba importante para la intercambiabilidad de fármacos.
- Con la disolución intrínseca, conocer la reproducibilidad lote a lote para materia prima.
- Influir en la biodisponibilidad, y por lo tanto en la absorción del fármaco.
- Predecir la biodisponibilidad del fármaco en el organismo.

2.2 Teorías de Disolución

2.2.1 Teoría de Difusión de Fick

Esencialmente el proceso envuelve dos etapas: primero la solución del sólido en la interfase y el segundo la difusión dentro del volumen de fluido. En la primera solución es usualmente muy rápida y los resultados en la formación de una película saturada que podría ser estancada. En la segunda etapa, la difusión es lenta y es la etapa limitante en la velocidad de disolución. ⁽²⁴⁾

La cual se expresa como sigue: '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 está en ángulo recto con respecto al plano A está relacionada por la expresión: ⁽²⁾

$$\frac{dW}{dt} = - DA \frac{dC}{dx}$$

En donde:

El coeficiente de difusión, D , es la cantidad de soluto que atraviesa 1 cm^2 de superficie en unidad de tiempo.

Esta ley propone que el único movimiento involucrado en la difusión se debe a la agitación molecular.

2.2.2 Teoría de Disolución de Noyes y Whitney

Basándose en la segunda Ley de Fick mencionada por **Noyes y Whitney** quienes fueron los primeros en estudiar cuantitativamente el proceso de disolución. Utilizaron cilindros de ácido benzoico y de cloruro de plomo, por medio de la rotación de un cilindro de cada compuesto en agua a una velocidad constante y tomando muestras de la solución para su análisis a diferentes niveles, manteniendo el área superficial constante. ^(2, 8)

De sus estudios derivaron la siguiente ecuación:

$$\frac{dc}{dt} = K (C_s - C)$$

Donde:

dc/dt = Velocidad de disolución del fármaco.

K = Constante con dimensiones 1/ tiempo.

C_s = Solubilidad del compuesto en el equilibrio a la temperatura del experimento.

C = Concentración del compuesto al tiempo t .

De tal forma, **Noyes y Whitney** consideran el fenómeno de disolución como un caso simple de difusión, donde el sólido se encuentra rodeado por una película de solución saturada, delgada e indefinida, desde la cual se lleva a cabo el proceso de difusión hacia el resto del solvente. ^(1, 8)

2.2.3 Teoría de Disolución de Brunner

Años después **Brunner** y **Tolloczko** mostraron que la constante de proporcionalidad, k , dependía de varios factores entre los que se encuentran: área superficial del sólido, intensidad de agitación o velocidad de flujo que pasa a través del soluto, temperatura,

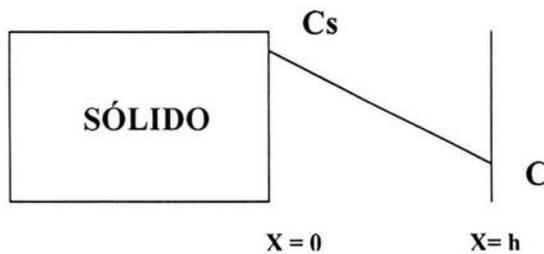
estructura de la superficie y sistema experimental. Además modificaron la ecuación 1 para incorporar el área de superficie, S, como una variable separada.

$$Dc/dt = k_1 S (C_S - C)$$

Después Nerst propuso la teoría del modelo de película. Bajo la influencia de reacciones no reactivas o químicas, una partícula sólida sumergida en un líquido es sometida a dos pasos: 1) la solución del sólido en la interfase, con la formación de una capa delgada estática o película H alrededor de la partícula y 2) la difusión desde esa capa en el límite con la masa del líquido. ⁽⁸⁾

2.2.4 Teoría de Disolución de Nerst y Brunner

Nerst y Brunner generalizaron la Ley de Noyes-Whitney incluyendo toda clase de reacciones heterogéneas y postularon que la velocidad del proceso de difusión que la acompaña, esto incluye el concepto de que el equilibrio soluto-solución es instantáneo comparado con la velocidad de difusión. En general Nerst y Brunner hacen un análisis profundo del modelo de difusión en película o capa fina, cuando se trata de un sólido policristalino en un solvente puro y tratan de obtener el valor del espesor de la capa límite.



En este modelo se supone que alrededor del soluto existe una película de líquido de espesor h, en la cual la velocidad tiene una dirección, x, perpendicular a la superficie y

prácticamente nula. A una distancia $x > h$ existe una agitación rápida y no hay un gradiente de concentración. A $x = 0$ (interfase sólido-solución) se presenta el estado de equilibrio. En estas condiciones, el movimiento del soluto y por lo tanto, la velocidad de disolución estarán determinados por el movimiento Browniano de las moléculas en la película líquida de difusión.

Según Nerst, cuando el espesor de la película (h) es de 10^{-2} a 10^{-3} cm, ésta se adhiere fuertemente a la superficie del soluto y sigue entonces la Ley de Fick, aún cuando la agitación sea enérgica. ⁽¹⁾

Si el volumen y área de superficie son constantes, entonces $dc / dt = K$ esta ecuación predice una velocidad de disolución constante bajo condiciones diluidas menor al 10% (condiciones llamadas por su término en inglés "sink") y representa una cinética de orden cero. Además es creado para aproximar condiciones *in vivo* como estudios biológicos de la absorción del fármaco el cual muestra que la absorción del fármaco en ambos lados de la capa epitelial de la pared intestinal aproxima un equilibrio en corto tiempo y los fármacos son absorbidos casi tan rápidamente como ellos se disuelven, esto es que el tracto gastrointestinal actúa como un sink natural donde el fármaco es absorbido instantáneamente al momento de ir dentro de la solución. Esto es usualmente logrado por usar una gran cantidad de medio de disolución o por reemplazar el medio de disolución constantemente con medio fresco a una velocidad específica. ⁽²⁵⁾

2.2.5 Teoría de Disolución de Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada.

2.2.5.1 Teoría de Disolución de Grijseels

Grijseels sugirió un nuevo enfoque, basado en la teoría de película estancada clásica, para entender el proceso de transporte de masa en la interfase del sistema el cual aparece en los poros grandes. Como ejemplos son las tabletas de liberación prolongada tipo matriz o

sistemas donde las partículas del fármaco están disueltas en una interface líquido-líquido como son los supositorios. ⁽²⁵⁾ Ellos sugirieron que en un sistema de disolución convectivo no existe una película estancada pero en una película límite de difusión y una hidrodinámica se desarrolla a lo largo de la superficie del sólido en disolución.

2.2.5.2 Teoría de Disolución de Higuchi

La teoría básica de liberación del fármaco de una matriz polimérica fue desarrollado por Higuchi.

T. Higuchi señala que las tabletas que no se desintegran seguirán el perfil de disolución de la forma de dosificación mediante las siguientes ecuaciones;

$$dw = DS (c_s - c) = KS (c_s - c)$$

de lo que se obtiene:

$$w = KS c_s t$$

En el caso de las formas farmacéuticas de liberación sostenida, Wagner dice que los datos de disolución *in vitro* sigue una cinética de pseudo primer orden.

Higuchi investigó que los problemas de difusión para fármacos de liberación prolongada en el cual la geometría externa de la forma de dosificación esencialmente permanece igual durante el proceso de liberación del fármaco. Este caso quizá incluya la liberación del fármaco en tabletas que no se desintegran. Higuchi dividió estos casos en dos categorías. Primero, para la difusión de la liberación del soluto controlado obedece la primera Ley de Fick, la siguiente ecuación fue desarrollada para la difusión bajo condiciones a $x=0$ en una región, $0 < x < h$:

$$Q = 2C_0DT / \pi$$

Donde Q es la cantidad de fármaco liberado en condiciones diluidas (condiciones llamadas por su término en inglés "sink") por unidad de área, D es el coeficiente de difusión del fármaco en la sustancia matriz y C_0 es la concentración inicial, T es el factor de tortuosidad de la matriz. ^(25, 26)

Segundo, para la difusión de solutos de liberación prolongada que no obedecen la Ley de Fick y donde la matriz es homogénea, la teoría dimensional (liberación planar) da la siguiente ecuación:

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

Donde A es la cantidad total de fármaco en la matriz por unidad de volumen, D es la difusividad del fármaco en la matriz homogénea y C_s es la solubilidad del fármaco en la sustancia matriz. La raíz cuadrada de la Ley de Higuchi acostumbradamente es utilizada para la interpretación de disolución de fármacos de liberación prolongada. Además esta ha sido utilizada para describir el proceso de disolución de formas de dosificación tópica como son cremas y ungüentos. ⁽²⁵⁾

Tercero para un sistema planar teniendo una matriz granular donde el mecanismo ocurre a través del movimiento de difusión utilizando aperturas intergranulares, la relación de arriba quizá sea modificada por el volumen efectivo donde la difusión ocurre y el paso difusional es efectivo. Esto puede ser visto fácilmente para este sistema en la siguiente ecuación:

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

Donde Q es la cantidad de fármaco liberado después del tiempo t por unidad de área expuesta, D la difusividad del fármaco en el fluido permeable, T es el factor de tortuosidad del sistema capilar, A es la cantidad total del fármaco presente en la matriz por unidad de volumen, C_s es la solubilidad del fármaco en el fluido permeable, y ε es la porosidad de la matriz.

Esta ecuación está basada en la existencia de una condición de estado de pseudo estabilidad durante el proceso de liberación y en el supuesto de que las partículas de fármaco son bastante pequeñas en relación a la distancia promedio de difusión y son uniformemente distribuidas en la matriz.

2.3 Perfiles de Disolución

Un perfil de disolución es un gráfico que representa el efecto de disolución contenido en una forma farmacéutica e indica la velocidad de disolución de un fármaco. ⁽³⁾

La velocidad de disolución con respecto al tiempo de un fármaco contenido en una forma farmacéutica, se representa en la siguiente figura:

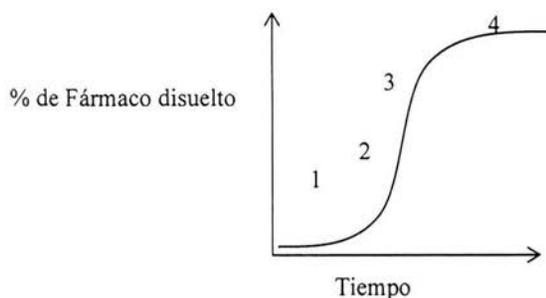


Figura 2. Representación de un perfil disolución teórico y sus fases.

Las etapas de un perfil de disolución se mencionan a continuación: ⁽⁴⁾

1. Tiempo de retardo, humectación del sólido.
2. Desintegración y disgregación del sólido.
3. Aumento del área entre el sólido y el líquido disponible.
4. Final del proceso.

2.3.1 Factores que afectan la Desintegración

Los factores que afectan el inicio de la desintegración son: ⁽⁴⁾

1. Humectación-contacto íntimo con la partícula.
2. Capacidad de penetración.
3. Número de Schmidt (viscosidad y densidad del medio).
4. Distancia de penetración.
5. Tiempo de desintegración.

2.4 Características del Equipo de Disolución

Debido a la gran variedad de técnicas y equipos reportados para un estudio de disolución aparente de fármacos en diversas formas farmacéuticas, un equipo deberá reunir las siguientes características: ^(1,2)

- a) Diseño y función que permita el trabajo con los estándares de calidad. Por ejemplo, debe cumplir con calibración y no presentar vibraciones.
- b) Deben permitir a través de una sencilla prueba de calibración obtener resultados reproducibles y veraces para los productos ensayados.
- c) Deben ser susceptibles con productos resistentes y fisicoquímicamente estables.
- d) Deben ser susceptibles de automatización para resolver adecuadamente el problema de grandes volúmenes de trabajo.
- e) Deben tener un costo accesible.

2.5 Factores que afectan la Velocidad de Disolución

Es evidente que la cinética de disolución de una sustancia está sujeta a la influencia de un gran número de factores fisicoquímicos, como son:

- Los cambios en el medio pueden deberse al sistema de disolución como a cambios en el medio de disolución o a propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Los factores que pueden afectar la velocidad de disolución de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida se clasifican y resumen en los siguientes grupos; también afecta el tiempo de desintegración de la forma sólida. ^(1,2)

2.6 Factores relacionados con las Propiedades Fisicoquímicas del Fármaco

- Polimorfismo (distintas energías de enlace cristalino).
- Estado amorfo y grado de solvatación.
- Estado químico (ácido, base débil, sal).
- Tamaño de partícula.
- Surfactantes.
- Solubilidad. ⁽¹⁾

2.7 Factores relacionados con la Formulación de las Tabletas

- Tipo y cantidad de excipientes (agentes aglutinantes, desintegrantes, lubricantes).
- Forma y tamaño de la partícula.
- Tensión superficial entre el fármaco y el medio de disolución.
- Cantidad y naturaleza de los diluentes (hidrófilos, hidrófobos).
- Tamaño y distribución de los poros.
- Fuerza y velocidad de compresión (desintegración y tamaño de poros). ⁽¹⁾

2.8 Factores relacionados a la Forma Farmacéutica

- Proceso y reproceso de manufactura.
- Empaque y edad del producto.

- Distribución, tamaño y densidad de los gránulos.
- Distribución y tamaño de los poros. ⁽¹⁾

2.9 Factores relacionados con la prueba de Disolución

- Intensidad de la agitación, velocidad y tipo de fluido, geometría del recipiente o contenedor del medio de disolución.
- Composición, volumen y degasificación del medio de disolución, pH, fuerza iónica, tensión superficial, viscosidad, temperatura.
- Gradiente de concentración final de la solución. Esta prueba debe realizarse en condiciones diluidas (condiciones llamadas por su término en inglés “sink”), en la cual la concentración final del fármaco en la solución al menos es diez veces menor que su concentración de saturación. ^(1,2)

2.10 Factores relacionados al aparato de prueba de Disolución

- Excentricidad del eje.
- Vibración.
- Velocidad de agitación.
- Tipo de aparato. ⁽¹⁾

III. EQUIPOS DE DISOLUCIÓN UTILIZADOS PARA FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

La farmacopea contiene una descripción detallada acerca de las características de los equipos, métodos a seguir y límites de aceptación para los productos farmacéuticos que se someten a esta prueba. ⁽⁵⁾

Los equipos considerados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para tabletas de liberación prolongada son:

1. Método 1 canastilla giratoria.
2. Método 2 propelas giratorias.
3. Método 3 cilindro reciprocante.
4. Método 4 celda de flujo continuo.
5. Método 7 disco reciprocante.
6. Frascos rotatorios.

3.1 Método 1 Canastilla Giratoria

Consta de un vaso cilíndrico de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 mm a 175 mm de alto y de 98 a 106 mm de diámetro interno con capacidad para 1000 mL, con una tapa que debe estar ajustada para retardar la evaporación y que permita la inserción de un termómetro, así como la toma de muestra. El vaso firmemente ajustado, debe estar sumergido en un baño de agua de tamaño adecuado que tenga un ligero movimiento constante y que mantenga la temperatura del medio de disolución a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. El eje transmisor debe girar suavemente y sin bamboleo. El regulador de velocidad de rotación debe mantener la velocidad constante y con una variación de ± 4 por ciento. La canastilla consta de dos partes: la parte superior está unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable; se ajusta a la parte inferior por medio de tres grapas para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación. La canastilla es de acero inoxidable y la malla es del número 40. ⁽⁵⁾

3.2 Método 2 Propelas Giratorias

Consta de un vaso cilíndrico de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 mm a 175 mm de alto y de 98 a 106 mm de diámetro interno con capacidad para 1000 mL, con una tapa que debe estar ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de muestra. El vaso firmemente ajustado, debe estar sumergido en un baño de agua y debe mantener la temperatura del medio de disolución a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. El regulador de velocidad de rotación debe mantener la velocidad constante y con una variación de ± 4 por ciento. La hélice agitadora es una paleta.

Procedimiento. Colocar el volumen del medio de disolución, en el vaso del aparato, calentar y permitir que la temperatura del medio se equilibre. Colocar la unidad o unidades de dosis en el aparato, sin provocar burbujas, y operar inmediatamente a la velocidad y tiempo indicados. Cuando ocurra el tiempo establecido, tomar la alícuota necesaria para la determinación, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta. Filtrar inmediatamente. Determinar la cantidad de ingrediente activo disuelto en la muestra. ⁽⁵⁾

3.3 Método 3 Cilindro Reciprocante

Consta de un juego de vasos cilíndricos reciprocantes, piezas de acero inoxidable que son hechos de material no absorbente ni reactivo y que son diseñados para adecuar la parte de arriba y los botones de los cilindros reciprocantes. Los vasos son parcialmente inmersos en un baño de agua de tamaño conveniente que permita calentarlo a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la prueba.

Colocar el volumen del medio de disolución, en el vaso del aparato, calentar y permitir que la temperatura del medio se equilibre. Colocar la unidad o unidades de dosis en cada uno de los cilindros reciprocantes del aparato, sin provocar burbujas, y operar inmediatamente a la velocidad y tiempo indicados.

En el intervalo de tiempo especificado, levante los cilindros reciprocantes y tome la alícuota necesaria en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta para su determinación. Filtrar inmediatamente y determinar la cantidad de ingrediente activo disuelto en la muestra varias veces a diferentes pH's normalmente. ⁽⁶⁾

3.4 Método 4 Celda de Flujo Continuo

En el método de flujo continuo la forma de dosificación se mantiene en una pequeña columna vertical de vidrio, a través de la cual el medio de disolución circula en forma ascendente y continua a una velocidad específica desde un depósito externo y usando una bomba peristáltica. Usualmente el fluido de disolución se colecta en fracciones a los tiempos establecidos, de tal forma que la dosificación está continuamente expuesta al disolvente fresco, y se mantiene una perfecta condición diluida (condiciones llamadas por su término en inglés "sink"). El aparato consiste 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 ± 0.5 °C. La celda de flujo continuo se monta verticalmente con un sistema filtrante que detiene el escape de partículas no disueltas por la parte superior de la celda; el cono de la parte inferior generalmente se llena con perlas pequeñas de vidrio de 1 mm de diámetro y con una perla de 5 mm en la punta para ayudar a mantener un flujo laminar, un portatableta se utiliza para sostener de manera especial la forma de dosificación. La celda se sumerge en un baño de agua y la temperatura es mantenida a 37 ± 0.5 °C. ⁽⁶⁾

3.5 Método 7 Disco Reciprocante

Consiste de contenedores calibrados hechos de vidrio u otro material inerte, un motor y lleva ensamblado el sistema verticalmente para indexar el sistema horizontalmente a una fila diferente de vasos automáticamente si se desea, además de un juego de tituladores muestra adecuados.

Los recipientes con la solución son parcialmente inmersos en un baño de agua de algún tamaño conveniente que permita mantener la temperatura, T, dentro de los contenedores a 32 ± 0.5 °C o dentro del rango permisible, durante la prueba. Ninguna parte del montaje incluyendo el medio ambiente en el cual el montaje es colocado, tiene una contribución significativa en el movimiento, agitación, o vibración. El aparato permite la observación del sistema y es preferible titular durante la prueba.

Suspenda cada muestra en el disco a un agitador recíprocante verticalmente, así como cada sistema esta continuamente inverso en un volumen exactamente medido de medio de disolución dentro de un contenedor calibrado pre-equilibrado a temperatura, T.

Recíprocar a una frecuencia de 30 ciclos por minuto con una amplitud cercana a 2 cm. Se debe remover el contenido de la solución del baño, a temperatura ambiente, y adicionar suficientemente solución (por ejemplo agua en mucho de los casos) para corregir la pérdida por evaporización. ⁽⁶⁾

3.6 Liberación Prolongada por medio del Método de Frascos Rotatorios

Este método se basa en la cuantificación del principio activo retenido o liberado por un preparado farmacéutico dado, en etapas y condiciones artificiales.

El aparato consiste en una barra horizontal rotatoria, la cual lleva pinzas adaptadas para sujetar por lo menos seis frascos cilíndricos. Cada frasco cilíndrico mide aproximadamente 15 cm de longitud por 3 cm de diámetro interno y esta provisto de tapa de rosca con cierre hermético. Las pinzas están diseñadas de tal modo que la longitud del eje de cada frasco forme un ángulo recto con el eje de la barra horizontal y estas sean ajustadas de tal forma que la distancia entre los ejes sea de 4.75 cm. La barra horizontal rotatoria, con los frascos fijados con pinzas, está montada dentro de un baño de agua y a su vez conectada por medio de una cadena a un motor eléctrico, equipado con un regulador capaz de girar a velocidades comprendidas entre 6 y 50 rpm. Este baño de agua debe ser mantenido durante la prueba, a una temperatura del fluido de extracción.

Los fluidos de extracción, suelen ser soluciones amortiguadoras, jugos gástricos e intestinales simulados. El jugo gástrico e intestinal simulado utilizado en la preparación de fluidos de extracción se omite la adición de enzimas.

Donde al menos cinco unidades del producto son colocados individualmente en los frascos del aparato, y 60 mL del fluido de extracción previamente calentado a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ son adicionados a cada frasco. Los frascos, se aseguran con las pinzas y se acciona el aparato a 40 ± 2 rpm, o a la velocidad especificada.

Al cabo de una hora, se detiene el aparato, se quitan los frascos y se decanta por separado el fluido de extracción de cada frasco, pasándolo individualmente a través de una malla de acero inoxidable No. 40, enjuagar las paredes de cada frasco con 5 mL de agua, reteniendo hasta donde sea posible el residuo de 4 frascos y conservar en un recipiente adecuado el residuo de uno para el análisis correspondiente a una hora. ⁽⁵⁾

IV. LIBERACIÓN PROLONGADA

A mediados de 1960 el término “liberación prolongada” describió en aquel entonces nuevos conceptos de diseño que incluían generalmente controlar y retardar la disolución del fármaco a partir de la forma farmacéutica. Los objetivos eran mejorar la toxicidad a través de la eliminación de picos y valles tan frecuentes en la terapia actual, incrementar la biodisponibilidad, la eficacia o la confianza de que el paciente podría cumplir con el tratamiento. ^(9,10)

Los términos de “liberación controlada” y “liberación prolongada” se emplean indistintamente con frecuencia en el lenguaje farmacéutico. Entre los términos que se han escuchado con más frecuencia encontramos:

- Liberación extendida
- Acción repetida
- Acción sostenida
- Liberación controlada
- Liberación programada

- Liberación sostenida
- Desintegración continua
- Acción prolongada
- Retard
- Depot

4.1 Definición de Liberación Prolongada

Las formas farmacéuticas de liberación prolongada están diseñadas en el caso de productos orales, para liberar con rapidez una fracción predeterminada del fármaco, para obtener la respuesta terapéutica normal y, a partir de ese momento, continuar con la liberación para mantener la acción por un período de tiempo prolongado. En los últimos años han aparecido cambios substanciales en los métodos de administrar medicamentos y/o de liberar los fármacos. Lo que es más común con un producto de liberación prolongada es generar una concentración del fármaco en tejido o sangre versus tiempo por lo cual el nivel del fármaco es mantenido constante durante toda la terapia como se muestra en la figura 2.

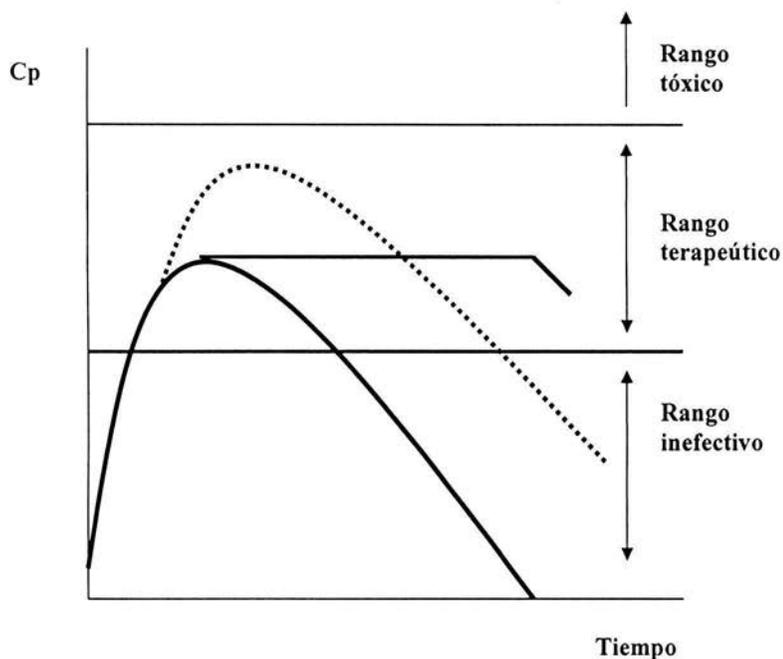


Figura 2. Nivel de fármaco de liberación prolongada en función del tiempo.

Un medicamento de acción prolongada es una forma farmacéutica que contiene mayor cantidad de fármaco que una convencional, pero que lo libera mucho más lentamente (en períodos de horas, días y aun meses, en lugar de unos cuantos segundos). En esencia, lo que se pretende es una situación en la que la duración del efecto terapéutico se determine fundamentalmente por el tiempo que tarda el fármaco en liberarse de la forma farmacéutica y no como sucede con los métodos de liberación rápida por las propiedades farmacocinéticas intrínsecas de la molécula.

4.2 Ventajas de la Liberación Prolongada

- Reducción en la frecuencia de dosis.
- Reducción en la fluctuación de los niveles de fármaco circulante.

- Mayor aceptación por el paciente.
- Evita la administración nocturna.
- Reducción de la irritación gastrointestinal y otros efectos colaterales relacionados con la dosis. ⁽⁴⁾

La forma farmacéutica de liberación prolongada ideal, es aquella que ofrezca todas estas ventajas. La justificación está directamente relacionada al número y al alcance de las ventajas comparadas con el costo. La segunda y tercera ventaja concierne a los niveles de fármaco en la circulación, que pueden predecirse por parámetros farmacocinéticos. La quinta ventaja, es lograr una mayor respuesta farmacológicamente uniforme, que es una de las mayores metas en la dosificación por liberación prolongada. ⁽⁴⁾

4.3 Desventajas de la Liberación Prolongada

- Costo elevado en ocasiones para el paciente.
- Correlación *in vivo in vitro* impredecible y en ocasiones pobre para el paciente.
- El mecanismo o proceso empleado para producir la liberación prolongada en el tracto gastrointestinal causa una reducción en la biodisponibilidad entonces las formas de liberación prolongada son menos eficientes en algunas ocasiones, entonces no se logra lo que se desea.
- Para formas de dosificación oral es una desventaja adicional que el periodo efectivo de liberación del fármaco es influenciada y limitada por el tracto gastrointestinal. ⁽⁴⁾

4.4 Requerimientos para una Formulación de Liberación Prolongada

El diseño de sistemas de liberación prolongada es normalmente difícil a causa de las propiedades físicas, químicas y biológicas del fármaco, el estado paciente-enfermedad, y las limitaciones tecnológicas en fabricación de la forma de dosificación final. Algunos de estos factores a considerar son nombrados a continuación en la tabla 1. ⁽¹⁰⁾

<i>FACTOR</i>	<i>CONSIDERACIONES</i>
<i>Propiedades fisicoquímicas del fármaco</i>	Tamaño y tipo de partícula. Solubilidad acuosa del fármaco. Coeficiente de partición Estabilidad del fármaco. Tipo de forma farmacéutica.
<i>Propiedades biológicas del fármaco</i>	Absorción Distribución Metabolismo Tiempo de acción Rango terapéutico
<i>Factores paciente/enfermedad</i>	Terapia crónica y aguda. Edad y estado fisiológico. Paciente hospitalizado o ambulatorio. Enfermedad con cambios cardiacos. Duración deseada de acción del fármaco. Localización del órgano blanco. Estado patológico. Vía de administración.

Tabla 1. Factores a considerar en el diseño de sistemas de liberación prolongada de fármacos.

Un medicamento debe ser suficientemente soluble en agua para disolverse en los fluidos gastrointestinales y ser suficientemente lipofílico para difundirse a través del tejido epitelial-lipoidal del tracto gastrointestinal dentro de la circulación. La absorción oral de un medicamento está en función de la naturaleza química, del tipo de formulación y de los componentes del tracto gastrointestinal.

Los medicamentos de liberación prolongada son fármacos que inicialmente están disponibles en el cuerpo en cantidad suficiente y no en exceso, con la cantidad necesaria para causar el efecto terapéutico deseado, donde la variabilidad del pH gástrico, pancreático y secreción intestinal, motilidad intestinal, actividad enzimática con el lumen y el epitelio del tracto gastrointestinal deben considerarse para desarrollar una formulación sólida de este tipo aunadas al hecho de considerar el tiempo de residencia de la formulación en el organismo. ⁽¹⁰⁾

La absorción de un fármaco está favorecida cuando el fármaco está en la forma no ionizada y más lipofílica. La absorción de los ácidos débiles quizá pueda ser considerada para ser óptima en el ambiente ácido del estómago, mientras que para una base débil la absorción está favorecida en el intestino delgado dado su medio alcalino. El intestino delgado es el órgano con el mejor sitio de absorción para muchos fármacos. Cualquier factor que acelere el vaciamiento del estómago incrementará la velocidad de absorción del fármaco, en tanto que algún factor dilatorio del vaciamiento gástrico disminuye la velocidad de absorción del fármaco. ⁽¹⁰⁾

4.5 Efecto de la Solubilidad en la Disolución

La disolución de fármacos, especialmente los pobremente solubles, pueden estar limitados por el volumen de jugos intestinales disponibles en el intestino y el pH. Además, las sales biliares pueden incrementar la solubilidad de sustancias lipofílicas y la presencia de comida puede tener un impacto adicional en la absorción y en la solubilización del fármaco. Para

formas de dosificación prolongada o sostenida, la motilidad intestinal puede tener un impacto en la velocidad y extensión de la disolución del fármaco. ^(9,19)

4.6 Permeabilidad

La cantidad del fármaco en el lumen del intestino puede ser reducido debido a la degradación hidrolítica, enzimática, metabólica, a lo largo del tracto intestinal causado por el cambio en el ambiente luminal o por bacterias y enzimas, degradándose con el paso al tracto gastrointestinal, la permeabilidad del fármaco puede cambiar debido a factores fisiológicos. La disolución del fármaco y la permeabilidad de la membrana dentro de la mucosa son los parámetros de respuesta en la absorción del fármaco. ⁽¹⁹⁾

Las barreras físicas para la liberación de un fármaco incluyen la solubilidad pobre en el ambiente intestinal y la falta de permeación a través de las células epiteliales. Lo segundo es usado en el desarrollo de formulaciones orales, para excluir el paso de compuestos al otro lado del tejido basado en tamaño, carga y/o lipofilicidad, una técnica usada para incrementar la absorción oral es la de proteger al fármaco del ambiente hostil del tracto gastrointestinal por incorporación dentro de matrices poliméricas y no es dado hasta que pueda ser liberado en un sitio de absorción más favorable ^(7,18).

4.7 pH

Debido al pH, la solubilidad puede incrementarse, o a un cambio de pH infavorable puede inducir la precipitación de un fármaco disuelto. *In vivo*, la complejidad esta incrementada debido a la variación de pH con el tiempo y posición en el intestino. Un incremento en la solubilización a pH bajo es debido a la concentración del surfactante, mientras el incremento doble en la solubilización es debido al pH. Además, a valores de pH alto, es relativamente pequeño el efecto del surfactante en la solubilización, mostrando que principalmente el surfactante tiene impacto en la solubilización de especies no ionizadas a valores de pH bajo. Consecuentemente, la influencia del surfactante en la solubilidad es

más importante a valores de pH bajo, y el incremento máximo en solubilidad ocurre a valores de pH alto. ^(8,18)

V. CONSIDERACIONES *IN VITRO*

No obstante la gran variedad de formulaciones orales de liberación prolongada y la gran variedad de propiedades fisicoquímicas que influyen en la liberación del fármaco a partir de estas formulaciones, el número de modelos cinéticos necesarios para describir la liberación del fármaco es relativamente pequeño.

Los patrones de liberación pueden dividirse en aquellas liberaciones de fármacos a un pseudo orden ó una velocidad de primer orden y aquellos que liberen una rápida dosis inicial, seguido por una liberación de pseudo orden cero o de primer orden.

Las formulaciones que liberen el fármaco a un pseudo primer orden o a una velocidad de orden cero son más comunes que aquellas que contiene un componente de liberación rápida. Los cuatro patrones o modelos de liberación son ilustrados en la Figura 3. ^(10,11)

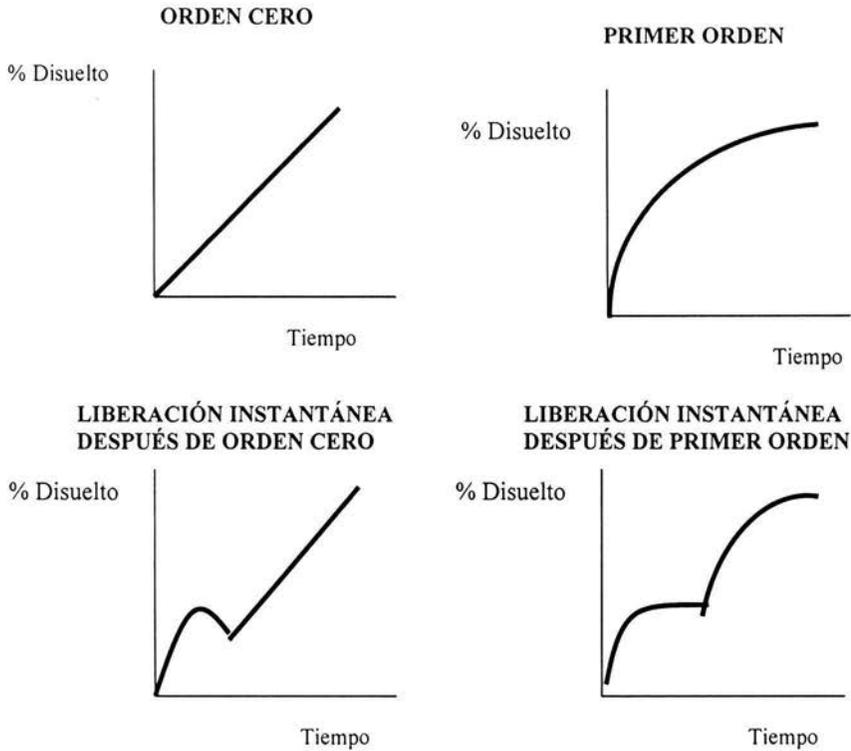


Figura 3. Modelos de liberación más común.

Para formulaciones orales convencionales, el criterio de disolución *in vitro* está basado en la rapidez de la velocidad de disolución. La situación es diferente para productos de liberación prolongada, la velocidad de disolución óptima no es necesariamente la más rápida que se puede obtener, pero sí un valor que de la esperanza de un resultado de liberación prolongada en las condiciones diseñadas del fármaco *in vivo*.

Dada la enorme variedad de formulaciones disponibles comúnmente, los diferentes patrones de liberación y el rápido desarrollo de nuevas formas de liberación, tales como las bombas osmóticas, formulaciones de adhesión, y geles hidratados, no es de sorprender que exista un compendio de lineamientos para las pruebas de disolución *in vitro* para productos de liberación prolongada.

VI. METODOLOGÍAS DE DISOLUCIÓN NO CONVENCIONAL

En los últimos años, la prueba de disolución ha sido empleada como un procedimiento de control de calidad en producción farmacéutica, en el desarrollo de un producto para asistir en la selección de un candidato a formulación, en investigación para detectar la influencia de variables de manufactura críticas como son efecto de mezclado, procedimiento de granulación, y estudios comparativos de diferentes formulaciones, recubrimientos, materias primas, en estudios de correlación *in vivo-in vitro* y también como un posiblemente sustituto *in vivo* bajo condiciones estrictamente definidas, reproducibles y sensibles. Al establecerse una correlación *in vivo-in vitro*, los resultados *in vitro* pueden ser usados fiablemente para monitorear y validar la función *in vivo* de diferentes lotes de preparaciones prescindiendo de los estudios en seres humanos. ^(24, 28)

Sin embargo, la influencia de diferentes tecnologías y variables de proceso envueltas durante la manufactura en la velocidad de disolución algunas veces complica el proceso de la toma de decisión en la selección de un método de disolución apropiado y la subsiguiente técnica de interpretación de datos. El diseño de métodos de disolución considera el establecimiento de las condiciones de prueba *in vitro* similar a un ambiente *in vivo*, éste enfoque favoreció el desarrollo instrumental para imitar el movimiento peristáltico gastrointestinal con la combinación de métodos de flujo para aseguramiento del mantenimiento de las condiciones diluidas (condiciones llamadas por sus términos en inglés “sink”) y considerando que los medios de disolución usados en la prueba deben ser muy similares a los fluidos formados en el compartimento gastrointestinal es particularmente con respecto a la composición. ⁽²⁴⁾

La prueba de disolución *in vitro* es además una clave necesaria para el desarrollo, registro y control de calidad de formas de dosificación sólida oral. El diseño de una prueba de disolución o liberación del fármaco adecuada sirve para una o más de las siguientes funciones: ⁽²⁶⁾

- Para guiar el desarrollo del proceso, formulación y optimización.
- Para monitorear la función del proceso de manufactura ambos durante el desarrollo y aprobación del producto.
- Para aumentar la aprobación regulatoria de las formas de dosificación oral.
- Haciendo frecuente la prueba una vez que las condiciones han sido establecidas.

6.1 Desarrollo de la Prueba de Disolución

Prueba de disolución preliminar. Un método de prueba de disolución preliminar es desarrollado tan pronto como sea posible para el desarrollo de formulaciones. La utilidad de una prueba de disolución será determinada por la habilidad para discriminar entre formulaciones y la correlación para la biodisponibilidad *in vivo*. En ausencia de datos de biodisponibilidad, la selección de condiciones de prueba iniciales es algo arbitrario y está basado en las propiedades fisicoquímicas del fármaco, el diseño de la formulación y la dosis sugerida. En la tabla 2 se presentan los parámetros de prueba y los rangos normales para el desarrollo de un procedimiento de disolución. ⁽²⁶⁾

<i>Parámetro</i>	<i>Rango</i>
<i>Medio de disolución</i>	Depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco: buffers acuosos de pH fisicoquímico relevante quizá contiene surfactante o sales biliares para aumentar la solubilidad del fármaco.
<i>Degasificación del medio</i>	Si es necesario.
<i>Aparato</i>	Canastilla (USP 1). Paletas (USP 2). Cilindro reciprocante (USP 3). Flujo continuo (USP 4).
<i>Velocidad de agitación</i>	Paletas 50 rpm (25-100 rpm). Canastilla 100 rpm (50-150).
<i>Tamaño del vaso (volumen de medio)</i>	1000 mL (500-900 mL).
<i>Temperatura</i>	37° C ± 0.5 °C (36.5-37.5 °C).
<i>Método de muestra: volumen</i>	Manual: 15 mL (10-20 mL). Automatizado (≤ 3 mL).
<i>Filtro</i>	Filtro de membrana desechable tamaño de poro ≤10 μm.
<i>Método de detección</i>	Espectrofotometría UV. HPLC (t_r <5 minutos).

Tabla 2. Parámetros de prueba de disolución y rangos típicos.

Consideraciones de muestreo. El comportamiento de disolución de una formulación no es completamente caracterizado durante la disolución preliminar, sin embargo tres o más puntos son comúnmente colectados sobre el curso de la disolución completa de la forma de dosificación. Los puntos del tiempo apropiado deben ser escogidos para cubrir el último rango disuelto del 50 al 100%. Para perfiles de disolución un número apropiado de intervalos de tiempo deben ser colectados para caracterizar la velocidad y los fármacos de liberación inmediata o no inmediata, sobre todo durante todo el desarrollo para formas de liberación prolongada, donde la liberación del fármaco es más lenta. ⁽²⁶⁾

VII. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

La validación de un método analítico es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada.

Las etapas de desarrollo y validación de métodos dependen del objetivo u objetivos deseados para el método analítico. Sin embargo las siguientes etapas son comunes que se contemplan para este tipo de proyectos: ^(17, 23)

- Definición de plan de desarrollo de método.
- Reunión de información de fondo.
- Desarrollo de métodos de laboratorio.
- Generación del procedimiento de prueba.
- Definición del protocolo del método de validación.
- Generación del método de prueba validado.
- Reporte de validación.

Los requisitos de validación dependen del tipo de método de prueba los cuales deben incluirse al menos en la evaluación de los siguientes parámetros: ⁽²³⁾

- Especificidad: Habilidad para medir el analito deseado en una mezcla compleja.
- Exactitud: Conformidad entre el valor medido y el valor real.
- Linealidad: Proporcionalidad del valor medido de concentración.
- Precisión: Conformidad entre una serie de mediciones.

La validación de un método de disolución se sigue de forma similar a cualquier otro método, al contemplar:

Linealidad, filtro y recobro. La linealidad del método de cuantificación, el tipo de filtro, y el recobro de fármacos, deben ser determinados en la validación preliminar del método de cuantificación considerando que el medio de disolución contenga placebo. ⁽²⁴⁾

Estabilidad. La estabilidad del fármaco en el medio de disolución a 37 °C y la estabilidad de las soluciones estándar stock y de trabajo a 25 °C debe ser determinada para asignar el tiempo de vida media para esos reactivos. ⁽²⁴⁾

Precisión y Reproducibilidad. La precisión del método analítico es el parámetro que refleja los resultados del análisis en una serie de muestras homogéneas. La reproducibilidad refleja la precisión del método analítico bajo diferentes condiciones como son aparato, día y operador. ⁽²⁴⁾

Efecto de los gases disueltos. El aire disuelto en el medio quizá forme burbujas que podrían cubrir la tableta u otra forma farmacéutica. Esto probablemente pasa si el medio es calentado a la temperatura de prueba (37 °C). Esta capa de burbujas quizá afecte la desintegración o disolución de la tableta, alterando la liberación del fármaco. Por lo tanto, el efecto de la deaeración en la velocidad de disolución debe ser evaluado. Los métodos de deaeración incluye la filtración a vacío, helio, sonicación. ⁽²⁶⁾

Automatización. La validación para sistemas automatizados es el mismo que para las muestras manuales. ⁽²⁶⁾

Evaluación del filtro. La filtración del medio de disolución es usualmente necesaria antes de la cuantificación. Esta etapa remueve partículas de fármaco no disueltas y excipientes insolubles que pueden contribuir a alteraciones en un ensayo o tapar una columna de HPLC. Típicamente, un filtro desechable con un tamaño de poro entre 0.2 y 10 μm es usado. Este debe ser compatible con el medio de disolución y significativamente no debe alterar la concentración del fármaco en solución.

La evaluación del filtro es necesaria para determinar cual filtro es aplicable para la validación del método de cuantificación y estudios de disolución. En la evaluación del filtro, las soluciones del fármaco a concentraciones altas y bajas (por ejemplo 10 % y 110% de lo etiquetado) son preparadas en medio de disolución. Esas soluciones son filtradas y dos a cuatro porciones de 5 mL del filtrado son colectados para el análisis. Para determinar el volumen de filtrado que debe ser descartado antes del análisis, la concentración del fármaco es determinada en la solución no filtrada en cada alícuota filtrada de 5 mL. Los resultados de las porciones filtradas deben aproximarse a la concentración original de la solución no filtrada para que un filtro sea considerado aceptable. Los puntos a considerar en la validación de métodos analíticos para métodos de disolución están resumidos en la tabla 3. ⁽²⁶⁾

<i>PARÁMETRO</i>	<i>COMENTARIO</i>
<i>Especificidad</i>	La detección del método de ser libre de interferencia de excipientes; especificidad para procesos impuros y productos de degradación no son requeridos.
<i>Exactitud (linealidad, filtro y recobro)</i>	El método de detección debe ser lineal sobre el rango de concentración esperada (por ejemplo 10-110% de lo etiquetado). El recobro del fármaco no debe ser significativamente afectado por filtración o la presencia de placebo.
<i>Precisión</i>	Se refiere a la repetibilidad de la prueba de disolución sobre el día, analista, aparato y laboratorio.
<i>Toma de muestra</i>	El recobro debe ser analizado para asegurar que el fármaco no absorba. Además los perfiles de disolución obtenidos por muestras automáticas y manuales deben ser comparados para asegurar que ahí no haya predisposición debida al sistema de muestreo automatizado.
<i>Efecto de los gases disueltos</i>	Los perfiles de disolución son comparados usando medio con aire y sin aire.
<i>Estabilidad</i>	La temperatura del cuarto de estabilidad de las soluciones estándar stock y de trabajo deben ser determinadas.

Tabla 3. Puntos a considerar en la validación de una prueba de disolución.

VIII. MODELO ESTADÍSTICO DE BLOQUES AL AZAR CON DOS FACTORES

Este modelo es un diseño completamente aleatorio en el que los datos de la muestra son clasificados en función de dos variables aleatorias independientes. Cada variable posee varias categorías o niveles para su estudio. En este modelo las variables deben ser independientes. En este tipo de diseño debe haber más de una observación para cada combinación de niveles de las dos variables para garantizar la independencia.

Hay a niveles del factor A y b niveles del factor B , es decir, cada réplica del experimento contiene todas las ab combinaciones de los tratamientos, en general, hay n réplicas.

El caso general es X_{ijk} la respuesta observada cuando el factor A tiene el nivel i -ésimo ($i=1,2,\dots, a$) y el factor B tiene el nivel j -ésimo ($j = 1,2,\dots, b$) en la réplica k -ésima ($k=1,2,\dots,n$).

El modelo de los efectos en el diseño de bloques al azar con dos factores es:

$$X_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \alpha\beta_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

Donde μ es el efecto promedio global, α_i es el efecto del nivel i -ésimo del factor A de los renglones, β_j es el efecto del nivel del factor B de las columnas, $\alpha\beta_{ij}$ es el efecto de la interacción entre α_i , β_j y ε_{ijk} es un componente del error aleatorio.⁽²²⁾

IX. PENTOXIFILINA

9.1 Nombres Químicos:

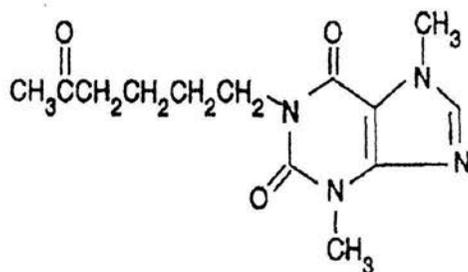
3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-3,7-dimetilxantina.

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

3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-1H, 3H-purina-2,6-diona.

1-(5-oxohexil) teobromina.

9.2 Fórmula Estructural:



9.3 Fórmula Condensada: C₁₃H₁₈N₄O₃

9.4 Peso Molecular: 278.31 g/mol

9.5 Descripción del polvo

Pentoxifilina es un polvo blanco, o ligeramente blanco, cristalino o microcristalino, el cual tiene sabor amargo y olor característico ligero.

9.6 Propiedades Físicas

9.6.1 Punto de Fusión: 102-107 °C

9.6.2 Solubilidad

Muy soluble en ácido acético, agua. Libremente soluble en cloroformo, metanol y acetona, ligeramente soluble en éter, y prácticamente insoluble en hexano. En benceno, la solubilidad es de 0.11 g/mL.

La solubilidad de la Pentoxifilina en agua es de 77 mg/mL a 25 °C, y 191 mg/mL a 37 °C.

9.6.3 pH

En una solución acuosa al 1% es 5.0-5.7.

9.6.4 Espectroscopia UV-VIS

El espectro de absorción ultravioleta máximo de la Pentoxifilina fue encontrado a 272 nm en solución metanólica y 273 nm en solución acuosa.

9.7 Farmacocinética

Los principales mecanismos de respuesta debido a su administración oral prolongada son el aumento de flexibilidad de los eritrocitos y la reducción de la viscosidad sanguínea en la disminución de la concentración de fibrinógeno. La Pentoxifilina se absorbe en el tracto gastrointestinal casi en su totalidad. Permanece de 10 a 12 horas en el organismo. La vida media comprende aproximadamente de 1 hora. Se metaboliza totalmente y en forma de metabolitos polares solubles en agua sin conjugación a más del 90% y se elimina por el riñón. Mejora las propiedades de flujo sanguíneo al influir en la deformación de los hematíes alterados, inhibe la agregación plaquetaria y reduce la viscosidad sanguínea aumentada. La característica importante es la liberación continua del principio activo, que permite su absorción constante y mantiene niveles sanguíneos en periodos prolongados.

Se emplea para el tratamiento de pacientes con claudicación intermitente debido a arteriopatía oclusiva crónica. Hay una evidencia más directa del aumento del flujo sanguíneo en los miembros isquémicos de esos pacientes, así como de una disminución de las parestesias, calambres y dolor de reposo. Este medicamento también puede ser valioso

en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular y se encuentra su uso en otros trastornos vasculares.

9.8 Indicaciones Terapéuticas

Es indicado para el tratamiento en pacientes con claudicación intermitente sobre la base arterial oclusiva crónica enfermedad del brazo o pierna. Mejora la función y síntomas pero este no intenta reemplazar la terapia definitivamente, como son la eliminación de obstrucciones arteriales cuando se trata de una enfermedad periferia vascular.

9.9 Presentación Comercial

- Tabletas de Liberación prolongada 400 mg.
- Ampolletas de 300 mg. Solución inyectable, caja con cuatro ampolletas de 300 mg en 15 mL. ^(14, 15, 16)

X. Planteamiento del Problema

La velocidad de absorción de una forma farmacéutica sólida convencional o de formulaciones que liberen el fármaco de manera sostenida depende de la velocidad de disolución en el tracto gastrointestinal y del pH. La prueba de disolución *in vitro* se utiliza para evaluar la liberación del fármaco, la cual simula las condiciones *in vivo* en la liberación de un fármaco. En los preparados farmacéuticos de liberación prolongada es necesario demostrar el control *in vitro* de liberación del principio activo que contiene, no obstante existen formulaciones de liberación prolongada las cuales sus estudios de liberación del activo no son reportados oficialmente.

La prueba de disolución *in vitro* es ampliamente aceptada como un estándar para evaluar la liberación de fármacos de formas de dosificación sólida oral durante la etapa del desarrollo de la formulación o como producto terminado, siendo utilizada también para determinar la equivalencia entre diferentes productos existentes de un mismo fármaco. Aún cuando la velocidad de disolución proporciona una excelente medida de la uniformidad de lote a lote y de marca a marca, para las formas de dosificación sólidas orales, no se emplea de forma generalizada para predecir la biodisponibilidad primero se debe comprobar que funciona y una vez funcione ya es positiva en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata y aún menos para el caso de formulaciones de liberación no convencional.

Por otra parte en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, se ha desarrollado una formulación oral de Pentoxifilina con características de liberación prolongada, propiedad que no ha sido evaluada debido a que no existe un método oficial de disolución que pueda emplearse como una herramienta para determinar la reproducibilidad de formulación, proceso y las características de liberación de dicho fármaco, razón por la cual se propone desarrollar una metodología de disolución que cumpla con la expectativa de control de calidad y de evaluación mínima del perfil de liberación del fármaco para ser aplicado en la formulación desarrollada y contribuir al completo estudio del desarrollo de la formulación mencionada.

XI. OBJETIVO GENERAL

- Proponer un método de disolución para tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada.

11.1 Objetivos Específicos

- Conocer el comportamiento de la solubilidad de la Pentoxifilina en el aparato de disolución de paletas bajo condiciones de agitación, tiempo, y temperatura controlados.
- Proponer y establecer las condiciones hidrodinámicas óptimas para realizar la prueba de disolución a tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada en el aparato de disolución No.2.
- Desarrollar el método analítico para cuantificar Pentoxifilina en la prueba de disolución como Control de Calidad en producción.

XII. HIPÓTESIS

Al definir las condiciones hidrodinámicas óptimas en una prueba de disolución se podrá proponer un método de disolución adecuado para evaluar el perfil de liberación para tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada desarrolladas en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

XIII. MATERIAL

13.1 Material de Vidrio

- ✓ Matraces aforados Pyrex de 25 y 100 mL.
- ✓ Pipetas volumétricas de 1, 5 y 10 mL.
- ✓ Vasos de precipitados Kimax de 100 y 250 mL.
- ✓ Celdas para espectrofotómetro.
- ✓ Aditamentos para el disolutor de paletas Elecsa.
- ✓ Aditamentos para el disolutor de paletas Vankel VK 700.

13.2 Equipo

- ✓ Balanza Analítica OHAUS AS 120.
- ✓ Espectrofotómetro Perkin Elmer UV/Visible Lambda 2.
- ✓ Disolutor Elecsa.
- ✓ Disolutor Vankel VK 700.
- ✓ Friabilizador Elecsa.

13.3 Reactivos

- ✓ Agua destilada.
- ✓ Cloruro de sodio J.T. Baker Lote: 3624-01.
- ✓ Hidróxido de sodio Productos Químicos Monterrey Lote: 36902.
- ✓ Fosfato monobásico de potasio J.T. Baker Lote: 3224-01.
- ✓ Ácido clorhídrico J.T. Baker Lote: 3624-01
- ✓ Tabletas de Pentoxifilina Kendrick® 400 mg Lote: 020708.
- ✓ Tabletas de Pentoxifilina Aventis® 400 mg Lote: BCW2233.

13.4 Estándar

- ✓ Pentoxifilina, estándar pureza del 100.85%

XIV. METODOLOGÍA

Control de Calidad de Tabletas de Pentoxifilina

Método Analítico

*Linealidad del Sistema.
Precisión del Sistema.
Linealidad del Método.
Precisión del Método al
100%.
Precisión*

*Liberación del
Principio Activo*

*(Reproducibilidad).
Estabilidad de la Muestra.
Efecto de Filtración.*

*Proponer las
condiciones
hidrodinámicas para
realizar la prueba de
disolución, medio de
disolución, pH,
velocidad de agitación.*

*Evaluación de la
Liberación del
Principio Activo.*

14.1 Control de Calidad de Tabletas de Pentoxifilina

Se realizaron pruebas de Control de Calidad como producto terminado a las tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada (descripción, peso promedio, variación de peso y valoración), a lotes comerciales Kendrick®, Aventis® y a un lote de tabletas fabricado en la FES Zaragoza.

14.1.1 Descripción

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

14.1.2 Peso promedio

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

14.1.3 Variación de peso

Se pesaron con precisión y de manera individual 10 tabletas y se calculó su peso promedio.

14.1.4 Valoración

Un peso equivalente a 20 mg de Pentoxifilina de la tableta fue colocada en un vaso de precipitados de 100 mL, se adicionó 10 mL de agua destilada y se agitó mecánicamente durante 30 minutos. Al término de este tiempo, se adicionó a un matraz volumétrico de 50 mL, se llevó al aforo con agua destilada y una alícuota de un 1 mL de la solución anterior se adicionó a un matraz volumétrico de 25 mL, se llevó al aforo con agua destilada y al término se leyó la absorbancia de la solución a 273 nm, concomitantemente un estándar fue preparado.

La cantidad de Pentoxifilina se calculó utilizando la siguiente fórmula:

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

C muestra = Concentración de la muestra.

C estándar = Concentración del estándar.

FD = factor de dilución

Am = Absorbancia de la muestra.

Aref = Absorbancia de referencia.

14.1.5 Uniformidad de contenido

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

14.2 Validación del Método Analítico

Se evaluaron los parámetros de linealidad, precisión tanto del sistema como del método, así como la reproducibilidad del método dentro de un rango de L 10 al 120% de concentración de Pentoxifilina disuelta en medio de disolución agua.

14.2.1 Linealidad del Sistema

1. Se pesaron 53.5 mg de Pentoxifilina y se disolvió en 20 mL de agua, se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL, se llevó al aforo con agua y se mezcló.
2. Se tomó una alícuota de 2 mL de la solución anterior y se pasó a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar al aforo con agua.
3. De la solución stock, se tomaron alícuotas de 17, 8.5, 4 y 2 mL, se pasaron a diferentes matraces volumétricos de 25 mL y se llevaron al aforo con agua para tener las concentraciones de 14.55, 7.25, 3.42 y 1.71 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente.
4. Se realizó la determinación por duplicado a 273 nm, tomando como blanco agua.

Alicuota mL	Aforo mL	Concentración $\mu\text{g/mL}$	Equivalente en por ciento (%)
2.0	50	21.40	120
17.0	25	14.55	80
8.5	25	7.25	40
4.0	25	3.42	20
2.0	25	1.71	10

Tabla 4. Niveles de concentración que se utilizaron para linealidad del sistema.

14.2.2 Precisión del Sistema

Se preparó una solución al 40% (equivalente a 7.25 $\mu\text{g/mL}$ de Pentoxifilina) de manera similar que en la linealidad del sistema, la dilución final se leyó seis veces a 273 nm.

14.2.3 Linealidad del Método

1. Se pesaron 90 mg de placebo y se adicionó 22.2 mg de Pentoxifilina, materia prima. (10%)
2. Se pesaron 90 mg de placebo y se adicionó 44 mg de Pentoxifilina, materia prima. (20%)
3. Se pesaron 90 mg de placebo y se adicionó 89 mg de Pentoxifilina, materia prima. (40%)
4. Se pesaron 90 mg de placebo y se adicionó 177.5 mg de Pentoxifilina, materia prima. (80%)
5. Se pesaron 90 mg de placebo y se adicionó 266.5 mg de Pentoxifilina, materia prima. (120%)

6. Se colocó cada uno de los placebos cargados en un matraz volumétrico de 500 mL, y se disolvió con 50 mL de agua y se llevó al aforo con agua.
7. De cada una de las soluciones anteriores se tomaron alícuotas de 1 mL y se colocó cada alícuota en matraces volumétricos de 25 mL.
8. Se preparó un estándar al 40% de manera similar de la muestra.
9. Se leyeron todas las muestras y el estándar a 273 nm, usando como blanco agua.

14.2.4 Precisión del Método y Exactitud

1. Se pesaron 90 mg de placebo y se adicionó 22.2 mg de Pentoxifilina, materia prima. (10%)
2. Se pesaron 90 mg de placebo y se adicionó 44 mg de Pentoxifilina, materia prima. (20%)
3. Se pesaron 90 mg de placebo y se adicionó 89 mg de Pentoxifilina, materia prima. (40%)
4. Se pesaron 90 mg de placebo y se adicionó 177.5 mg de Pentoxifilina, materia prima. (80%)
5. Se pesaron 90 mg de placebo y se adicionó 266.5 mg de Pentoxifilina, materia prima. (120%)
6. Se colocó cada uno de los placebos cargados en un matraz volumétrico de 500 mL, y se disolvió con 50 mL de agua y se llevó al aforo con agua.
7. De cada una de las soluciones anteriores se tomaron alícuotas de 1 mL y se colocó cada alícuota en matraces volumétricos de 25 mL.
8. Se repitieron 4 veces cada uno de los porcentajes en las mismas condiciones de operación.
9. Se preparó un estándar que contenía 90 mg de placebo y 80 mg de Pentoxifilina estándar, que corresponde al 40% preparada de manera similar a la muestra.
10. Se leyeron todas las muestras y el estándar a 273 nm, usando como blanco agua.

14.2.5 Precisión Intermedia

1. Se pesaron 90 mg de placebo y se adicionó 89 mg de Pentoxifilina, materia prima. (40%)
2. Se colocó el placebo cargado en un matraz volumétrico de 500 mL, y se disolvió con 50 mL de agua y se llevó al aforo con agua.
3. De la solución anterior se tomó una alícuota de 1 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 25 mL.
4. Se preparó una solución a concentración del 40% por triplicado en dos días diferentes, por dos analistas, bajo las mismas condiciones de operación, la cual se repitió por triplicado.
5. Se preparó un estándar a la misma concentración del 40% preparada de la misma manera.
6. Se leyeron todas las muestras y el estándar a 273 nm, usando como blanco agua, se realizó por triplicado

14.2.6 Estabilidad de la Muestra

Se prepararon soluciones al 10, 40 y 120% correspondientes al nivel bajo, medio y alto preparadas a las mismas condiciones de operación. Cada una de las soluciones se fraccionó en tres tubos.

Tubo No. 1: Se leyó directamente en el espectrofotómetro.

Tubo No. 2: Se resguardo en el refrigerador y se leyó en el espectrofotómetro a las 24 horas.

Tubo No. 3: Se resguardo en el refrigerador y se leyó en el espectrofotómetro a las 48 horas.

Este proceso se realizó por triplicado, además se preparó una solución estándar correspondiente al 40%. Todas las muestras se leyeron a 273 nm.

14.2.7 Efecto de Filtración

1. Se pesaron 90 mg de placebo y se adicionaron 22.2 mg de Pentoxifilina, materia prima correspondiente al 10% y se adicionó a un matraz volumétrico de 500 mL, se disolvió con 50 mL de agua y se llevó al aforo con agua. Se tomó una alícuota de 10 mL, se filtró y 5 mL del filtrado se llevó a volumen en un matraz volumétrico de 25 mL con agua. Este proceso se repitió seis veces, para soluciones al 40 y 120% preparadas a las mismas condiciones de operación.
2. Se realizó el procedimiento anterior pero la alícuota no se filtró para soluciones al 10, 40 y 120% preparadas de manera similar. Todas las muestras se leyeron a 273 nm, usando como blanco agua.

XV. DETERMINACIÓN DE LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Con la finalidad de contar con una referencia que indicara si las condiciones hidrodinámicas propuestas eran capaces de establecer la liberación del activo, se determinó que la metodología de disolución propuesta primeramente se aplicara a lotes comerciales del activo de dos marcas comerciales diferentes y así definir las condiciones óptimas para evaluar al lote fabricado en la FES Zaragoza.

La USP XXIV marca dos pruebas para conocer a que tipo de prueba se refiere la liberación de Pentoxifilina. Primero se evaluaron lotes comerciales de acuerdo a la prueba 1 marcado en la USP para conocer la liberación del principio activo.

15.1 Prueba 1 USP

Medio: pH = 1,2 fluido gástrico simulado para la primera hora; buffer de fosfatos pH = 6.0 para 2^a, 4^a, 6^a y 8^a hora.

Velocidad del aparato: 50 rpm

Procedimiento: Determinar la cantidad de fármaco disuelto a una longitud de máxima absorbancia de 273 nm. ⁽⁶⁾

Tiempo y Tolerancias

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta	pH del medio de disolución
1	Entre 3 y 15%	1.2
2	Entre 20 y 40 %	6
4	Entre 50 y 75%	6
6	Entre 60 y 100 %	6
8	No menos del 80%	6

Tabla 5. Tiempos y tolerancias de la cantidad disuelta de Teofilina.

Medios de Disolución

Preparación de Jugo gástrico simulado pH 1.2

1. Se pesó 20 g de cloruro de sodio.
2. Se colocó en un matraz volumétrico de 1000 mL, se adicionó 100 mL de agua destilada y se agitó manualmente.
3. Se midió 7 mL de ácido clorhídrico y se adicionó al matraz volumétrico anterior.
4. Se llevó al aforo con agua destilada.
5. Se ajustó el pH con una solución de 0.2 M de hidróxido de sodio.

Preparación de Solución Amortiguadora de Fosfatos pH= 6.

1. Se pesó 6.8 g de fosfato monobásico de potasio.
2. Se colocaron en un matraz volumétrico de 1000 mL, se adicionaron 100 mL de agua destilada y se agitó manualmente.
3. Una vez disuelto, se llevó al aforo con agua destilada.
4. Se ajustó el pH con una solución de ácido clorhídrico 0.2 M de hidróxido de sodio.

Metodología general

1. Se colocó las paletas ajustando la distancia del fondo del vaso a 2.5 cm.
2. Se adicionó a cada uno de los vasos 900 mL de medio de disolución, fluido gástrico simulado para la primera hora.
3. La temperatura del baño se mantuvo a $37^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$ y se cubrieron los vasos.
4. La velocidad de agitación fue 50 rpm.
5. La temperatura del medio de disolución y del baño de agua fue siempre constante.
6. Después de terminar la primera hora el medio de disolución se cambió a medio de disolución buffer de fosfatos pH 6.0.
7. Se tomaron 5 mL de muestra a 1, 2, 4, 6 horas.
8. Se reemplazó el volumen con medio de disolución a la misma temperatura.
9. Se realizó el análisis correspondiente.

15.2 Prueba 2 USP

Está prueba establece las siguientes condiciones:

Medio: pH = 1.2 fluido gástrico simulado para la primera hora; Solución Amortiguadora de fosfatos pH = 4 para 2^a, 4^a, y 8^a hora.

Velocidad del aparato: 75 rpm

Procedimiento: Determinar la cantidad de fármaco disuelto a una longitud de máxima absorbancia de 273 nm.

Tiempo y Tolerancias

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta	pH del medio de disolución
1	Entre 10 y 30%	1.2
2	Entre 30 y 55 %	4
4	Entre 55 y 80%	4
8	No menos de 80%	4

Tabla 6. Tiempos y tolerancias de la cantidad disuelta de Teofilina de acuerdo a la prueba 2.

Medios de Disolución

Preparación de Jugo gástrico simulado pH 1.2

1. Se pesó 20 g de cloruro de sodio.
2. Se colocaron en un matraz volumétrico de 1000 mL, adicionar 100 mL de agua destilada y agitar manualmente.
3. Se midió 7 mL de ácido clorhídrico y adicionar al matraz volumétrico anterior.
4. Se llevó al aforo con agua destilada.
5. Se ajustó el pH con una solución 0.2 M de hidróxido de sodio.

Solución Amortiguadora de Fosfatos pH = 4.

1. Se pesó 6.8 g de fosfato monobásico de potasio.
2. Se colocó en un matraz volumétrico de 1000 mL, se adicionó 100 mL de agua destilada y se agitó manualmente.
3. Una vez disuelto, se llevó al aforo con agua destilada.
4. Se ajustó el pH con una solución 0.2 M de hidróxido de sodio.

Metodología general

1. Se colocaron las paletas ajustando la distancia al fondo del vaso a 25 mm.
2. Se adicionó a cada uno de los vasos 900 mL de medio de disolución, fluido gástrico simulado para la primera hora.
3. La temperatura del baño se mantuvo a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y se cubrieron los vasos.
4. La velocidad de agitación fue 75 rpm.
5. La temperatura del medio de disolución y del baño de agua fue siempre constante.
6. Después de terminar la primera hora el medio de disolución se cambió a medio de disolución buffer de fosfatos pH 4.0.
7. Se tomaron 5 mL de muestra a 1, 2, 4, 6 horas.
8. Se reemplazó el volumen con medio de disolución a la misma temperatura.
9. Se realizó el análisis correspondiente.

Una vez conocida la liberación de Pentoxifilina mediante las dos pruebas anteriores propuestas por la USP y al no obtener resultados satisfactorios se optó por cambiar el medio de disolución, así como la velocidad de agitación para conocer el comportamiento de Pentoxifilina. El método se realizó a 100 y 75 rpm, este método se realizó primero a lotes comerciales.

15.3 Método realizado a 75 y 100 rpm

1. Se colocaron las paletas ajustando la distancia al fondo del vaso a 25 mm.
2. Se adicionaron a cada uno de los vasos 900 mL de medio de disolución en este caso agua.
3. La temperatura del baño se mantuvo a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y debe cubrir los vasos.
4. La velocidad de agitación fue 100 rpm y 75 rpm.
5. La temperatura del medio de disolución y del baño de agua se mantuvo constante.
6. Se tomaron 5 mL de muestra a 1, 4, 6 horas.
7. Se reemplazó el volumen con medio de disolución a la misma temperatura.
8. Se realizó el análisis correspondiente.

15.4 Método de Prueba Seleccionado

Una vez conocida la liberación de Pentoxifilina el siguiente método fue el seleccionado:

Tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada

Velocidad del aparato: 75 rpm

Medio de disolución: Agua

Aparato II de Paletas

Metodología general

1. Se colocaron las paletas ajustando la distancia al fondo del vaso a 25 mm.
2. Adicionar a cada uno de los vasos 900 mL de medio de disolución agua.
3. La temperatura del baño debe mantenerse a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y debe cubrir los vasos.
4. La velocidad de agitación debe ser 75 rpm.
5. La temperatura del medio de disolución y del baño de agua debe ser siempre constante.
6. Tomar 5 mL de muestra a 1, 2, 3, 4, 5, 6 horas.
7. Reemplazar el volumen con medio de disolución a la misma temperatura.
8. Realizar el análisis correspondiente.

XVI. RESULTADOS

16.1 Control de Calidad de Tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada Kendrick®

Las tablas 6, 7 y 8 presentan los Controles de Calidad fisicoquímicos realizados a las Tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada Kendrick, Aventis y Lote FES Zaragoza.

DETERMINACIONES	RESULTADOS ENCONTRADOS	ESPECIFICACIONES
Descripción	Tabletas de forma alargada de color rosa, libre de fracturas e imperfecciones.	Tabletas de forma alargada de color rosa, lisas.
Peso promedio	603.40 mg/ tableta	-----
Friabilidad	0.1644%	-----
Identificación del principio activo	Positivo	Positivo
Valoración	102.79	95-105% por tableta
Uniformidad de contenido	102.77%±1.5%	-----

Tabla 7. Control de calidad de tabletas de Pentoxifilina (Kendrick®).

16.2 Control de Calidad de Tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada Aventis®

DETERMINACIONES	RESULTADOS ENCONTRADOS	ESPECIFICACIONES
Descripción	Tabletas de forma alargada de color blanco, lisas libre de imperfecciones.	Tabletas de forma alargada de color blanco, lisas.
Peso promedio	580.40 mg/ tabletas	-----
Identificación del principio Activo	Positivo	Positivo
Valoración	104.27%	95-105% por tableta
Uniformidad de Contenido	103.27%±1.1%	-----

Tabla 8. Control de calidad de tabletas de Pentoxifilina (Aventis®).

16.3 Control de Calidad de Tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada Lote FES Zaragoza

DETERMINACIONES	RESULTADOS ENCONTRADOS	ESPECIFICACIONES
Descripción	Tabletas de forma alargada de color blanco, con imperfecciones	Tabletas de forma alargada de color blanco, lisas.
Peso promedio	612.78 mg/ tableta	-----
Friabilidad	0.1498%	-----
Identificación del principio Activo	Positivo	Positivo
Valoración	103.01%	95-105% por tableta
Uniformidad de Contenido	102.38%±0.9%	-----

Tabla 9. Control de calidad de tabletas de Pentoxifilina (Lote FES Zaragoza).

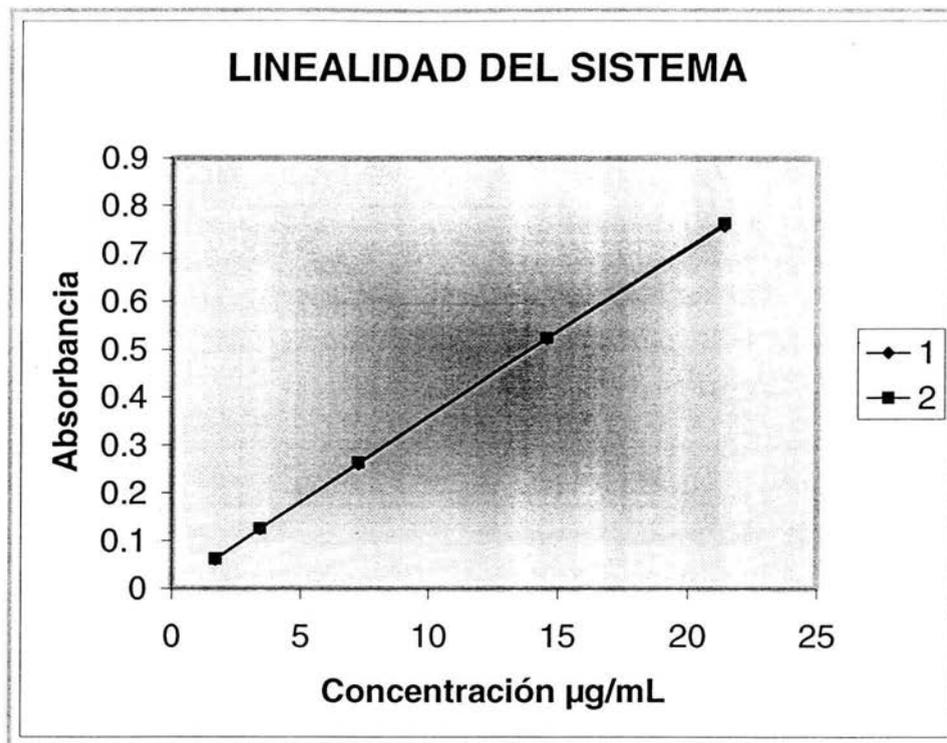
16.4 Validación del Método Analítico para Tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada Lote FES Zaragoza

16.4.1 Linealidad del Sistema

En la tabla 9 y gráfica 1 se presentan los resultados de la linealidad del sistema realizado en un medio de disolución agua, en donde se cuantifico la Pentoxifilina liberada de unas tabletas de liberación prolongada (Lote FES Zaragoza) a cinco concentraciones.

Concentración µg/mL	Absorbancia λ=273 nm		Promedio	Desviación Estándar	% Coeficiente de Variación
1.71	0.061	0.062	0.0615	0.00070	1.1382
3.42	0.125	0.126	0.1255	0.00070	0.5634
7.25	0.261	0.264	0.2625	0.00212	0.8076
14.55	0.523	0.525	0.5240	0.001414	0.2697
21.4	0.758	0.764	0.7610	0.004242	0.5574
Coefficiente de Correlación	0.9999	0.9999			

Tabla 10. Linealidad del Sistema (cada valor de por ciento de coeficiente de variación representa el promedio de tres determinaciones).



Gráfica 1. Linealidad del Sistema para cuantificar Pentoxifilina determinada a 273 nm (cada punto representa el promedio de tres determinaciones).

16.4.2 Precisión del Sistema

En la tabla 10 se presentan los resultados de la precisión del sistema, en donde se cuantifico la cantidad recuperada de Pentoxifilina (tabletas de liberación prolongada lote FES Zaragoza), usando como medio de disolución agua.

Concentración µg/mL	Absorbancia λ= 273 nm						Promedio	Desviación Estándar	% CV	Criterio de Aceptación %
7.25	0.252	0.252	0.253	0.251	0.250	0.252	0.2516	0.00100	0.4103	< 1.5
	0.262	0.262	0.263	0.261	0.260	0.262	0.2616	0.00100	0.3946	
	0.259	0.260	0.260	0.261	0.261	0.263	0.2606	0.0013	0.5241	

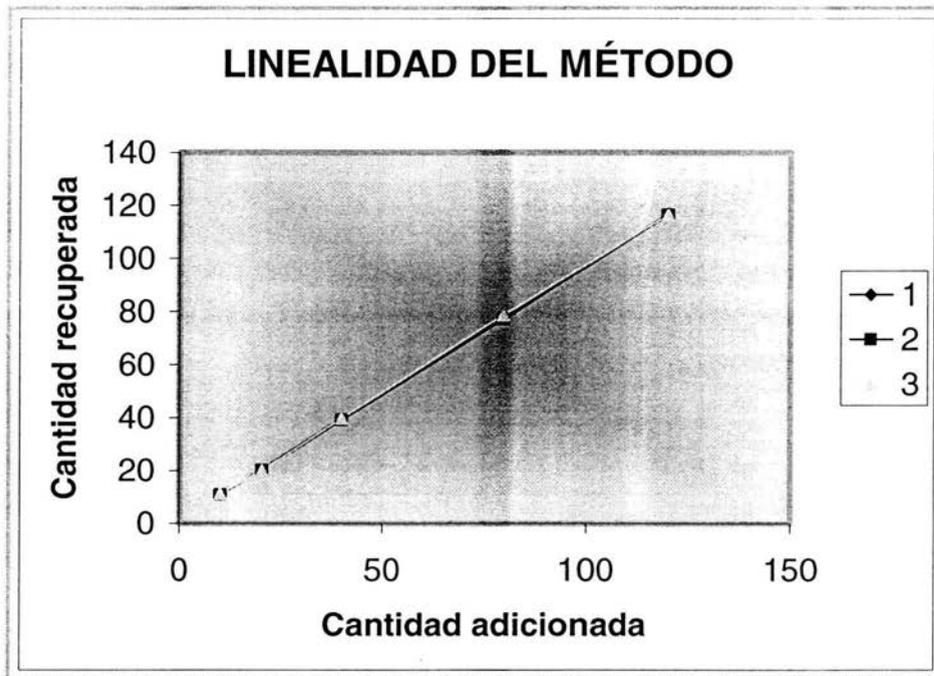
Tabla 11. Precisión del Sistema (cada valor de por ciento de coeficiente de variación representa el promedio de tres determinaciones).

16.4.3 Linealidad del Método

En la tabla 11 y gráfica 2 se presentan los resultados de la linealidad del método, en donde se cuantifico la cantidad adicionada y cantidad recuperada de Pentoxifilina de cinco concentraciones (tabletas de liberación prolongada Lote FES Zaragoza), usando como medio de disolución agua.

Concentración Adicionada $\mu\text{g/mL}$	Concentración Recuperada $\mu\text{g/mL}$			Promedio	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación %
9.94	9.65	9.41	9.45	9.5033	0.1285	1.35
20.34	18.95	19.69	20.22	19.08	0.4907	2.57
40.05	37.26	38.57	38.18	38.00	0.6726	1.77
79.88	74.52	76.99	76.72	76.07	1.3548	1.78
119.94	110.79	114.29	114.46	113.18	2.0715	1.83
Coefficiente de correlación	0.9999	0.9999	0.9999			

Tabla 12. Linealidad del Método que muestra la cantidad adicionada y la cantidad recuperada en medio de disolución agua (cada valor de por ciento de coeficiente de variación representa el promedio de tres determinaciones).



Gráfica 2. Proporcionalidad entre la cantidad adicionada y cantidad recuperada de Pentoxifilina determinada a 273 nm (cada punto representa el promedio de tres determinaciones).

16.4.4 Precisión y Exactitud del Método

Concentración µg/mL	Concentración Recuperada µg/mL				Promedio	Desviación Estándar	Coeficiente de Variación %
9.94	9.727	10.27	10.037	9.6525	9.9215	0.2859	2.88
20.34	19.727	20.670	20.747	19.76	20.227	0.5600	2.768
40.05	38.310	39.995	39.997	39.31	39.403	0.7972	2.02
79.88	77.982	80.470	80.232	7.78	79.116	1.4317	1.80
119.94	114.245	119.840	119.835	116.56	117.62	2.7293	2.32
Coeficiente de Correlación	0.9998	0.9999	0.9999	0.9999			

Tabla 13. Datos de Precisión del Método y Exactitud en concentración adicionada y cantidad recuperada en medio de disolución, agua (cada valor de por ciento de coeficiente de variación representa el promedio de tres determinaciones).

16.4.5 Precisión Intermedia

En la tabla 14 se presentan los resultados obtenidos por dos analistas en días diferentes de la cantidad recuperada de Pentoxifilina (tabletas de liberación prolongada Lote FES Zaragoza) en un rango de concentración del 100 %, usando el medio de disolución agua.

% RECOBRO		% RECOBRO		% RECOBRO		
ANALISTAS	1	2	1	2	1	2
Día 1	102.78	100.39	99.15	98.73	99.57	99.57
	100.79	100.00	100.28	98.45	100.70	98.73
	102.78	100.39	98.45	98.73	98.73	98.45
Día 2	100.39	100.39	100.00	98.73	99.15	98.73
	101.17	100.79	100.28	100.28	101.12	99.57
	101.56	101.59	100.70	101.12	100.70	100.70
%CV	0.9195		0.9619		0.9432	

Tabla 14. Datos de Precisión Intermedia para cuantificar Pentoxifilina el cual se efectuó tres veces.

16.4.6 Estabilidad de la Muestra a un Nivel del 10%

	INICIAL mg/mL	24 HRS mg/mL	48 HRS mg/mL	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Nivel 10%	1.926	0.929	2.083	
	1.898	0.876	2.026	
	1.898	0.876	1.997	
Promedio	1.907	0.894	2.035	
I Media %		46.86	106.68	I media = 97-103%
Intervalo de Confianza		-1.105 - 0.921	-0.171 - 0.426	Intervalo de Confianza debe incluir el cero

Tabla 15. Datos de Estabilidad de la muestra para el nivel de 10% para cuantificar Pentoxifilina en medio de disolución agua el cual se realizó tres veces.

16.4.7 Estabilidad de la Muestra a un Nivel del 40 %

	INICIAL mg/mL	24 HRS mg/mL	48 HRS mg/mL	Criterio de Aceptación
Nivel 40%	7.120	5.897	7.351	
	7.120	5.924	7.409	
	7.092	5.844	7.380	
Promedio	7.110	5.889	7.380	
I Media %		82.81%	103.79%	I media = 97-103%
Intervalo de Confianza		-1.151 - 0.931	0.011 - 0.527	Intervalo de Confianza debe incluir el cero

Tabla 16. Datos de Estabilidad de la muestra para el nivel de 40% para cuantificar a la Pentoxifilina en medio de disolución agua, el cual se realizó tres veces.

16.4.8 Estabilidad de la Muestra a un Nivel del 120%

	INICIAL mg/mL	24 HRS mg/mL	48 HRS mg/mL	Criterio de Aceptación
Nivel 120%	20.997	19.101	21.880	
	21.024	19.845	21.736	
	21.024	19.872	21.794	
Promedio	21.015	19.606	21.803	
I Media %		93.29%	103.74%	I media = 97-103%
Intervalo de Confianza		-2.174 - 0.643	0.425 - 1.150	Intervalo de Confianza debe incluir el cero

Tabla 17. Datos de Estabilidad de la muestra para el nivel de 120% para cuantificar a la Pentoxifilina en medio de disolución agua se realizó tres veces.

16.4.9 Efecto de Filtración

Muestra	Nivel 10%		Nivel 40%		Nivel 120%	
	Absorbancia Filtrado $\lambda = 273 \text{ nm}$	Absorbancia No filtrado $\lambda = 273 \text{ nm}$	Absorbancia Filtrado $\lambda = 273 \text{ nm}$	Absorbancia No filtrado $\lambda = 273 \text{ nm}$	Absorbancia Filtrado $\lambda = 273 \text{ nm}$	Absorbancia No filtrado $\lambda = 273 \text{ nm}$
1	0.069	0.067	0.257	0.255	0.749	0.751
2	0.071	0.068	0.258	0.255	0.751	0.753
3	0.068	0.068	0.256	0.256	0.745	0.760
4	0.068	0.069	0.259	0.260	0.749	0.764
5	0.072	0.070	0.258	0.262	0.749	0.757
6	0.074	0.069	0.259	0.257	0.757	0.758

Tabla 18. Datos de Filtración de la muestra para niveles de 10,40 y 120% para cuantificar a la Pentoxifilina en medio de disolución agua.

Análisis de Varianza usando el Software Sigma Stand Versión 2.1

Prueba de Normalidad: Aprobado ($P > 0.200$)

Prueba de Varianza Igual: Aprobado ($P = 0.040$)

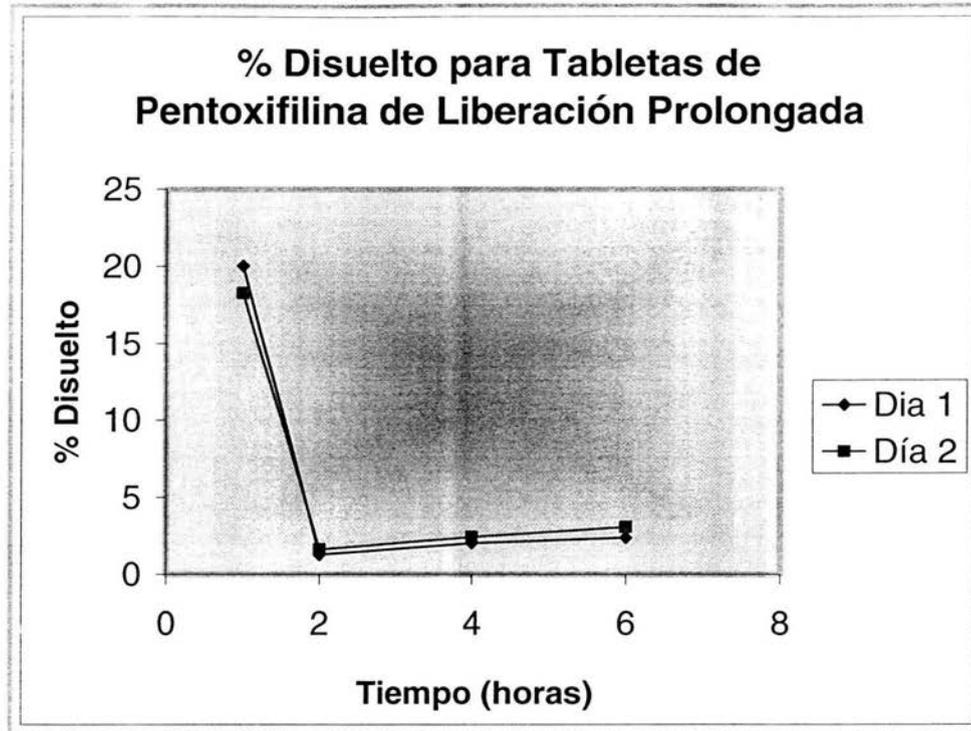
Fuente de variación	gl	Suma de Cuadrados	Varianza	F_0	P
Entre tratamientos	1	0.0000101	0.0000101	2.895	0.120
Error	10	0.0000348	0.00000348		
Total	11	0.0000449			

Por lo tanto no hay diferencia significativa con $P = 0.120$ y un $\alpha = 0.05$

16.4.10 Determinación de la Liberación de Tabletas de Pentoxifilina Método 1 USP

Tiempo (hrs)	DIA 1 %Disuelto	%CV	DIA 2 % Disuelto	% CV	CRITERIOS
1	20.05	3.26	18.28	1.91	3 - 15%
2	1.27	7.01	1.62	0.86	20 - 40 %
4	2.02	10.78	2.42	4.14	50 - 75 %
6	2.37	1.27	3.05	1.67	65 - 100%

Tabla 19. Datos de porcentaje disuelto a 50 rpm para cuantificar Pentoxifilina de liberación prolongada (Kendrick ®) en medio de disolución jugo gástrico simulado para la primera hora y solución reguladora de fosfatos pH 6 para la 2ª hora a la 6ª hora.

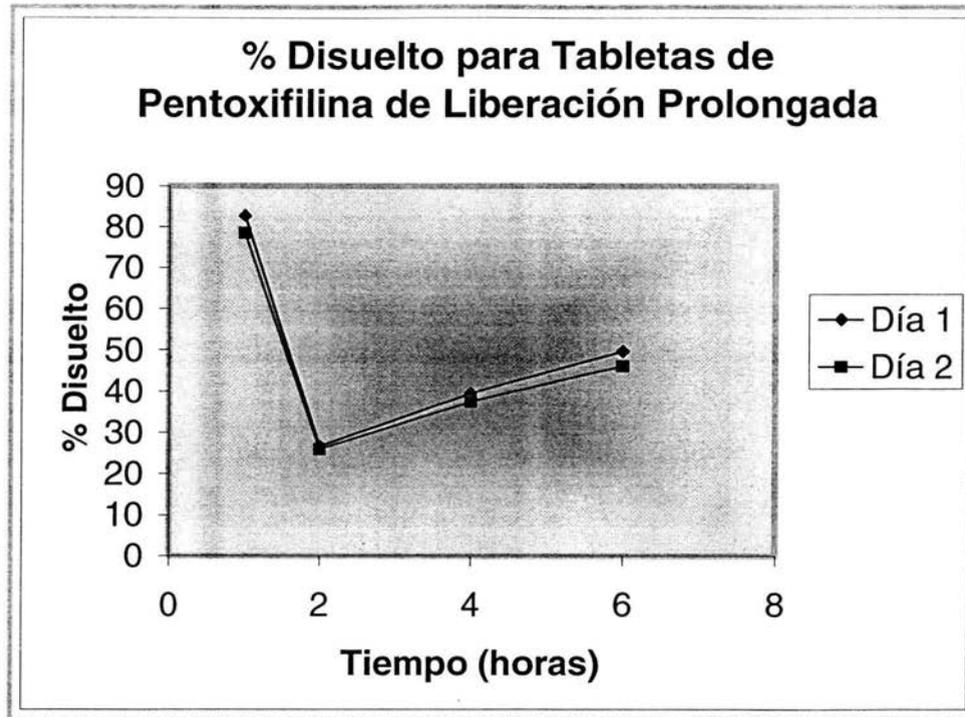


Gráfica 3. Porcentaje disuelto de Pentoxifilina de liberación prolongada (Kendrick ©) a 50 rpm.

16.4.11 Determinación de la Liberación de Tabletas de Pentoxifilina Método 2 USP

Tiempo (hrs)	DIA 1 %Disuelto	%CV	DIA 2 % Disuelto	% CV	CRITERIOS
1	82.73	1.91	78.52	1.65	10 - 30%
2	26.62	0.8549	25.94	1.12	30 - 55 %
4	39.58	4.15	37.54	1.46	55 - 80 %
6	49.71	1.47	46.21	1.87	No menos del 80%

Tabla 20. Datos de por ciento disuelto a 75 rpm para cuantificar Pentoxifilina de liberación prolongada (Kendrick ®) en medio de disolución jugo gástrico simulado para la primera hora y solución reguladora de fosfatos pH 4 para la 2ª hora a la 6ª hora.

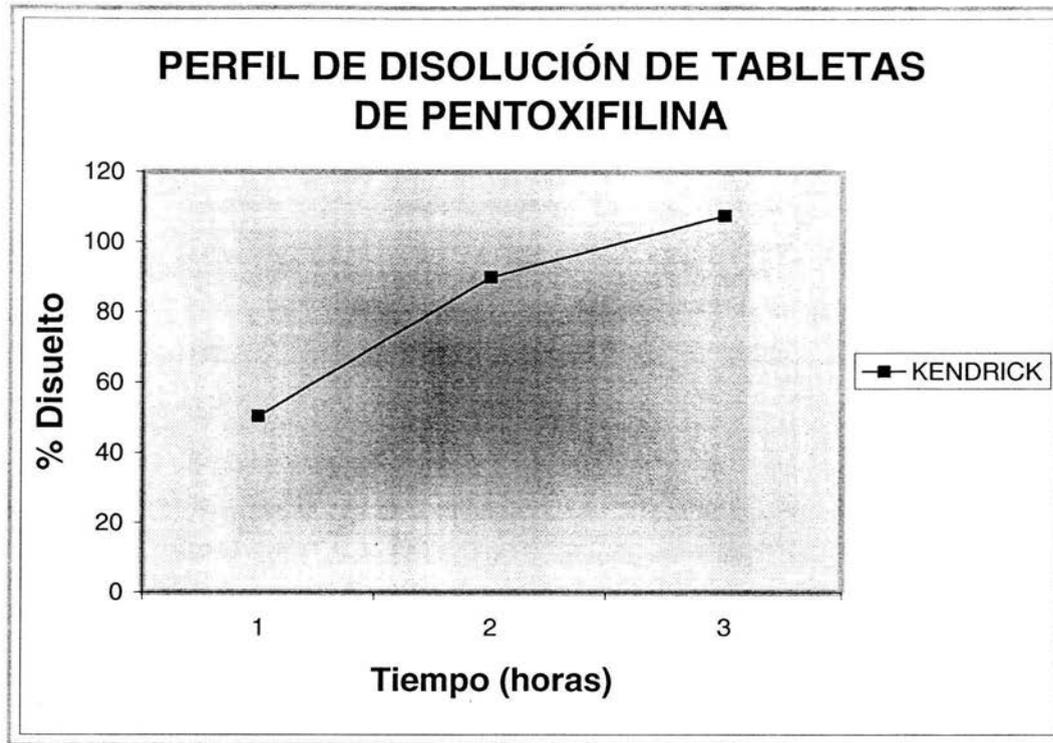


Gráfica 4. Porcentaje disuelto de Pentoxifilina de liberación prolongada (Kendrick ®) a 75 rpm.

16.4.12 Método de prueba a 100 rpm a Tabletas comerciales de Pentoxifilina Kendrick®

Tiempo (hrs)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	CRITERIOS
1	48.35	51.97	50.00	50.66	50.99	8 - 30%
4	93.61	90.66	90.01	86.07	89.02	
6	110.66	104.43	113.61	101.81	106.73	35 - 60%

Tabla 21. Datos de por ciento disuelto a 100 rpm para cuantificar Pentoxifilina de liberación prolongada (Kendrick ®) en medio de disolución agua.

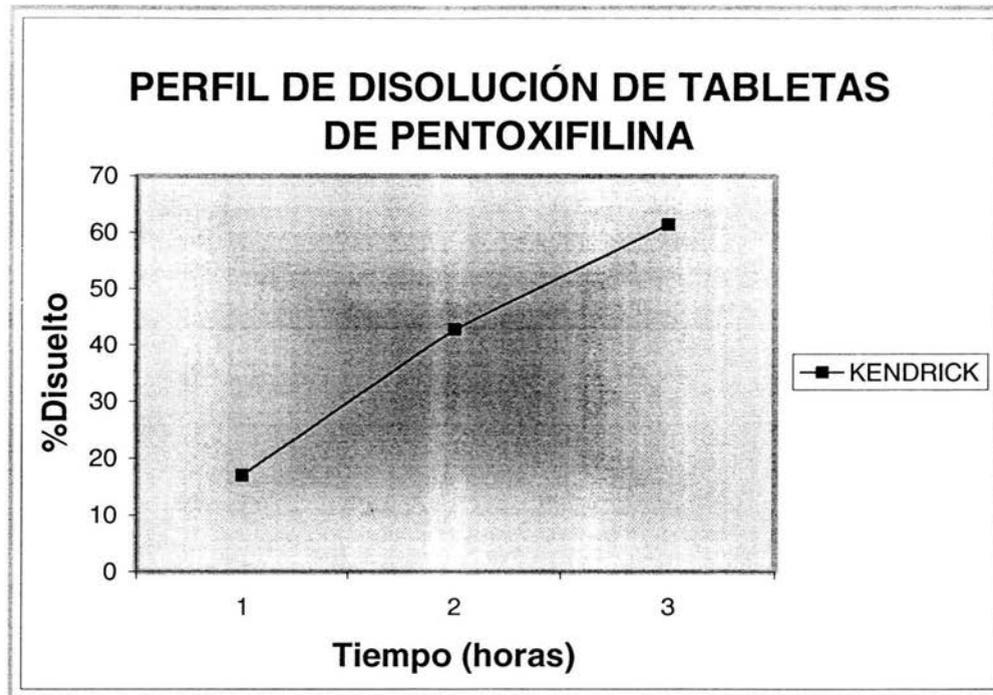


Gráfica 5. Porcentaje disuelto de Tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada Kendrick® a 100 rpm.

16.4.13 Método de prueba a 75 rpm a Tabletas comerciales de Pentoxifilina Kendrick®

Tiempo (hrs)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	CRITERIOS
1	15.23	17.21	17.21	17.69	18.17	8 - 30%
4	42.96	44.68	40.47	43.59	42.03	
6	58.07	63.68	61.18	62.12	61.81	35 - 60%

Tabla 22. Datos de porcentaje disuelto para cuantificar Pentoxifilina de liberación prolongada (Kendrick ®) en medio de disolución agua a 75 rpm.

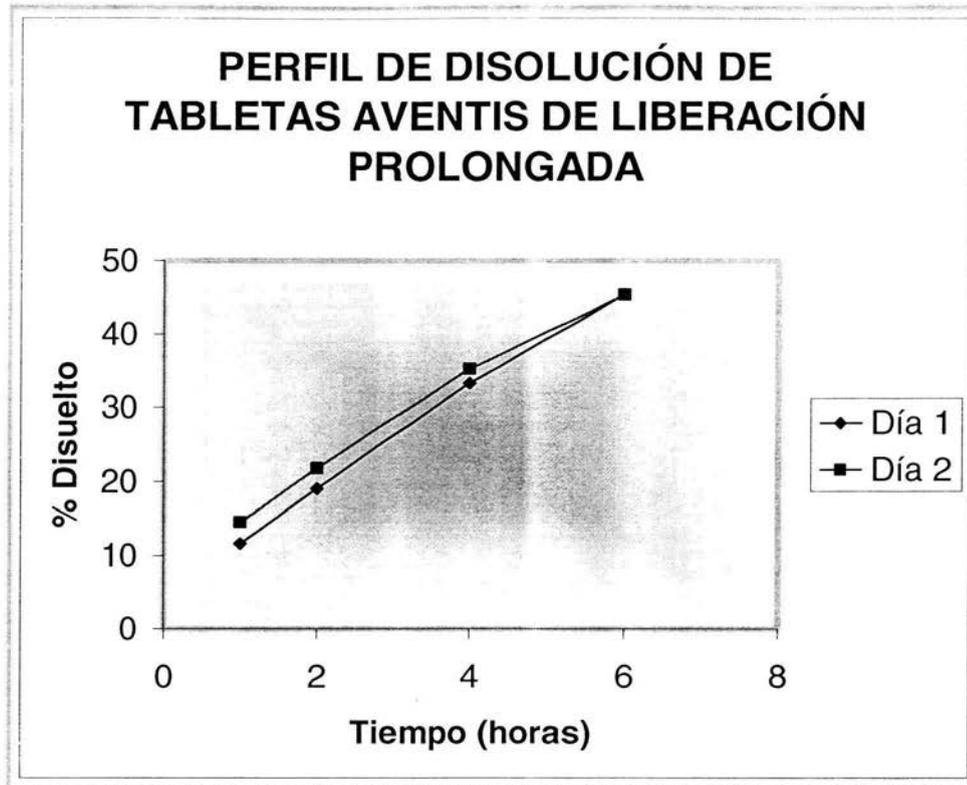


Gráfica 6. Porcentaje disuelto de tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada Kendrick® a 75 rpm.

16.4.14 Método de prueba a 75 rpm a Tabletas comerciales de Pentoxifilina Aventis®

Tiempo (hrs)	DIA 1	%CV	DIA 2	% CV	CRITERIOS
1	11.63	2.91	14.56	6.34	8 - 30%
2	19.07	5.36	21.78	7.15	
4	33.29	7.17	35.28	6.48	
6	45.44	5.14	45.41	3.90	35 - 60%

Tabla 23. Datos de porcentaje disuelto para cuantificar Pentoxifilina de liberación prolongada (Aventis®) en medio de disolución agua a 75 rpm (la tabla muestra los resultados de dos determinaciones).

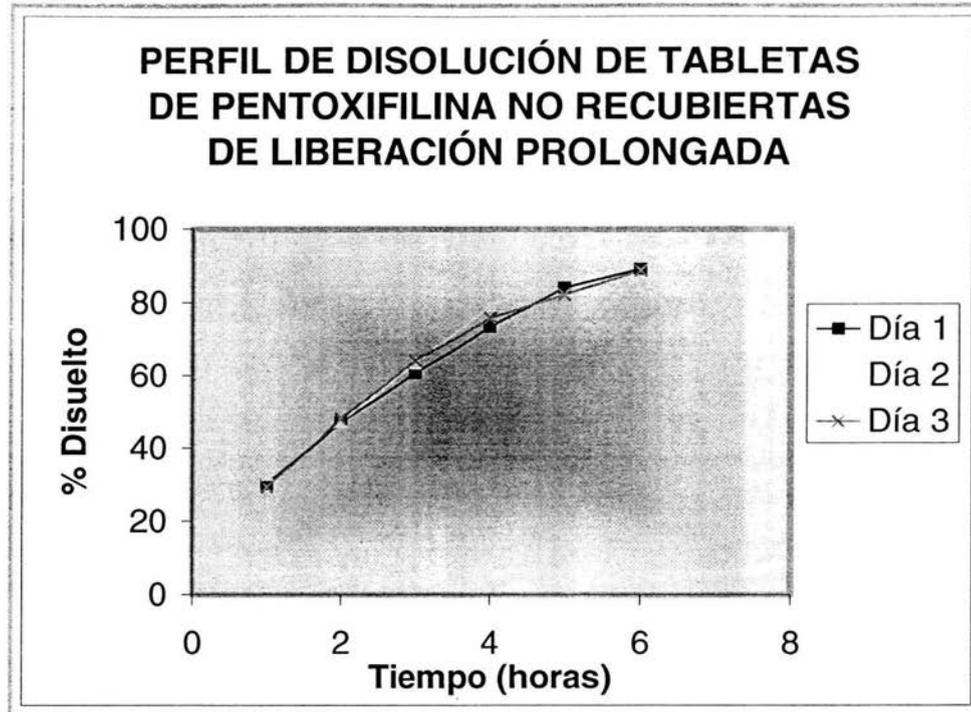


Gráfica 7. Por ciento disuelto de tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada (Aventis®) con respecto al tiempo a 75 rpm (la gráfica muestra el resultado de dos determinaciones).

16.4.15 Datos de Método de Prueba seleccionada para Tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada No recubiertas Lote FES Zaragoza

Tiempo (hrs)	Día 1	% CV	Día 2	% CV	Día 3	% CV	CRITERIOS
1	30.18	4.49	32.94	4.81	29.41	4.97	8 -30%
2	47.15	3.34	47.28	3.30	48.13	3.97	
3	60.66	1.28	63.48	2.81	64.17	3.56	
4	73.42	0.63	79.19	2.43	75.81	2.92	
5	84.11	2.86	87.60	1.01	82.29	4.74	
6	89.20	0.41	92.63	3.36	88.78	1.86	35 - 60%

Tabla 24. Datos de porcentaje disuelto para cuantificar Pentoxifilina de liberación prolongada (Lote FES Zaragoza) en medio de disolución agua (la tabla muestra el resultado de tres determinaciones).



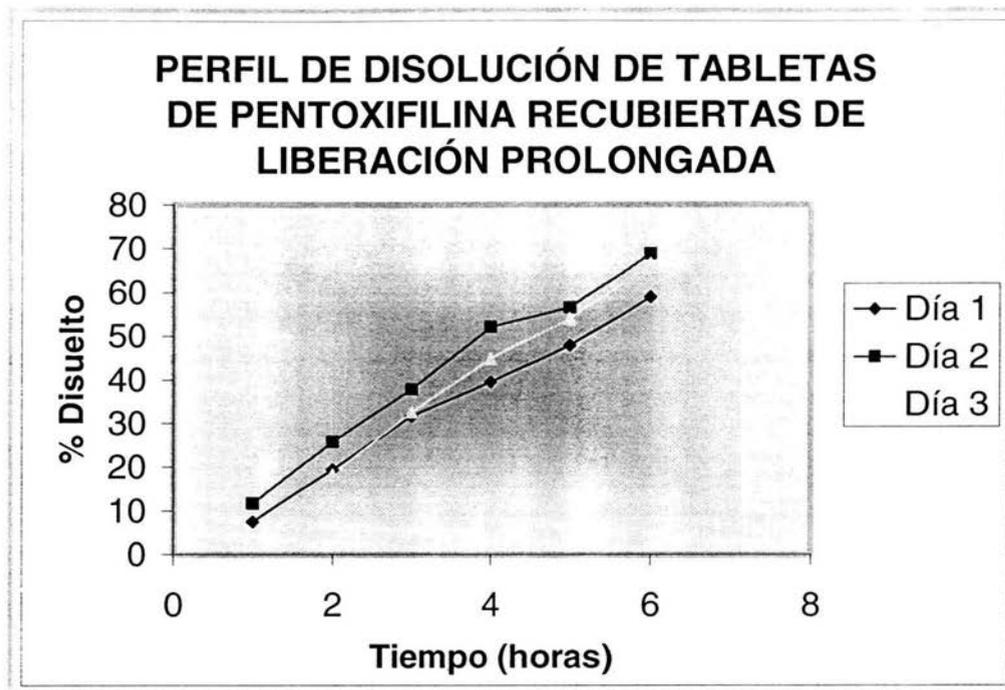
Grafica 8. Porciento disuelto de tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada (Lote FES Zaragoza) con respecto al tiempo (la gráfica representa el valor de tres determinaciones).

16.4.16 Datos de Método de Prueba seleccionada para Tabletas de Pentoxifilina Recubiertas de Liberación Prolongada Lote FES Zaragoza

Tiempo (hrs)	Día 1	% CV	Día 2	% CV	Día 3	% CV	CRITERIOS
1	7.49	4.49	11.72	8.20	3.97	30.44	8 - 30%
2	19.49	3.34	25.85	5.02	18.31	15.54	
3	31.65	1.28	37.88	2.77	32.65	9.46	
4	39.53	0.63	52.20	0.80	44.96	6.62	
5	47.96	2.86	56.53	0.87	54.70	4.50	
6	59.04	0.41	68.93	0.34	66.52	1.02	

Tabla 25. Datos de por ciento disuelto para cuantificar Pentoxifilina de liberación prolongada (Lote FES Zaragoza®) en medio de disolución agua (la tabla muestra el resultado de tres determinaciones).

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



Gráfica 9. Porcentaje disuelto de Tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada (Lote FES Zaragoza®) con respecto al tiempo (la gráfica representa el valor de tres determinaciones).

XVII. MODELO ESTADÍSTICO DE BLOQUES AL AZAR CON DOS FACTORES

Se realizó un modelo de bloques al azar con dos factores para determinar si había o no diferencia significativa entre el por ciento disuelto de tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada obtenido en los diferentes días. En el tratamiento de los datos se empleo el por ciento que se liberó, los resultados se presentan en la siguiente tabla No. 17:

TABLETAS NO RECUBIERTAS			
α			
	D1	D2	D3
j=1	30.18	32.94	29.41
j=2	47.15	47.28	48.13
β j=3	60.66	63.48	64.17
j=4	73.42	79.19	75.81
j=5	84.12	87.6	82.29
j=6	89.2	92.63	88.78
j=7	95.68	99.88	94.74

Tabla 26. Datos de por ciento disuelto de tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada en el aparato II de paletas, las cantidades aquí presentadas es el por ciento que se liberó, el análisis fue por medio de un modelo de bloques al azar de dos factores.

El modelo experimental que se siguió fue:

$$X_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \alpha\beta_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

Donde μ es la media global, α_i diferencia entre el porcentaje disuelto de los diferentes días, β_j diferencia entre el porcentaje disuelto entre los tiempos de muestreo y $\alpha\beta_{ij}$ es la interacción, ϵ_{ijk} es el error y el nivel de significancia fue de 0.05.

Tabla de ANAdeVA						
$X_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \alpha\beta_{ij} + \epsilon_{ijk}$						
FUENTE	SC	gl	MC	Fc	F tab	
Fila	256261.2	6	42710.2037	-0.9322	3.22	F 0.95,6,10
Columna	256261.2	2	128130.6110	-2.7968	4.1	F 0.95,2,10
Interacción	-549747.4	12	-45812.2834	-30.7324	2.91	F 0.95,12,10
Subtotal	-37224.9	20	*****			
ϵ	1490.6	1	1490.6799			
Total	1498.6	21	*****			

Tabla 27. Tabla de ANAdeVA para un modelo de bloques al azar con dos factores.

XVIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados de control de calidad presentados en las tablas 7, 8 y 9 para las tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada indican que todas las especificaciones, se cumplieron, tanto para tabletas comerciales como son Aventis, Kendrick, y las tabletas producidas en FES Zaragoza por lo que cumplen con control de calidad.

La validación del método propuesto para la cuantificación de Pentoxifilina, se llevó a cabo usando agua como medio de disolución. Los resultados para la linealidad del sistema demuestran que hay una relación lineal entre la concentración y la absorbancia medida siguiendo un modelo de regresión simple en un intervalo de concentración del 10% al 120%. En cuanto a la precisión del sistema este fue preciso bajo las condiciones de operación establecidas y demostró que hay un alto grado de concordancia entre las respuestas obtenidas (absorbancias) de tres soluciones preparadas de forma independiente y leídas por sextuplicado cada una.

La linealidad del método presenta un coeficiente de correlación de 0.9999 con lo que se encuentra que hay proporcionalidad entre la concentración adicionada del principio activo y recuperada en el rango de concentraciones trabajado.

En la precisión y exactitud del método se encuentra que existe correlación entre la cantidad que se adiciona y la que se recupera como se observa en la tabla 13 donde los porcentos de coeficiente de variación entran dentro de los criterios de aceptación. Estos parámetros se realizaron en todos los niveles de la curva dado que los perfiles de disolución se deben comparar contra una curva estándar y no sólo contra un punto.

En cuanto a la precisión intermedia se evaluó el efecto de dos analistas en dos días diferentes para conocer la concordancia entre determinaciones independientes con tres análisis por el mismo analista, encontrándose que no hay diferencia entre dos analistas en

dos días diferentes en la cuantificación de Pentoxifilina aseverando que el método es reproducible bajo las condiciones establecidas.

Al evaluar el efecto que tiene el filtrar y no filtrar la muestra en la prueba de disolución, de acuerdo a los resultados presentados en la tabla 18, se observa claramente que la filtración no es factor crítico que interfiera de manera significativa en la cantidad recuperada de Pentoxifilina después de la disolución en el rango del 10, 40 y 120%, hecho que se infiere también al no encontrar diferencia significativa después de realizar un análisis de varianza.

La estabilidad de la muestra fue analizada en tres niveles de concentración (10%, 40% y 120%) mantenidas en refrigeración por 24 y 48 horas en medio de disolución (agua), los resultados obtenidos indican que la Pentoxifilina no es estable en las condiciones y en los lapsos de tiempo establecidos, debido a que al comparar las concentraciones iniciales con respecto a las concentraciones correspondientes a las 24 y 48 horas difieren significativamente no encontrándose dentro del rango de porciento recuperado según en criterio establecido (97-103%) y el intervalo de confianza no incluye al cero, lo anterior indica que las muestras de disolución deben ser evaluadas antes de 24 horas, y dado que no se estableció el análisis de la estabilidad a un intervalo menor de 24 horas, es recomendable que las muestras de disolución se analicen inmediatamente posterior a la toma de muestra.

La prueba de disolución se realizó a tabletas de marca comercial Aventis, Kendrick para encontrar las condiciones de prueba que se propondrían establecer para las tabletas de Pentoxifilina Lote FES Zaragoza. En las tablas 19 y 20, se presentan los resultados obtenidos cuando se evaluaron dos medios de disolución para establecer el perfil de disolución del fármaco en una presentación comercial (Kendrick) de acuerdo a las condiciones base marcadas para el método 1 y 2 según la USP, como se observa no cumplieron con el porciento de liberación según el criterio, se observó que en el primer método en el transcurso de la primera hora hay una mayor liberación del principio activo (mayor al 15%) y en el intervalo de tiempo de las siguientes horas la cantidad liberada es mucho menor a la establecida en los criterios.

En cuanto al método II se observa un comportamiento similar, en la primera hora una alta cantidad de fármaco es liberada, a la segunda hora la disminución de la cantidad disuelta, en la tercera y última hora hay un aumento de la cantidad disuelta, por lo consiguiente ambos medios se descartaron ya que no cumplen con los criterios para demostrar el perfil de disolución para tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada; planteándose por tanto usar agua como medio de disolución dada la solubilidad de la Pentoxifilina.

En la tabla 21 y la gráfica 5 se presentan los resultados para la evaluación usando como medio de disolución agua, a una velocidad de agitación de 100 rpm usando paletas, se observa que la liberación de la pentoxifilina de la formulación comercial (Kendrick) va en aumento de manera proporcional conforme el tiempo pasa, llegándose a determinar un por ciento alto de liberación en la sexta hora (más del 100%) con los criterios de evaluación establecidos para las tabletas de liberación prolongada. En función de los resultados anteriores se decidió disminuir la velocidad del equipo a 75 rpm, manteniéndose constante el medio de disolución.

Al realizar nuevamente la prueba bajo estas condiciones a las tabletas de marca comercial (Kendrick) el por ciento liberado con respecto al tiempo en la primera hora fue del 15 al 18 %, a la cuarta hora del 42 al 44 % y en la última hora del 58 al 63 %, obteniéndose un perfil de disolución el cual cumple con los criterios establecidos para evaluar tabletas de liberación prolongada.

Una vez que se tenía el método analítico y las condiciones de disolución que indicaban ser las adecuadas se usaron tabletas de marca comercial (Aventis) para evaluar la prueba de disolución en el aparato de paletas en dos días diferentes. Los resultados presentados en la tabla 23 indican que en la primera hora hay una liberación de pentoxifilina de 11 al 12 %, en el intervalo de la segunda y cuarta hora es del 19 al 35% y en la última hora del 45%, obteniéndose un perfil de disolución con respecto al tiempo que cumple con los criterios establecidos.

Los resultados anteriores fueron sumamente relevantes, por el hecho de que a través de estos se estableció el comportamiento de disolución de tabletas de Pentoxifilina comerciales bajo condiciones de temperatura, tiempo y agitación controladas donde las variaciones en los perfiles de disolución obtenidos pueden ser atribuidos sólo a las condiciones de formulación y manufactura de cada tableta y no a las condiciones hidrodinámicas establecidas por lo que en base a los resultados las condiciones propuestas se sugieren como las condiciones hidrodinámicas óptimas para realizar la prueba de disolución a las tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada Lote FES Zaragoza y conocer su perfil de disolución.

La tabla 24 presenta resultados para un lote de Tabletas de Pentoxifilina no recubiertas fabricadas en la FES Zaragoza, usando las condiciones antes descritas para la prueba de disolución, observando que este lote no cumple con los criterios de liberación (mayor liberación de activo en la sexta hora).

Por otra parte en la tabla 25 se presentan los porcentos de Liberación de Pentoxifilina obtenidos en una formulación de tabletas recubiertas, realizadas en tres días diferentes, no obstante como se puede observar, el promedio del porciento liberado del activo para la primera y sexta hora para los tres días evaluados pudiera considerarse como bajo y alto respectivamente con respecto al criterio establecido, la formulación de Tabletas de Pentoxifilina recubiertas presentan un mejor comportamiento de liberación que la formulación de liberación sin recubrir.

Por otro lado se realizó un modelo estadístico de bloques al azar con dos factores para evaluar si había diferencia significativa entre el porciento disuelto en cada día y el tiempo, tomando como variable de respuesta el porciento disuelto a cada tiempo determinándose que no existe diferencia significativa entre los perfiles de disolución en días diferentes, con ello se estableció que usando como medio de disolución agua, bajo las siguientes condiciones: velocidad de agitación de 75 rpm, con una temperatura de 37 ± 0.5 °C en el

aparato de disolución II de paletas, es un método confiable y válido para la prueba de disolución por 6 horas de tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada que de igual manera permite la obtención de los perfiles de disolución de un lote a otro de una misma formulación así como de diferentes formulaciones lográndose implementar un método de disolución *in vitro* capaz de caracterizar la disolución de una formulación de Pentoxifilina de Liberación Prolongada en 6 horas desarrolladas en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, el cual es confiable, y capaz de discernir entre cambios de formulación, lo cual lo hace una herramienta útil en control de calidad para la evaluación de la uniformidad de lote a lote.

XIX. CONCLUSIONES

- ✓ Se estableció el método de disolución para las tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada.
- ✓ Se estableció las condiciones hidrodinámicas óptimas de la prueba de disolución: el tiempo, la temperatura, la velocidad agitación y el medio para las tabletas de Pentoxifilina de liberación prolongada en un equipo de disolución II de paletas el cual puede ser empleada en otros proyectos de investigación que así lo requieran.
- ✓ De acuerdo al diseño estadístico se encontró que no había diferencia significativa entre el por ciento disuelto en cada día de muestreo y el tiempo en la obtención de los perfiles de disolución para tabletas de Pentoxifilina de Liberación Prolongada.
- ✓ La validación del método analítico indica que el sistema es lineal y preciso. El método es lineal, exacto y reproducible por diferentes analistas, pero la muestra no es estable en refrigeración por 24 y 48 horas, por lo cual el método analítico es válido, siempre y cuando las muestras se analicen inmediatamente después de ser tomadas en la prueba de disolución.
- ✓ La validación del método analítico para evaluar la prueba de disolución, permite determinar perfiles de disolución de lote a lote, obteniéndose resultados confiables y válidos.

XX. BIBLIOGRAFÍA

1. Garzón A, Román F. Disolución. Revista de la Sociedad Química Mexicana 1983; 25 (3): 447-452.
2. Garzón A, Román F. Disolución (2ª parte) Revista de Sociedad Química Mexicana 1986; 26 (2):73-78.
3. Cid C. Cinética de disolución de medicamentos. Chile: OEA, 1981:1-26, 45-50.
4. Banakar V. Pharmaceutical dissolution testing. USA: Marcel Dekker, 1992: vol. 49: 1-42.
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª ed. México: Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. 2000: 306-307.
6. USP 24 NF19. USA: The United States Pharmacopeia. 2000: 1944 -1946, 2896.
7. Benet L, Massound N and Gambertoglio P. Pharmacokinetics Basis for Drug Treatment. Second edition. USA: Raven Press Books, 1984: 29-44.
8. Lobenberg R and Amidon G. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2000; (50): 3-12.
9. Genaro R.A. Farmacia Remington. 19ª ed. Buenos Aires Argentina: Medica Panamericana, 1998: vol. 2: 2535-2549.
10. Robinson J.R, Lee V.H. Controlled drug delivery fundamentals and applications. 2a ed. Nueva York: Editorial Marcel Dekker Inc, 1987: 4-333, 373-432.
11. Lachman L, Lieberman H.A. The theory and practice of industrial pharmacy. 3a ed. Philadelphia: Editorial Lea & Febiger, 1986: 430-456.
12. Melgoza L. M., Contreras L., Rodríguez S .H., Mario G.T. Sistemas matriciales de liberación controlada. Revista mexicana de Ciencias Farmacéuticas 2002; 33(4):58-66.
13. Román F. Innovación y desarrollo farmacéutico. México, D.F.: Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C., 1990: 118-161.

14. The Merk Index. "An encyclopedia of chemical, drugs, and biological" Twenty fifth edition. Merck & Co. Inc. U.S.A, 1996.
15. Florey K. Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients. vol. 25. USA: Academic Press Inc, 1999: 395-335.
16. Center for Drug Evaluation and Research. Pentoxifilina. Hoechst Marion Russel. Kansas City, 1997:1-4.
17. CIPAM. Métodos Analíticos de Validación. Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación. Dirección General de Control de Insumos para la Salud. México, 2002: 20-50.
18. Leon-Bay Andrea, Paton Duncan. The Development of Delivery Agents that Facilitate the Oral Absorption of Macromolecular Drugs. *Med Res Rev* 2000; 20(2): 169-186.
19. Lobenberg R, Amidon G. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2000; 50:3-12.
20. Benet L, Massoud N, Gambertoglio P. *Pharmacokinetics Basis of Drug Treatment*. Second edition. USA, 1984:29-34.
21. Pharmacopeial Forum. In Process Revision, 20002: vol. 28: 1177-1181.
22. Montgomery D. *Diseño y Análisis de Experimentos*. 2ª ed. México: Ed Limusa, 2002: 119-128, 126 -164, 170-210.
23. Breaux J, Jones K and Bouslas P. Analytical Methods Development and Validation. *Pharmaceutical Technology* 2003; 27: 6-13.
24. Fassihi R and Pillay W. Unconventional Dissolution Methodologies. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1999, 88(9):843-851.
25. Abdou M. *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*. USA: Mack Publishing Company, 1989: 18, 50.
26. Skoug J, Hasteald G. Strategy for the development and Validation of Dissolution Tests for Solid Oral Dosage Forms. *Pharmaceutical Technology* 1996, 20: 59-72.

27. Otsuka M and Matsuda Yoshihisa. Programmable Drug Release oh Highly Water-Soluble Pentoxifilline from Dry-Coated Wax Matrix Tablets. *Journal Pharmaceutical Sciences* 1995, 84(4): 443-447.
28. Yuen K, Peh K and Tan Li. Relating In Vitro / In Vivo Data of Two Controlled-Release Metformin Formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1999, 25(5): 613 -618.