

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL

TÍTULO:

“Elaboración e influencia de agentes hinchables en comprimidos osmóticos elementales hinchables de teofilina”

PERTENECIENTE AL PROYECTO GENÉRICO

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

ETAPA

Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

Alumno: Misael Padron Ruiz

Matrícula: 2192031166

Asesores: Dra. Luz María Melgoza C. 

M en C.F. José Eduardo Hernández Torres

Lugar de realización: 

Laboratorio de Farmacotecnia edificio N (UIDIS)

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

Fecha de inicio y terminación:

15/Noviembre/2023 al 16/Mayo/2024

Contenido

1. Introducción.....	3
2. Planteamiento del problema y justificación.....	4
3. Objetivos.....	5
3.1. General.....	5
3.2 Específicos	5
4. Antecedentes.....	6
4.1 Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM).....	6
4.2 Sistemas osmóticos.....	8
4.3 Teofilina.....	11
4.4 Elaboración de comprimidos.....	13
4.5 Control de Calidad de las tabletas.....	16
4.6 Validación de un método analítico.....	18
4.7 Modelos matemáticos para la predicción de la cinética de liberación.....	20
5. Materiales y Métodos.....	23
5.1 Elaboración de comprimidos osmóticos de teofilina.....	24
5.2 Control de calidad de los comprimidos.....	26
5.3 Validación del método de cuantificación de teofilina para perfiles de disolución por espectrometría de UV.....	28
5.4 Prueba de disolución.....	32
5.5 Determinación de la cinética de liberación y comparativa en la liberación de F1 y F2.....	32
6. Resultados y discusión.....	33
6.1 Elaboración de comprimidos osmóticos de teofilina.....	33
6.2 Control de calidad de las tabletas.....	34
6.3 Validación del método de cuantificación de teofilina por espectrometría de UV.....	36
6.4 Prueba de disolución.....	37
7. Conclusiones.....	40
8. Recomendaciones.....	41
9. Referencias bibliográficas.....	42
10. Anexos.....	45

1. Introducción.

Los sistemas osmóticos son formas farmacéuticas de liberación controlada en la cual la liberación del fármaco es independiente de factores como la presencia y ausencia de alimentos, el pH del tracto gastrointestinal (GI), la motilidad GI y las condiciones hidrodinámicas del cuerpo, además de presentar ventajas a las formas farmacéuticas convencionales como son, la reducción en la frecuencia de administración, la mejor adherencia de los pacientes al tratamiento y un efecto terapéutico prolongado(Hernández, J. y Melgoza L. ,2014). El agente hinchable tiene un papel importante en la liberación del principio activo y el tiempo de retraso, por lo que el objetivo del presente proyecto fue elaborar comprimidos osmóticos elementales hinchables de teofilina, y determinar la influencia del agente hinchable en la liberación en 2 formulaciones de comprimidos osmóticos hinchables de teofilina por medio de perfiles de disolución. De igual manera se validó el método de cuantificación de teofilina con base a lo descrito en la Guía de Validación de Métodos Analíticos editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México A.C., además, se realizaron las pruebas de control de calidad de las tabletas como lo describe la 13ª edición de la FEUM. En los resultados se encontró que el HPMC K100 LV no mostró una influencia en la liberación de teofilina en concentraciones de 5 y 10%, ya que en ambas formulaciones se presentó una baja liberación no mayor al 3%, pese a ello se pudo determinar la cinética de liberación donde el modelo matemático que más se acoplo fue la cinética de orden cero para ambas formulaciones.

2. Planteamiento del problema y justificación.

Las enfermedades respiratorias crónicas, afectan las vías respiratorias y otras estructuras del pulmón, donde la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma presenta un alto impacto en el sector salud, en México el asma se mantiene entre las principales causas de enfermedad mostrando una morbilidad de 193.14 casos por cada 100 mil habitantes mientras que, el EPOC muestra una tasa de mortalidad de 21.55 por cada 100 mil habitantes (secretaría de salud, 2020). El tratamiento adecuado de las enfermedades respiratorias crónicas puede contribuir a la reducción de hospitalizaciones, muerte y, principalmente mejorar la calidad de vida de las personas afectadas y a su vez reduce los gastos generados por el mal control de éstas (Gold *et al.*, 2014). La teofilina es un fármaco broncodilatador empleado en el tratamiento del asma bronquial y el EPOC (PLM, 2015), su administración por medio de formas farmacéuticas convencionales presenta complicaciones debido a su estrecha campana terapéutica, rápida absorción y eliminación lo que puede producir grandes fluctuaciones en la concentración plasmática del fármaco ocasionando efectos toxicológicos no deseados o el fallo terapéutico (Fernández, I. 1995). En este tipo de caso se puede optar por una forma farmacéutica de liberación controlada, ejemplo de ello los comprimidos osmóticos elementales hinchables que proporcionan una liberación controlada del fármaco, manteniendo las concentraciones plasmáticas del mismo dentro de la ventana terapéutica (Hernández, J. y Melgoza L. ,2014), de esta forma se reducen los efectos adversos causados por las fluctuaciones plasmáticas que se producen en las formas farmacéuticas orales convencionales (Romero M, 2020). En los sistemas osmóticos elementales hinchables es de importancia la regulación en la concentración del agente hinchable debido a que modula la liberación del principio activo a través del orificio de salida (Rubén R, 2021).

3. Objetivos.

3.1. General

Elaborar y evaluar comprimidos osmóticos elementales hinchables de teofilina

3.2 Específicos

- Realizar la revisión bibliográfica para la elaboración y evaluación de comprimidos osmóticos hinchables de teofilina.
- Formular y elaborar comprimidos osmóticos elementales de teofilina.
- Efectuar las pruebas de control de calidad en comprimidos osmóticos con base en la 13^o edición de la FEUM.
- Validar el método de cuantificación de teofilina por espectrometría de UV de acuerdo con la Guía de validación de Métodos analíticos editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México A.C y FEUM.
- Evaluar la influencia del excipiente HPMC K100 LV en la liberación de la teofilina.
- Determinar la cinética de liberación de la teofilina.

4. Antecedentes.

4.1 Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM)

Las formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM) son formulaciones donde, la velocidad y/o sitio de la liberación del principio activo son diferentes a las formas farmacéuticas convencionales por la misma vía de administración. La liberación modificada se logra mediante el diseño y/o fabricación de una formulación especial y el desarrollo de una formulación de liberación modificada debe basarse en una necesidad clínica bien definida, por ejemplo, la mejorar de cumplimiento y/o seguridad del paciente y en la integración de factores fisiológicos considerando la farmacodinámica y farmacocinética del principio activo (EMA, 2014).

Existen diferentes criterios para clasificar las FFLM, uno de ellos es por su comportamiento farmacocinético, clasificado en liberación retardada o dirigida, liberación repetida, liberación prolongada y liberación controlada, en la Figura 1 se muestran los diferentes comportamientos de cada una de las distintas formas de liberación oral (Puebla M, 2012).

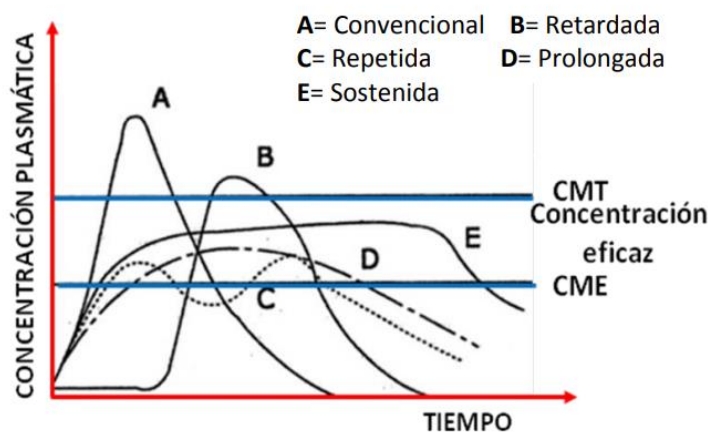


Figura 1 Tipos de liberación modificada en concentraciones plasmáticas (Puebla M, 2012).

Liberación sostenida

Liberan inicialmente la cantidad de principio activo necesaria para alcanzar un efecto terapéutico posterior, en una cantidad adecuada y constante donde la velocidad de absorción sea igual a la velocidad de eliminación manteniendo constante la concentración plasmática del principio activo por un periodo prolongado aproximado de 10 a 24 horas, estas formas farmacéuticas presentan una cinética de liberación de orden cero, ejemplo de este tipo de liberación son los comprimidos osmóticos (Puebla M, 2012).

Liberación prologada

La liberación al comienzo es alta, pero sin causar un efecto toxicológico, posterior la liberación es más lenta manteniendo por un periodo de tiempo la concentración plasmática en la campana terapéutica, donde la velocidad de absorción es ligeramente menor a la velocidad de eliminación, formas farmacéuticas con este tipo de liberación son los comprimidos matriciales hidrófilos y lipófilos (Puebla M, 2012).

Liberación repetida

Liberan una dosis como una forma farmacéutica convencional y después de un intervalo de tiempo se vuelve a liberar otra dosis mostrando dos picos en un gráfico de concentración plasmática en diferentes intervalos de tiempo, ejemplos de estas formas farmacéuticas son comprimidos de doble núcleo y capsulas de gelatina con pellets recubiertos (Puebla M, 2012).

Liberación retardada

El principio activo se libera posterior a un intervalo de tiempo a la dosificación por lo que

no se muestran niveles plasmáticos hasta llegar al a zona del tracto digestivo objetivo ejemplo de estas formas farmacéuticas son los sistemas gastro resistentes y los sistemas colónicos (Puebla M, 2012).

4.2 Sistemas osmóticos

Los comprimidos osmóticos son formas farmacéuticas recubiertas de liberación controlada por lo que, tienen una velocidad de liberación constante, aprovechando la fuerza generada por el gradiente osmótico entre el medio gastrointestinal y el núcleo, presentando una cinética de liberación de orden cero. Los sistemas osmóticos están constituidos por un núcleo recubierto con una membrana semipermeable que presenta un orificio por el cual se libera el principio activo (Baena Y. *et al.*, 2006).

Bomba osmótica elemental hinchable.

El sistema OROS (Osmotic Release Oral System), fue inventado por Theeuwes en 1974, el cual está compuesto por un núcleo que contiene el principio activo y un agente osmótico que brinda una presión osmótica adecuada, recubierto por una membrana semipermeable y perforada con un orificio en una de sus caras (Baena Y. *et al.*, 2006). En la Figura 2 se muestra la composición de un comprimido osmótico elemental hinchable y su función.

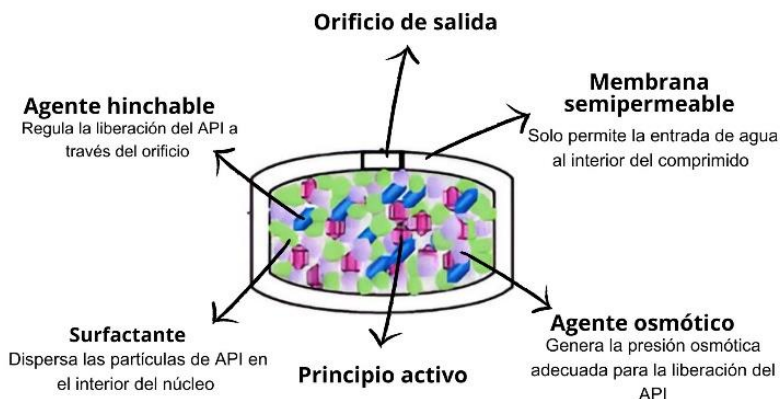


Figura 2. Estructura general de un comprimido osmótico hinchable de teofilina.

Cuando se expone en un ambiente acuoso, se presenta un aumento de la presión osmótica en el interior del núcleo del comprimido osmótico causado por el paso de agua a través de la membrana semipermeable, formando una solución acuosa saturada de fármaco en el interior del dispositivo. Debido a que la membrana semipermeable no se extiende se ejercer un aumento en el volumen del interior del sistema por la captación de agua, lo que va a genera una presión hidrostática en el interior de la tableta, liberando así el principio activo por el orificio de la membrana (Hernández, J. y Melgoza L. ,2014), en la Figura 3 se ilustra el comportamiento de un comprimido osmótico elemental en presencia y ausencia de agua.

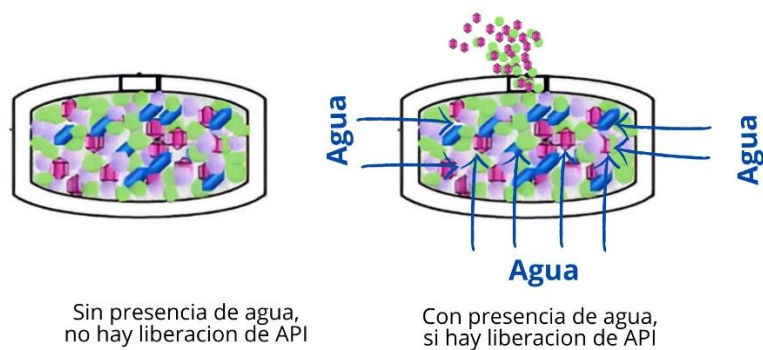


Figura 3. Comprimido osmótico elemental en presencia y ausencia de agua.

Factores que controlan la velocidad de liberación.

Solubilidad del principio activo.

Los principios activos poco solubles por lo regular se les añade agentes osmóticos para aumentar la presión osmótica en el interior del sistema, los principios activos muy solubles presentan una liberación del principio activo muy rápida por lo que se recomienda emplear sales poco solubles de estos fármacos. Los principios activos ideales en la formulación de osmóticos deben tener una solubilidad entre 50 y 100 mg / mL. Sin embargo, se puede modular la liberación del fármaco desde el núcleo del comprimido y de esta manera obtener disoluciones homogéneas del fármaco, para dicho efecto se agrega un polímero hinchable como el hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que propicia la liberación del principio activo a una velocidad constante (Bornachera Moreno. L.C. 2019).

Naturaleza de la cubierta.

La membrana semipermeable debe cumplir con ciertas características, como son, capacidad de humectación, permeabilidad selectiva a las moléculas de agua, y buena compatibilidad biológica. El espesor óptimo de la membrana se ha encontrado que oscila entre los 200 y 300 μm , así mismo se observa que en algunos comprimidos osmóticos el espesor es inversamente proporcional al grado de liberación del activo (Bornachera Moreno. L.C. 2019).

Tamaño del orificio de liberación.

Los comprimidos osmóticos contienen un orificio en una de las caras de la membrana, el cual, suele tener un diámetro entre 200 y 800 μm , sin embargo, se ha comprobado que la liberación se ajusta a una cinética de orden cero hasta un tamaño de 1000 μm , a valores superiores

éste presenta una cinética anormal, la realización del orificio se puede realizar por distintas técnicas como los son la perforación mecánica con un taladro, o mediante la perforación con láser (Bornachera Moreno. L.C. 2019).

Polímero hinchable

La selección del polímero hinchable se basa en la solubilidad del fármaco, cantidad y velocidad de liberación, debido a que aumenta la presión hidrostática en el interior de la bomba por su naturaleza de hinchamiento, regulando la liberación del fármaco por el orificio de salida en la cubierta. (Rubén R, 2021)

4.3 Teofilina.

La teofilina es un alcaloide de la familia metilxantina, con nombre 1,3 metilxantina y fórmula química $C_7H_8N_4O_2$, su estructura molecular se muestra en la Figura 4. Presenta propiedades antihistamínicas y broncodilatadoras, está indicada para la prevención y el tratamiento de broncoespasmos causados por el asma y a otras enfermedades obstructivas crónicas de las vías aéreas (Solís María del Mar, s.f.).

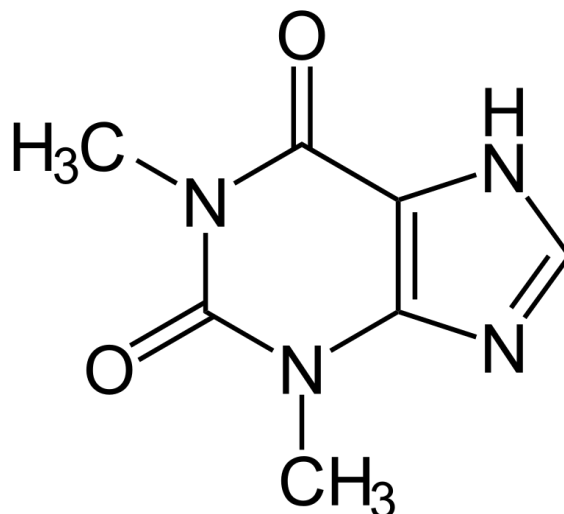


Figura 4. Estructura molecular de la teofilina.

Farmacocinética- farmacodinámica

La teofilina tiene acción broncodilatadora directa debido a su efecto relajante del músculo liso bronquial. Además, reduce la resistencia vascular pulmonar y favorece la contractilidad del diafragma, lo que contribuye a mejorar la función pulmonar. Otros efectos reconocidos de los derivados xantínicos son: Vasodilatación coronaria, diuresis, estimulación cardíaca cerebral y del músculo esquelético. Su acción se establece a través de la inhibición de la fosfodiesterasa, lo que da como resultado el incremento del AMP cíclico intracelular.

Presenta una vida media de absorción de 2.1- 2.7 horas, unión a proteínas plasmáticas de 52- 65% en adultos, 32- 40% en recién nacidos, y del 20- 40% en pacientes afectados de enfermedades hepáticas, Vida media de eliminación de 10 a 26 horas, la concentración máxima plasmática por vía oral se alcanza entre 6- 9 horas posterior a la administración, la teofilina se metaboliza principalmente en el hígado. La principal vía de eliminación es por vía renal, donde alrededor del 8% de las dosis se excreta de forma inalterada, mientras que el 40% se elimina de forma de ácido dimetilúrico El 36% como 3-metilxantina y el 16% en forma de ácido 1-

metilúrico. El consumo abundante de tabaco puede reducir la vida media de la teofilina hasta en un 40% (PLM, 2015).

Características fisicoquímicas.

La teofilina es un alcaloide de la familia metilxantinas, tiene una clasificación biofarmacéutica de clase 1 la cual tiene una alta solubilidad y absorción (Somani *et al.*, 2016). Presenta 3 tipos de polimorfos donde la forma III es la más estable y biodisponible, pero las formas I y II son las utilizadas en la industria farmacéutica debido a que son más fáciles de producir, en la tabla 1 se muestran las propiedades Fisicoquímicas de la teofilina (Polimorfismo las muchas caras de cristalización, 2023).

Tabla 1. Propiedades Fisicoquímicas de teofilina

Propiedad	Descripción
Nombre IUPAC	3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-diona
Forma molecular	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂
Peso molecular	180.16 g/mol
Estado físico	Sólido
Color	Blanco
Olor	Inodoro
Punto de fusión	270-274 C°
Punto de ebullición	312 C°
Solubilidad	Ligeramente soluble en agua, etanol, éter y cloroformo
CAS	58-55-9
Estabilidad	Estable, incompatible con agentes oxidantes

(FEUM, 2020), (Somani *et al.*, 2016), (QUIMIPUR, 2015).

4.4 Elaboración de comprimidos.

Independientemente del proceso de manufactura de comprimidos orales se deben de cumplir

ciertos estándares físicos y biológicos, por lo que un comprimido oral debe (Romero M, 2020):

- Ser lo suficientemente resistente al impacto al que se puede exponer desde los procesos de manufactura hasta el uso del paciente, por lo que esto se puede evaluar por medio de las pruebas resistencia a la ruptura y friabilidad.
- Presentar uniformidad los comprimidos tanto en peso como en contenido del principio activo, esto se logra por medio de la prueba de variación de peso y uniformidad de contenido.
- El contenido del principio activo debe estar disponible para su absorción, esto se verifica por medio de las pruebas de desintegración y disolución.
- Presentar una apariencia elegante, tanto en forma y color.
- Mantener sus características tanto químicas como físicas en un intervalo de tiempo, para ello se realizan ensayos de estabilidad y eficacia del principio activo.

Compresión directa

La técnica de compresión directa para la elaboración de comprimidos consta de dos partes que son el mezclado y la compresión, donde los excipientes empleados son directamente compresibles por sí mismos y pueden mezclarse con una gran variedad de principios activos, al igual que muchos de estos excipientes son multifuncionales en base a la concentración utilizada en la formulación. En comparación con otras técnicas de elaboración de tabletas presentan ventajas como lo son menor número de operaciones unitarias en el proceso de compactación, disminución de problemas de estabilidad de los principios activos debido a una menor exposición al calentamiento y humedad, en la Tabla 2 se muestra algunos excipientes empleados en la fabricación de comprimidos y su función (Romero M, 2020).

Tabla 2. Excipientes empleados en la manufactura de comprimidos (Romero M, 2020).

Excipiente	Función	Ejemplo
Diluyentes	A completan el volumen total de comprimido	Lactosa, celulosa microcristalina, sorbitol almidón
Lubricantes	Reducen la fricción entre los polvos y facilitan la liberación de la tableta en la compresión	Estearato de magnesio, talco, lauril sulfato de sodio, benzoato de sodio.
Deslizantes	Disminución de la fricción de las partículas favoreciendo el libre flujo de las mismas	Dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, talco
Antiadherentes	Previenen la adhesión del material de la tableta a los punzones	Talco
Colorantes	Mejoran la apariencia, brindan identificación y aumentan la estabilidad del principio activo sensibles a la luz	Oxido de hierro, lacas de aluminio

Requerimientos mínimos en comprimidos para recubrimiento pelicular

La aplicación de películas poliméricas en formas farmacéuticas sólidas es empleada con distintos fines como lo son estéticos, protectores y funcionales, donde la técnica de recubrimiento consta de la aplicación por aspersion del polímero disuelto en agua o en un disolvente orgánico en un bombo giratorio donde se presenta las tabletas girando a una velocidad definida. Es un proceso complejo y todas las variables de procesos se encuentra definidas en la ficha técnica del producto de recubrimiento. En cualquier tipo de recubrimiento los comprimidos deben ser lo suficientemente resistentes para soportar las condiciones abrasivas inducidas durante el proceso de recubrimiento. Por lo que la prueba de friabilidad es una forma de medir dicha capacidad de los comprimidos, aunque en la 13ª Ed. de la FEUM indica que el porcentaje de pérdida de peso no debe exceder el 1 %, se aconseja que para el recubrimiento de comprimidos deben presentar valores menores al 0.5 %, también debe tomarse en cuenta la dureza de los comprimidos debido

a que va de la mano con la friabilidad de estos. Por otra parte, la apariencia de los comprimidos previa y posterior al recubrimiento es un aspecto importante que puede influir en el consumidor de forma negativa debido a que un mal acabado en el recubrimiento puede generar desconfianza en el consumidor, este mal acabado puede ser causado por un mal manejo del proceso de recubrimiento o a causa de las imperfecciones previas en la superficie de los comprimidos a recubrir (DVA, 2023).

4.5 Control de Calidad de las tabletas.

Las pruebas de control de calidad permiten verificar y comprobar la estabilidad de un medicamento mediante el uso de distintos instrumentos. En la 13ª Ed. de la FEUM se describe los procesos para la realización de las pruebas de control de calidad.

Dimensiones

El diámetro, la altura y el espesor del comprimido son propiedades que ligadas respecto al peso del comprimido por lo que la variación de las dimensiones del comprimido es causada por el proceso de compactación, lo que puede ser un indicado de la variación en el llenado, la presión y velocidad de compresión en el proceso (Romero M, 2020).

Resistencia a la ruptura (Dureza)

Es la medida de la fuerza de tensión para provocar la ruptura del comprimido, donde las tabletas requieren una dureza mínima de 4.0 kilopondios para poder estar intactas desde el proceso de manufactura hasta llegar al consumidor, este valor puede variar dependiendo el objetivo del comprimido. La dureza en los comprimidos está directamente relacionada a la fuerza de compresión y la velocidad en el proceso de tableteado (Romero M, 2020).

Friabilidad.

Es una prueba donde se mide la capacidad de resistir la abrasión de los comprimidos o el desgaste por fricción durante el proceso de manufactura y transporte de los comprimidos (Romero M, 2020). También se puede tomar como indicador si un comprimido es apto o no para su recubrimiento (DVA, 2023).

Variación de peso

El proceso de compactación tiene un impacto directo en la variación de peso en los comprimidos y puede ser causada por un mal ajuste de los punzones, la velocidad de compresión, la humedad del polvo, una mala reología de polvos, mal aseo de los equipos entre otras causas. La variación permitida se basa en el peso promedio del comprimido (Romero M, 2020).

Uniformidad de dosis

De acuerdo con la 13ª Ed. de la FEUM la uniformidad de dosis es la distribución homogénea del principio activo en las distintas unidades a analizar. Esta misma se puede analizar por medio de 2 métodos que son Variación de masa y uniformidad de contenido:

- Variación de masa: se debe realizar para comprimidos con una dosis mayor o igual a 25 mg de principio activo y que represente más del 25 % de los componentes de la formulación, Donde se considera que todos los comprimidos tienen una distribución homogénea del principio activo, para esta técnica es necesario determinar la concentración del principio activo respecto a la cantidad declarada en porcentaje y el peso individual de 10 comprimidos.
- Uniformidad de contenido para comprimidos con dosis menores a 25 mg y que

representen menos del 25% de los componentes de la formulación. En esta técnica se realiza una cuantificación individual del principio activo a 10 comprimidos.

Disolución

El objetivo de la prueba de disolución es medir la tasa de liberación y la cantidad total de principio activo a lo largo del tiempo. La prueba de disolución se realiza en condiciones controladas de temperatura, velocidad de agitación y tipo de medio de disolución, donde la velocidad de agitación comúnmente ocupadas son 50,75 ,100 rpm y son reguladas desde el mismo disolutor. El Disolutor este compuesto por un baño de agua que presenta comúnmente de 6 a 8 vasos cilíndricos y dependiendo del tipo de agitador se puede dividir en 2 aparatos:

- Aparato 1: presenta canastillas de acero inoxidable donde se coloca los comprimidos.
- Aparato 2: presenta propelas o paletas de 2 cm de alto y 0.4 cm de ancho.

Todas las condiciones como lo son la temperatura, velocidad de agitación, tempo de muestreo tipo de aparato, medio de disolución o si presenta reposición de volumen o no son descritas en la monografía individual de la forma farmacéutica a analizar (FEUM, 2020).

4.6 Validación de un método analítico.

La validación de un método analítico es el proceso donde se demuestra por medio de estudios del laboratorio que el método a validar cumple satisfactoriamente los requisitos para la aplicación analítica que se diseña, en el caso para perfiles de disolución se deben tomar los parámetros de presión y linealidad tanto del sistema como del método, exactitud y repetividad (CNQFBM, 2002).

Linealidad

La linealidad es la habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de un tratamiento de datos son proporcionales a la concentración del analito dentro de un intervalo determinado, en esta prueba en el caso de linealidad del sistema se evalúa que los distintos niveles de concentración utilizados den una respuesta de forma proporción a la concentración del analito, tomando como referencia el coeficiente de determinación (R^2), en el caso de la linealidad del método también se evalúa el R^2 además de determinar el coeficiente de variación (CV) del porcentaje de recobro. Se recomienda que tanto para la linealidad del sistema como del método se realice un gráfico Concentración (x) – Respuesta (y), señalando la recta de predicción y su ecuación de la recta. (CNQFBM, 2002).

Precisión

La precisión es el grado de concordancia entre los valores individuales obtenidos a una misma concentración y mismas condiciones tanto del equipo como del analista, en el caso de la precisión del sistema se evalúa la presión del equipo y la variabilidad que puede mostrar este mismo por otra parte la precisión intermedia evalúa la variabilidad que hay entre un analista y otro en distintos días, en ambos casos como medida de la variación se toma de referencia el CV (CNQFBM, 2002).

Exactitud y repetibilidad

La exactitud es la concordancia ente los valores obtenidos empleando un método y el valor real, la repetibilidad es la precisión de un método analítico por medio de determinaciones independientes a diferentes niveles de concentración realizadas por un mismo analista empleando

los mismos instrumentos, equipos y método. Donde se evalúa el porcentaje de recobro y el CV del porcentaje de recobro.

4.7 Modelos matemáticos para la predicción de la cinética de liberación.

Las simulaciones con modelos matemáticos permiten predecir e identificar los mecanismos envueltos en la cinética de liberación de un fármaco para así poder optimizar su formulación (Puebla M, 2012). En formas farmacéuticas de liberación modificada como los comprimidos osmóticos, es de suma importancia el comprender el comportamiento de liberación del principio activo o cinética de liberación, debido a que los sistemas osmóticos siguen una cinética de orden 0, siendo prácticos en el apego del tratamiento al paciente reduciendo el número de tomas al día (Milena, M y, Tuneu, L, 2003). La implementación de modelos matemáticos a datos experimentales sobre cinéticas de liberación de principios activos se puede realizar con herramientas informáticas destinadas al tratamiento de datos como los son MATLAB, Microsoft EXCEL, MATHEMATICA o R (Puebla M, 2012). A continuación, se muestran algunos modelos matemáticos de liberación presentes en formas farmacéuticas de liberación controlada.

Cinética de orden cero.

Este modelo matemático relaciona la cantidad de fármaco disuelto con el tiempo, donde la cinética de liberación de principio activo es producto de un fenómeno de disolución independiente de la concentración dando una liberación del principio activo constante. La cinética de orden 0 se puede demostrar con la siguiente expresión matemática.

$$Q_t = k_0 t$$

Donde Q_t es la tasa de liberación en el tiempo t , K_0 es la constante del modelo de orden cero para el tiempo inverso. Se puede manifestar en sistemas de liberación dominados por el hinchamiento y en matrices formadas por películas muy delgadas. (Puebla M, 2012)

Cinética de primer orden

Presenta una liberación dependiente a la concentración el principio activo, liberándose de acuerdo con la concentración de principio activo remanente en la forma farmacéutica por medio del fenómeno de disolución. se puede representar con la siguiente expresión matemática.

$$Q_t = Q_\infty(1 - e^{-k_1t})$$

Donde Q_∞ es la fracción total de principio activo liberado, Q_t la tasa de liberación en el tiempo t y k_1 la constante de primer orden (Puebla M, 2012).

Higuchi

Es un modelo matemático semi empírico basado en la segunda ley de Fick que explica la tasa de liberación de fármacos sólidos suspendidos aplicado para tabletas o sistemas transdérmicos, donde considera lo siguiente: la concentración del fármaco en la matriz es mayor que la solubilidad del fármaco, la difusión del fármaco se lleva a cabo en una sola dimensión, las partículas del fármaco son de un tamaño menor que el grosor del sistema, el efecto del hinchamiento de la matriz y la disolución son despreciables, la difusividad del fármaco es constante. Este modelo se puede expresar con la siguiente ecuación matemática.

$$Q_t = kt^{1/2}$$

Donde Q_t es la velocidad de liberación del principio activo en el tiempo t y K es la constante de disolución de Higuchi (Puebla M, 2012).

Korsmeyer-Peppas.

Es una generalización de la ecuación de Higuchi empleada para analizar la liberación en sistemas poliméricos, sistemas de liberación no conocidos o cuando se presentan más de un fenómeno de transporte. Se expresa con el siguiente modelo matemático

$$Q_t = kt^n$$

Donde Q_t es la velocidad de liberación en el tiempo t , k es la constante de las nanopartículas incorporando estructuras geométricas características es el exponente de liberación que indica el mecanismo de velocidad de liberación.

Un valor de $n = 0.5$ se expresa el modelo de Higuchi el cual corresponde a un proceso de transporte caso 1 o difusión fickiana, un valor de $n=1$ expresa que el modelo es independiente del tiempo, correspondiendo una cinética de orden 0 por lo que se conoce como transporte caso 2, un valor de n entre $0.5 - 1$ se expresa una superposición de ambos mecanismos, difusión e hinchamiento o también conocido como transporte anómalo o no fickiana, un valor de $n > 1$ es resultado de la contribución de difusión, relajación macromolecular y erosión del polímero (Puebla M, 2012).

5. Materiales y Métodos

Materiales.

El desarrollo de este proyecto se realizó en el laboratorio de Farmacotecnia ubicado en el edificio N-110 en la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Los materiales y equipos empleados en el proyecto se resumen en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Equipos utilizados a lo largo de proyecto.

Equipo	Marca	Modelo
Balanza analítica	Mettler Toledo	AB204-S/FACT
Disolutor	Hanson Research	SR8-Plus
Durómetro	Pharma Alliance Group	PAH 01
Espectrofotómetro UV-vis	Varian	Cary 50 Bio
Friabilizador	Temsa	JTR 04
Prensa hidráulica	Carver	3912
Taladro mecánico	Pros Kit	IPK-500
Vernier	VWR Stainless	Y305206

Tabla 4. Materias primas empleadas en el proceso de elaboración de comprimidos osmóticos de teofilina.

Materia prima	Proveedor	No. lote
Acetona	Meyer	TT0817346
Almidón de maíz pregelatinizado	Starch 1500	IN525414
Amarillo limón CDS 08	Droguería cosmopolita	10317-43669
Cloruro de potasio	Meyer	J0223225
Dióxido de silicio	Aerosil	N/A
Estearato de magnesio	N/A	N/A
HPMC K100 LV	Colorcon	IF-10807
Lauril sulfato de sodio	Reactivos CIVEQ	G0415163
Opadry® CA	Colorcon	TS070851
Teofilina Anhidra	DVA	18302011

5.1 Elaboración de comprimidos osmóticos de teofilina.

Elaboración de núcleos de teofilina

Se realizaron dos formulaciones de 100 g (125 tabletas) identificándolas como F1 y F2 con un peso de 800 mg y dosis de 240 mg de teofilina, la composición por comprimido se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 5. Formulación de comprimidos de teofilina para F1 y F2.

Materia prima	Función	% F1	F1 (mg)	% F2	F2 (mg)
Teofilina	Principio activo	30	240	30	240
Lauril sulfato de sodio	Tensoactivo	10	80	10	80
HPMC K100LV	Agente hinchable	5	40	10	80
Cloruro de potasio	Agente osmótico	35	280	35	280
Almidón de maíz pregelatinizado	Diluyente y desintegrante	19.35	154.8	12.85	102.8
Dióxido de silicio	Deslizante	0.15	1.2	0.15	1.2
Amarillo limón CDS 08	Colorante	-	-	1.5	12
Estearato de magnesio	Lubricante	0.5	4	0.5	4
Cantidad por tableta	-----	100	800	100	800

Tamizado

Todas las materias primas fueron tamizadas en un tamiz malla 20 # previo al mezclado

Mezclado

El mezclado en ambas formulaciones se realizó en bolsa de plástico durante 15 minutos donde al final del mezclado se adicionó estearato de magnesio y se mezcló por un tiempo estimado de 1.5 minutos.

Compresión

La compresión de los comprimidos fue realizada en una Presa hidráulica Carver 3912 de manera manual, pesando individualmente 800 mg por comprimido e instándolo en la matriz

donde se emplearon punzones cóncavos de 13 mm a una fuerza de compresión de 4 toneladas métricas (2700 psi).

Recubrimiento pelicular

El recubrimiento pelicular de los comprimidos de las formulaciones F1 y F2 se realizó utilizando Opadry CA (Acetato de celulosa) con un aumento en peso deseado del 10 %, el cual fue llevado a cabo en un bombo convencional añadiendo 8 baffles en las paredes interiores del bombo para mejorar la rotación de las tabletas, para dicho recubrimiento se completó el gramaje con placebo para llegar a un peso final de 1000 g, y considerando la posible pérdida en el proceso de recubrimiento, la solución de Opadry CA se preparó para un aumento de peso del 13%. Las condiciones utilizadas en el proceso de recubrimiento fueron las siguientes

Tabla 6. Condiciones utilizadas en el proceso de recubrimiento

Condiciones de operación	
Disolvente (Acetona/Agua)	90/10
Contenido de solidos	7%
Velocidad del proceso	20 rpm
Velocidad de la bomba peristáltica	10 rpm
Presión del aire	25 psi
Velocidad de atomización	6.95 g/min
Temperatura del proceso	27 °C
Distancia de pistola	10 cm

Perforación con taladro mecánico

La perforación de la membrana semipermeable en las tabletas se realizó con un taladro mecánico Pros Kit IPK-500 con broca de 0.5 mm, realizando la incisión en el centro del comprimido en un Angulo de 90°C.

Diagrama de flujo del proceso para la elaboración de comprimidos osmóticos de teofilina

A continuación, se muestra un diagrama de flujo del proceso para la elaboración de comprimidos osmóticos hinchables de teofilina identificando las variables del proceso empleadas en la elaboración de los comprimidos osmóticos de F1 y F2.

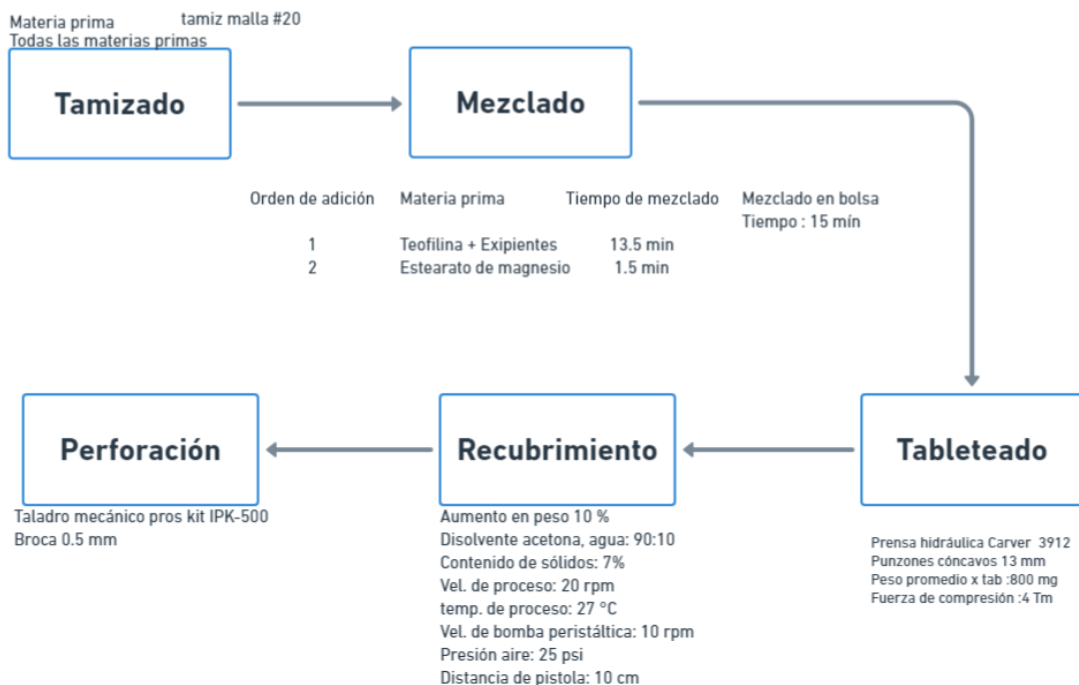


Figura 5. Diagrama de flujo del proceso para la elaboración de comprimidos osmóticos de teofilina identificando las variables del proceso.

5.2 Control de calidad de los comprimidos.

El control de calidad de los comprimidos se realizó como se describen en la 13^a Ed. de la FEUM.

Resistencia a la ruptura (Dureza).

La dureza se determinó empleando 10 tabletas de forma diametral en un durómetro Pharma Alliance Group, PAH 01, y con estos datos se determinó el valor promedio, desviación estándar y CV tomando como criterio un $CV \leq 6\%$

Friabilidad

Diez comprimidos se colocaron previamente pesados, en el Friabilizador Temsa, JTR 04 a una velocidad de 25 ± 1 rpm durante 4 minutos posterior se pesaron y se determinó el porcentaje de pérdida. De acuerdo con la 13ª Ed de la FEUM la pérdida de peso no debe ser mayor al 1%, ni tampoco debe presentar agrietamientos o fracturas en las tabletas.

Variación de peso

En una balanza Mettler Toledo AB204-s/Fact se pesaron 20 tabletas de manera individual como lo describe la 13ª Ed de la FEUM donde se calculó el promedio, desviación estándar y CV este no debe ser mayor al 3 %.

Prueba de dimensiones

Se tomaron medidas del ancho y diámetro en las tabletas con un vernier VWR Stainless Y305206, con los datos obtenidos se determinó el promedio, desviación estándar y CV no mayor al 3 % (Romero M, 2020).

Valoración

Diez tabletas sin membrana y pesadas de manera individual se trituraron, y del polvo triturado se pesaron con exactitud 43.3 mg equivalentes a 13 mg de teofilina y se añadieron a un matraz aforado de 50 ml, se aforó con agua destilada obteniendo una concentración de 0.26 mg/

mL de teofilina, se sónico por 25 minutos y posteriormente se filtró con un acrodisco de acetato de celulosa de 0.45 μm . Se tomaron 250 μL de la solución filtrada y se aforó a 10 mL obteniendo una concentración de 6.5 $\mu\text{g/mL}$. Las muestras se leyeron en un espectrofotómetro Varian 50 Bio a 272 nm utilizando agua destilada como blanco.

Uniformidad de dosis

De acuerdo con lo descrito en la 13^o edición de FEUM para tabletas recubiertas mayores a 25 mg de principio activo, la prueba de uniformidad de dosis se realiza por el método de variación de masa en donde se considera como homogénea la distribución del principio activo en las tabletas. Para dicho método se emplearon los pesos de las 10 tabletas usadas en la valoración empleando la siguiente formula:

$$xi = \frac{m_1 A}{\bar{m}}$$

En donde:

xi es el contenido estimado individual de las unidades analizadas.

m_1 las masas individuales de las unidades analizadas

A el contenido de principio activo declarado en porcentaje.

m es la media de las masas individuales.

5.3 Validación del método de cuantificación de teofilina para perfiles de disolución por espectrometría de UV.

La guía de validación de métodos analíticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México (CNQFBM) establece los parámetros de validación en función de la aplicación analítica de un método analítico en dicho caso los parámetros a evaluar en la validación son linealidad del sistema, precisión del sistema, exactitud y repetibilidad, precisión intermedia y linealidad del método.

Preparación del medio

Para la preparación de 1 litro de Fluido intestinal simulado (FIS) pH 7.5 se siguió la metodología descrita en la 13ª Ed. de la FEUM, donde.

se disolvieron 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 250 mL de agua y se adicionaron 190 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 N, y se ajustó el pH a 7.5 ± 0.1 y se aforó a 1L

Preparación de solución hidróxido de sodio 0.2 N

Para la preparación de 250 mL de NaOH 0.2 N se disolvió 2 g de escamas de NaOH en 250 mL

Preparación de la solución stock de Teofilina (0.26 mg/ mL)

Se pesaron con exactitud 13 mg de estándar de referencia de teofilina anhidra, adicionándolos a un matraz aforado de 50 mL, se aforó con FSI, obteniendo una concentración de 0.26 mg /mL

Lectura de las muestras

Las muestras analíticas se leyeron a una longitud de onda de 272 nm en un espectrofotómetro UV Varian Cary 50 Bio

Linealidad del sistema

Se prepararon 5 niveles de concentración por triplicado tomando como concentración central la concentración que representa el 100% del analito ($6.5 \mu\text{g} /\text{mL}$), los niveles de concentración empleados para la linealidad del sistema fueron: 80, 90, 100, 110 y 120%.

Para la preparación de la curva de linealidad del sistema se adicionaron alícuotas con volúmenes definidos de sol stock de teofilina y se aforaron a un volumen de 10 ml como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 7. Preparación de concentraciones de linealidad del sistema.

Nivel %	Alícuota(μ L)	Aforo (ml)	Concentración final (μ g /mL)
120	300	10	7.8
110	275	10	7.15
100	250	10	6.5
90	225	10	5.85
80	200	10	5.2

con los datos obtenidos se determinó el valor de regresión lineal tomando como criterio de aprobación $R^2 \geq 0.98$.

Precisión del sistema.

Se realizó un sextuplicado de una dilución equivalente al 100 % del analito (6.5 μ g /mL), tomando una alícuota de 250 μ L de la solución stock de teofilina y aforando a un volumen de 10 ml obteniendo una concentración de 6.5 μ g /mL. Con las absorbancias obtenidas se calculó: el promedio; desviación estándar y CV tomando como criterio de aceptación un valor de $CV \leq 1.5$ %

Exactitud y repetibilidad.

Se realizó por sextuplicado los niveles de concentración 80 ,90, 100, 110, 120%, empleando diluciones de placebo cargado (placebo + API), para ello se tomaron alícuotas de volumen definido de sol stock de teofilina y de solución placebo, se trasvasaron a un matraz aforado de 10 ml como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 8. Preparación de concentraciones para exactitud y repetibilidad.

Nivel %	Alícuota sol stock placebo (μL)	Alícuota sol stock teofilina (μL)	Aforo (ml)	Concentración final ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
120	300	300	10	7.8
110	275	275	10	7.15
100	250	250	10	6.5
90	225	225	10	5.85
80	200	200	10	5.2

Con los datos obtenidos se determinó el % de recobro y el % CV del porcentaje de recobro teniendo como criterio de aprobación % de recobro 97-103 y $\text{CV} \leq 1.5\%$

Linealidad y precisión del método.

Se realizó por triplicado 3 niveles de concentración empleando los niveles de concentración de 130, 100, 40% como lo describe CNQFBM para la validación de disolución empleando placebo cargado como muestra analítica, la preparación se realizó añadiendo alícuotas de volúmenes conocidos de solución stock de teofilina y solución placebo, y se aforo a 10 mL como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 9. Preparación de concentraciones para linealidad y precisión del método

Nivel %	Alícuota sol stock placebo (μL)	Alícuota sol stock teofilina (μL)	Aforo (ml)	Concentración final ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
130	325	325	10	8.45
100	250	250	10	6.5
40	100	100	10	2.6

Precisión intermedia.

La precisión intermedia se realizó en dos días diferentes por analistas diferentes empleando, los mismos instrumentos y/o equipos, por lo que se realizó un triplicado de 3 diluciones con nivel de concentración del 100% (6.5 µg /mL) posterior a con los datos obtenidos se determinó el CV entre ambos analistas tomando como criterio aprobatorio $CV \leq 3 \%$.

5.4 Prueba de disolución.

Se uso como medio, fluido intestinal simulado sin pancreatina (FIS) pH 7.5 para la prueba de disolución el cual fue desgasificado por ultrasonido previo a su uso, dicha prueba se realizó en un disolutor Hanson research SR8-plus con el aparato 2 (paletas) a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ a 50 rpm, el muestreo se realizó con reposición de volumen tomado alícuotas de 5 mL en los tiempos de 15, 30, 45 minutos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 24 horas. Las lecturas de las muestras se realizaron en un espectrofotómetro Varian, Cary 50 Bio UV-VIS a una longitud de onda de 272 nm.

5.5 Determinación de la cinética de liberación y comparativa en la liberación de F1 y F2.

Se empleo el complemento de EXCEL Ddsolver específico para perfiles de disolución para determinar la cinética de liberación y el factor de similitud entre F1 y F2.

6. Resultados y discusión

6.1 Elaboración de comprimidos osmóticos de teofilina

Elaboración de los núcleos.

Los núcleos de teofilina fueron realizados por compresión directa con un peso teórico de 100 g por formulación. para F1 se obtuvo un rendimiento de 94.9% con un total de 118 tabletas producidas, mientras que para F2 se obtuvo un rendimiento de 98.4% con un total de 122 tabletas producidas.

Recubrimiento pelicular.

El proceso de recubrimiento pelicular partió de un peso inicial de 1000 g y finalizó con un peso de 1109.2 g con duración de 4 horas con 25 minutos, obteniendo un rendimiento del 98.14% y una eficacia del proceso de 84%. Se determinó la variación de peso en las tabletas posterior al recubrimiento donde se presentó un peso de 881.1 ± 7.48 mg para F1 y 881.3 ± 8.5 mg para F2, el aumento en peso por formulación fue de 9.51% para F1 y de 9.62% para F2.

En la Figura 6 se muestra un comprimido cortado de forma transversal donde se puede apreciar la membrana semipermeable que rodea el comprimido.



Figura 6. Membrana semipermeable de los comprimidos recubiertos de F1

Perforación con taladro mecánico.

Las perforaciones de la membrana semipermeable de F1 como de F2 se realizó de forma perpendicular con un diámetro de 0.5 mm como se muestra en la Figura 7.



Figura 7. Perforación de los comprimidos recubiertos vista desde un corte transversal en microscopio.

6.2 Control de calidad de las tabletas.

Resistencia a la ruptura (dureza).

La formulación F1 mostró una dureza de 8.57 ± 0.43 kp con un CV de 5 % mientras que F2 mostró una dureza mayor de 11.06 ± 0.47 kp con un CV de 4.29 % esto fue debido al aumento de concentración de HPMC K 100LV en F2. El cual es un excipiente que presenta propiedades reológicas adecuadas para la compresión directa en la formulación de forma farmacéuticas de liberación modificada (Colorcon, 2009)

Friabilidad

En F1 se obtuvo un peso inicial de 8.0115 g y posterior a la prueba se obtuvo un peso final de 8.0683 g teniendo un porcentaje de pérdida del 0.39%, respecto a F2 se obtuvo un peso

inicial de 8.0683 g y un peso final de 8.0408 g presentando un porcentaje de pérdida del 0.34 %. La friabilidad en ambas formulaciones es adecuada para el recubrimiento ya que presentan un valor menor al 0.5 % que es recomendado para el recubrimiento pelicular de comprimidos (DVA, 2023).

Variación de peso

En las formulaciones F1 y F2 se obtuvieron valores de peso muy similares, de 804.57 ± 9.09 mg para F1 y 803.97 ± 7.55 mg para F2, en ambos casos se cumpliendo con $CV \leq 3\%$ y todas las tabletas pesadas tienen un peso entre el $\pm 5\%$ respecto al promedio (760 -840 mg) como lo especifica la 13ª Ed. de la FEUM. Los resultados desarrollados se muestran en el Anexo 1.

Prueba de dimensiones

Los comprimidos de F1 y F2 presentan dimensiones similares respecto al diámetro y ancho de la tableta, presentando para F1 y F2 un diámetro de 13.38 mm, y espesor de 5.7 mm para F1 y de 5.67 mm para F2 respectivamente, ambas formulaciones presentan un CV menor al 1 %, la baja variabilidad en las dimensiones de los comprimidos muestra que el proceso de compresión mostró baja variación durante el proceso. Los resultados desarrollados se muestran en el anexo 1.

Valoración

Ambas formulaciones se encuentran dentro del intervalo de 90-110% en donde para F1 se obtuvo una concentración del 102.33 % y F2 de 103.89 % respecto a la concentración declarada

de teofilina, por lo que el proceso de mezclado se realizó adecuadamente y la distribución del principio activo fue homogénea, los resultados desarrollados se muestran en el Anexo 2.

Uniformidad de dosis

El valor de \bar{x} para F1 fue de $102.33 \pm 0.74\%$ y para F2 de $103.89 \pm 0.65\%$ ambos dentro de lo establecido del 90-110%, se mostró un valor de aprobación de 1.78 para F1 y de 1.57 para F2 ambos valores bajos debido a la desviación estándar baja en los pesos de las tabletas sin recubrimiento cumpliendo el criterio de L1 menor a 15. Los resultados desarrollados se muestran en el anexo 2.

6.3 Validación del método de cuantificación de teofilina por espectrometría de UV

A continuación, se muestran la tabla de resultados resumida de la validación en donde todos los parámetros a evaluar cumplen con lo establecido por la guía de validación de métodos analíticos del CNQFBM. Los resultados desarrollados de la validación muestran en el anexo 3

Tabla 10. Resultados simplificados de la validación.

Parámetro evaluado	Resultado obtenido	Criterio de aceptación
Linealidad del sistema	$R^2 = 0.99$	$R^2 \geq 0.99$
Precisión del sistema	CV = 0.94	CV \leq 1.5%
Exactitud y repetibilidad	promedio % de recobro 101.65 % y CV 2.17 para F1 promedio % de recobro 99.13 % y CV 2.05 para F2	CV \leq 3%; promedio % de recobro entre 97-103 %
Linealidad del método	promedio % de recobro 100.96, % CV 1.7 y $R^2 = 0.99$ para F1 promedio % de recobro 101.00 % CV 1.73 y $R^2 = 0.99$ para F2	CV \leq 3%; promedio % de recobro entre 97-103 %; $R^2 \geq 0.99$
Precisión intermedia	CV de los dos analistas = 2,8%	CV \leq 3% entre dos analistas

Respecto a la linealidad del sistema y método, se comprobó que la cuantificación de teofilina por espectrometría UV muestra un comportamiento lineal siendo proporcional la concentración teofilina respecto a la absorbancia, con la precisión del sistema se comprobó que la variación es mínima entre las distintas lecturas del equipo, el porcentaje de recobro de F1 y F2

en la prueba de exactitud y repetibilidad se mostraron dentro de los parámetros de 97-103 % demostrando que hay una cercanía entre los valores obtenidos y el valor real de la concentración (mg añadidos Vs mg recuperados) y la precisión intermedia mostró que si hay variabilidad entre un analista y otro pero se encuentra dentro del límite permitido esto debido principalmente en cómo se realiza el pipeteo, aforo de matraces y en la preparación de diluciones.

6.4 Prueba de disolución

En ambas formulaciones se observó una baja liberación, en F1 se obtuvo una liberación del 2.63 % equivalentes a 6.32 mg a las 24 horas, mientras que para F2 se obtuvo 2.30 % equivalentes a 5.53 mg a las 24 horas, como se muestra en la Figura 8, presentaron un tiempo de latencia (tlag) de 4 y 3 horas respectivamente para F1 y F2.

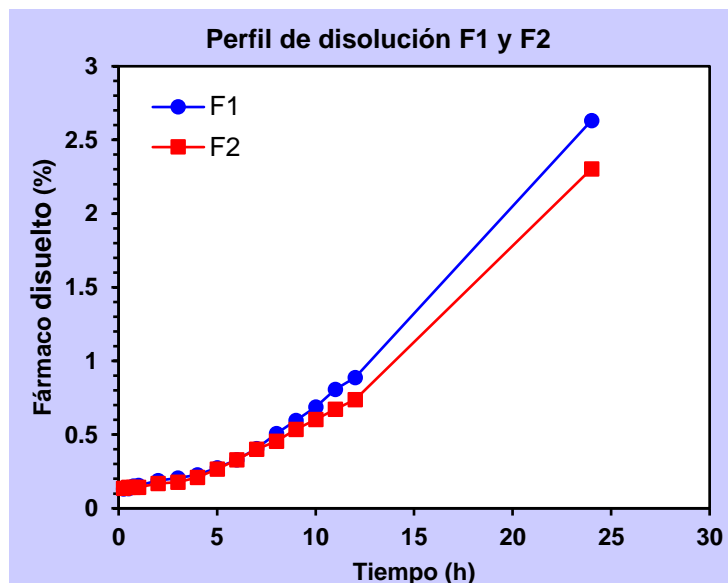


Figura 8. Perfiles de disolución de F1 y F2

Se descartó que la concentración del HPMC K100 LV fuera un factor por considerar, debido a que al realizar el factor de similitud entre F1 y F2 se obtuvo un valor del 99.9,

demostrando que no hay diferencia significativa en la liberación de teofilina en emplearse 5 o 10 % (NOM-177-SSA1-2013, 2013).

Se observó una baja liberación de teofilina en ambas formulaciones debido a que en el interior de sistema hubo una interacción química entre los iones de potasio aportados por el KCl y el lauril sulfato de sodio provocando la formación de cristales insolubles de lauril sulfato de potasio (Hejazi *et al.*, 2013), esto tubo impacto en la liberación de teofilina debido a la reducción del efecto solubilizante del lauril sulfato de sodio generando una baja dispersión del fármaco en el interior del sistema, al igual que una disminución de la presión osmótica (Hadjira Rabti *et al.* 2014), por lo que no formó una solución saturada de fármaco en el interior del sistema que es indispensable para la liberación del mismo (Baena Y. *et al.*, 2006).

Cinética de liberación

No se determinó la cinética de korsmeyer-Peppas debido a que la liberación en ambas formulaciones no alcanzaba 60% de liberación lo cual es un requisito indispensable para determinar este modelo matemático (Pineda A, 2013), el modelo matemático al que más se acoplaron las liberaciones en ambas formulaciones fue de orden 0 la cuál muestra un valor de R^2 de 0.90 en ambas formulaciones, un valor de error cuadrado (MSE) y un criterio de información Akaile (AIC) más bajo que los otros modelos matemáticos indicando que hay una menor variación y un mayor acoplamiento de los datos que en las otras cinéticas de liberación; estos valores se puede observar en la tabla 11. Por otra parte, es importante señala que el valor de R^2 en la cinética de liberación de orden 0 se muestra ligeramente bajo debido que se tomó en cuenta el último punto al momento de realizar los modelos matemáticos aun así este modelo fue el que más se acoplo en la liberación de teofilina en ambas formulaciones.

Tabla 11. Cinéticas de liberación en las formulaciones F1 y F2

	F1			F2		
	R ²	MSE	AIC	R ²	MSE	AIC
Orden cero	0.9077	0.0375	-6.3296	0.9026	0.0295	-10.1495
primer orden	0.8986	0.0384	-5.9171	0.8934	0.0301	-9.8034
higuchi	0.8451	0.0629	1.9628	0.8096	0.0577	0.5757

R²: Coeficiente de determinación; MSE: Error cuadrado; AIC: Criterio de información akaike

7. Conclusiones

Se elaboraron satisfactoriamente formulaciones de comprimidos osmóticos elementales hinchables de teofilina cumpliendo casi todos los criterios a evaluar en las pruebas de control de calidad para comprimidos con base en la 13° edición de la FEUM, de igual manera se logró validar el método de cuantificación de teofilina por espectrometría de UV de acuerdo con la Guía de validación de Métodos analíticos editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México A.C. Se demostró que la concentración del excipiente HPMC K100 LV no muestra influencia en la liberación de teofilina para la formulación de comprimidos osmóticos hinchables. Se mostró una baja liberación en ambas formulaciones causada por la interacción química entre los iones potasio y el lauril sulfato de sodio originando cristales insolubles de lauril sulfato de potasio, a pesar de ello se determinó la cinética de liberación con los datos recopilados mostrando ambas formulaciones una liberación de orden 0.

8. Recomendaciones

Se recomienda realizar un diseño de experimentos sustituyendo el KCl por otro agente osmótico como el NaCl, manitol o fructosa, y a su vez tomando como variables la concentración del agente osmótico y del lauril sulfato de sodio con la finalidad de optimizar la liberación de teofilina en comprimidos osmóticos hinchables

9. Referencias bibliográficas.

- Baena Y., Aragón M., Plinio A., Rosas J. y Ponce L. (2006). Sistemas osmóticos de administración oral. *Revista Colombiana De Ciencias Químicas Farmacéuticas*. 35 (2), 192-211.
- Bornachera Moreno. L.C. 2019. Formas farmacéuticas de liberación controlada: sistema oros *Universidad de Cartagena*.
- Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos (2002). Guía de Validación de métodos Analíticos.
- Colorcon. (2009). METHOCEL Premium DC2 Cellulose Ethers <https://www.colorcon.com/markets/pharmaceuticals/distributed-polymers/hydrophilic-matrix-tablets/methocel-dc2>
- DVA. (2023). Requerimientos mínimos de tabletas para ser recubiertas. *EasyCoat*. <https://www.easycoat.com/requerimientos-minimos-tabletas-recubiertas/>
- EMA. (2014). Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation.
- Fernández, I. Rosado, C. Oliver, M. (1995). Comportamiento farmacocinético de una forma farmacéutica de liberación controlada de teofilina en función del intervalo de tiempo. *Farm Hosp*. 19 (5), 267-272
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 13 ed. México; 2020.
- Gold, L., Montealegre, F., Allen-Ramey, F., Jardim, J., Sansores, R., Sullivan, S. (2014). Asthma control and cost in Latin America. *Value in health regional issues*, 25-2

- Hadjira Rabti *et al.* (2014). Carbamazepine solubility enhancement in tandem with swellable polymer osmotic pump tablet: A promising approach for extended delivery of poorly water-soluble drugs. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 9, 146-154
- Hernández Torres, J. E. y Melgoza Contreras L. M. (2014). Principales sistemas osmóticos orales. *Revista Mexicana De Ciencias farmacéuticas*, 45(3),7-16
- Hejazi, S. M., Erfan, M., & Mortazavi, S. A. (2013). Precipitation Reaction of SDS and Potassium Salts in Flocculation of a Micronized Megestrol Acetate Suspension. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 12(3), 239–246.
- Milena, M, y Tuneu,L. (2003). Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre asma bronquial. *Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica*.
- NOM-177-SSA3-2013. (2013): Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad: SSA
- PLM. (2015). Diccionario de especialidades farmacéuticas ed 61. ediciones PLM.
- Polimorfismo las muchas caras de cristalización. (2023) *Capital más rápido*.
[xhttps://fastercapital.com/es/contenido/Polimorfismo--las-muchas-caras-de-cristalizacion.html](https://fastercapital.com/es/contenido/Polimorfismo--las-muchas-caras-de-cristalizacion.html)
- Pineda, A. (2013) Liberación controlada de fármacos en geometrías elipsoides [Tesis de ingeniería]. *Universidad Nacional Autónoma de México*

- Puebla M. (2012) Estudio de la influencia de los parámetros tecnológicos y de formulación sobre la liberación de teofilina en comprimidos matriciales lipídicos. [Tesis de doctorado]. *Universidad De Granada Facultad De Farmacia*.
- QUIMIPUR (2015). Ficha de datos de seguridad. Teofilina anhídrida
- Redondo, L. (2015). Estudio de equivalencia in vitro de formulaciones genéricas. *Universidad Complutense Madrid*.
- Romero M. (2020). diseño, desarrollo y evaluación de tabletas osmóticas de liberación prolongada de metoprolol succinato [Tesis de maestría]. *Universidad Autónoma De Nuevo León*.
- Rubén R. (2021). Diseño de una bomba osmótica para la distribución de fármacos en pacientes con disfunciones cardíacas. *Universidad Politécnica de Valencia*.
- Secretaría de Salud. (2020). Programa de acción para la prevención y control de enfermedades respiratorias crónicas 2020-2024
- Solís María del Mar. (s.f.). tema 8. Xantinas. *Alcoholismo y drogas*.
- Somani, A., Thelen, K., Zheng, S., *et al.* (2016). Evaluation of changes in oral drug absorption in preterm and term neonates for Biopharmaceutics Classification System (BCS) class I and II compounds. *Br J Clin Pharmacol*. 81(1):137-47.

10. Anexos

Anexo 1 Resultados pruebas físicas

Variación de peso.

	Previo al recubrimiento		Posterior al recubrimiento		
	Variación de peso		Variación de peso		
	F1 (mg)	F2 (mg)	F1 (mg)	F2 (mg)	
1	791.2	826.3	1	881.5	878
2	795.1	799.1	2	891.5	872
3	797.3	813	3	881.7	888
4	803	800.7	4	886.2	872
5	802	791.9	5	878.8	888
6	800.4	811	6	871.4	895.5
7	807.3	802.9	7	871.3	880
8	809.1	805.1	8	890.4	869.5
9	804.5	807.7	9	884	889
10	807.7	793.9	10	864	886.2
11	790.1	795.9	11	887	882
12	814	803.1	12	884.5	893.3
13	806	800.9	13	877.9	882
14	810.4	806	14	881.8	885.2
15	801.8	807	15	878.8	865.2
16	802.9	795.9	16	875.7	873
17	821.5	804	17	872.1	889
18	821.2	805	18	891.1	876
19	814.6	805	19	889.5	874
20	791.3	805	20	882.7	888
Promedio	804.57	803.97	Promedio	881.10	881.30
Desviación	9.09	7.55	Desviación	7.48	8.50
CV	1.13%	0.94%	CV	0.85%	0.96%

Resistencia a la ruptura (Dureza)

	Resistencia a la ruptura	
	F1 (kp)	F2(kp)
1	9.14	12.22
2	8.27	11.18
3	8.44	10.88
4	9.06	10.55
5	8.66	10.96
6	9.09	10.89
7	7.89	11.44
8	8.53	10.89
9	8.09	10.88
10	8.48	10.7
Promedio	8.57	11.06
Desviación	0.43	0.47
CV	5.00%	4.29%

Dimensiones

	Dimensiones			
	Diámetro		Espesor	
	F1 (mm)	F2 (mm)	F1 (mm)	F2 (mm)
1	13.39	13.38	5.67	5.64
2	13.38	13.38	5.7	5.64
3	13.38	13.38	5.62	5.72
4	13.38	13.38	5.73	5.69
5	13.4	13.38	5.72	5.71
6	13.38	13.39	5.74	5.66
7	13.39	13.38	5.69	5.67
8	13.37	13.37	5.69	5.66
9	13.4	13.37	5.7	5.66
10	13.34	13.38	5.69	5.65
Promedio	13.38	13.38	5.70	5.67
Desviación	0.02	0.01	0.03	0.03
CV	0.13%	0.04%	0.59%	0.49%

Anexo 2 Valoración y uniformidad de dosis

Valoración.

	Abs 1	Abs 2	Abs 3	Promedio	Concentración		% Recuperado
					(µg / mL)	mg recuperados	
F1	0.378	0.381	0.378	0.379	6.65	13.00	102.33
F2	0.395	0.385	0.381	0.387	6.81	13.11	103.89

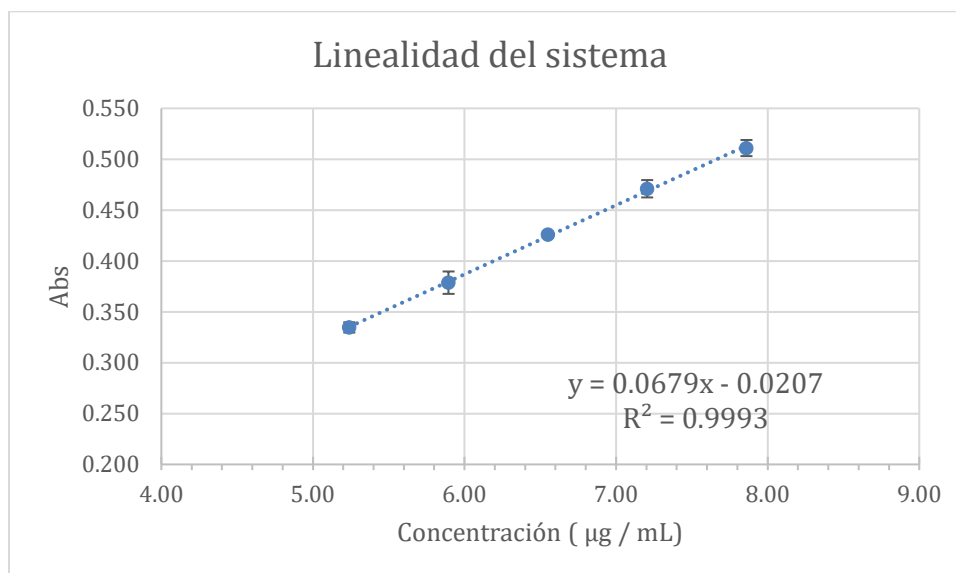
Uniformidad de dosis.

	F1		F2	
	Peso (mg)	Valor de xi	Peso (mg)	Valor de xi
1	799	102.56	807	105.06
2	786	100.89	805	104.80
3	794	101.92	795	103.50
4	805	103.33	795	103.50
5	805	103.33	797	103.76
6	799	102.56	792	103.11
7	792	101.66	800	104.15
8	798	102.43	799	104.02
9	799	102.56	798	103.89
10	795	102.05	792	103.11
Promedio	797.2	102.33	798	103.89
Desviación	5.77	0.74	5.01	0.65
CV	0.72	0.72	0.63	0.63
L1 para F1	1.78			
L1 para F2	1.57			

Anexo 3 Validación del método

Linealidad del sistema

Concentración $\mu\text{g / mL}$	Abs			Promedio
	1	2	3	
7.86	0.508	0.505	0.52	0.511 ± 0.008
7.205	0.47	0.463	0.48	0.471 ± 0.009
6.55	0.424	0.428	0.426	0.426 ± 0.002
5.895	0.378	0.39	0.368	0.379 ± 0.011
5.24	0.334	0.34	0.33	0.335 ± 0.005



Precisión del sistema

Núm.	Abs
1	0.409
2	0.411
3	0.404
4	0.401
5	0.409
6	0.409
Desviación estándar	0.0038
Promedio	0.407
CV	0.94%

Exactitud y repetibilidad Formulación 1

Concentración %	1		2		3		4		5		6		Concentración promedio	Mg adicionados	Mg recuperados	% recobro
	Abs	Concentración (µg / mL)	Abs	Concentración (µg / mL)	Abs	Concentración (µg / mL)	Abs	Concentración (µg / mL)	Abs	Concentración (µg / mL)	Abs	Concentración (µg / mL)				
80	0.375	5.83	0.359	5.59	0.359	5.59	0.3618	5.63	0.361	5.62	0.365	5.68	5.66 ± 0.089	13.50	14.14	104.77
90	0.41	6.34	0.405	6.27	0.388	6.02	0.4	6.20	0.4	6.20	0.402	6.23	6.21 ± 0.108	13.50	13.80	102.19
100	0.469	7.21	0.438	6.76	0.444	6.84	0.446	6.87	0.446	6.87	0.444	6.84	6.90 ± 0.159	13.50	13.80	102.23
110	0.4957	7.61	0.466	7.17	0.48	7.37	0.484	7.43	0.483	7.42	0.48	7.37	7.40 ± 0.140	13.50	13.45	99.60
120	0.551	8.42	0.501	7.68	0.518	7.93	0.537	8.21	0.53	8.11	0.52	7.96	8.05 ± 0.254	13.50	13.42	99.43
Promedio															101.65	
Desviación estandar															2.21	
cv del porcentaje															2.17	

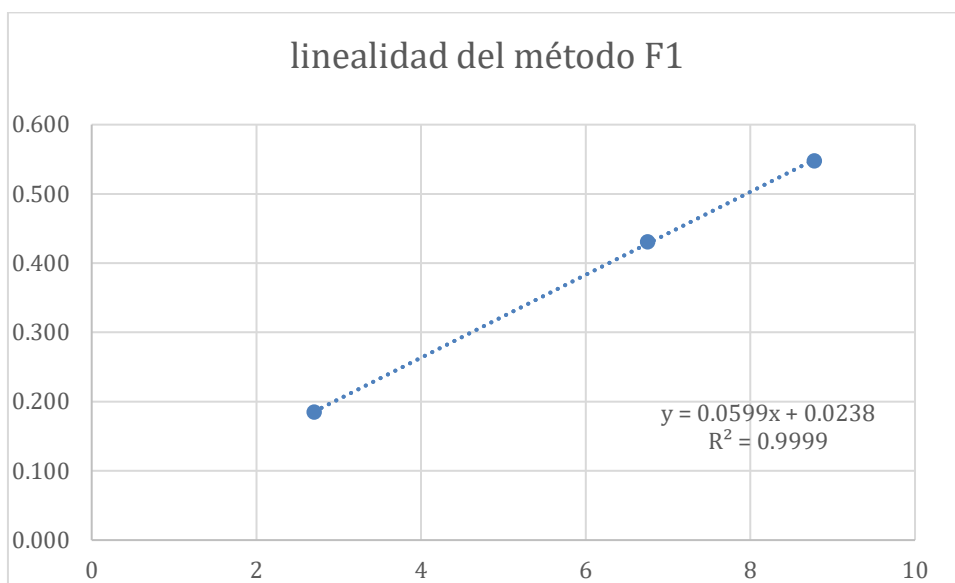
Formulación 2

Concentración %	1		2		3		4		5		6		Concentración promedio	Mg adicionados	Mg recuperados	% recobro
	Abs	Concentración (µg / mL)	Abs	Concentración (µg / mL)	Abs	Concentración (µg / mL)	Abs	Concentración (µg / mL)	Abs	Concentración (µg / mL)	Abs	Concentración (µg / mL)				
80	0.35	5.46	0.358	5.58	0.349	5.44	0.352	5.49	0.3445	5.38	0.3604	5.61	5.49 ± 0.087	13.50	13.73	101.73
90	0.399	6.18	0.395	6.12	0.39	6.05	0.389	6.03	0.388	6.02	0.393	6.09	6.08 ± 0.062	13.50	13.52	100.13
100	0.437	6.74	0.439	6.77	0.435	6.71	0.445	6.86	0.423	6.53	0.436	6.73	6.72 ± 0.106	13.50	13.45	99.61
110	0.47	7.23	0.473	7.27	0.47	7.23	0.471	7.24	0.465	7.15	0.476	7.32	7.24 ± 0.053	13.50	13.16	97.49
12	0.515	7.89	0.516	7.90	0.513	7.86	0.512	7.85	0.506	7.76	0.505	7.74	7.83 ± 0.068	13.50	13.06	96.70
Promedio															99.13	
Desviación estandar															2.04	
CV del porcentaje															2.05	

Linealidad del método

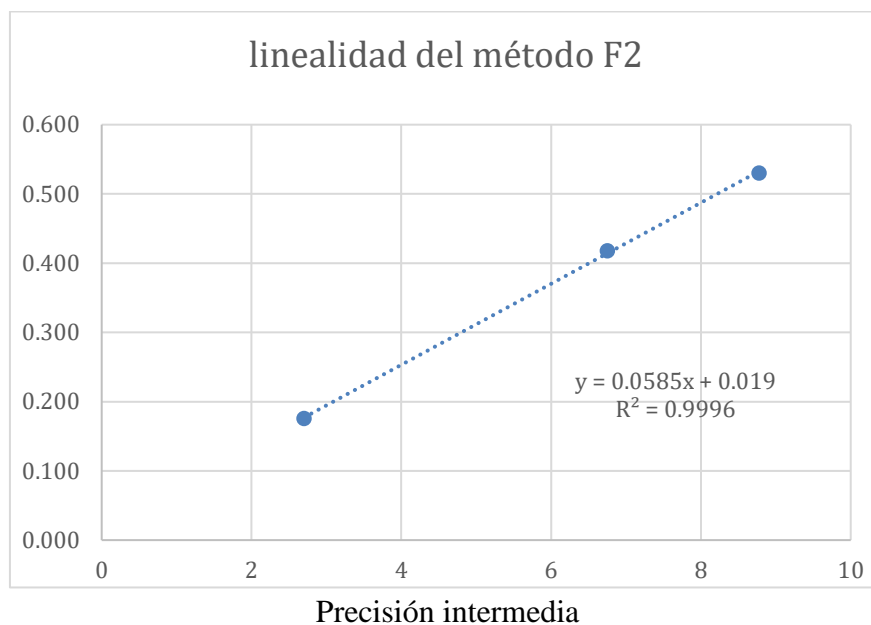
Formulación 1

Concentración	Abs	Promedio abs	Valor de x	Mg adicionado	Mg recuperados	% de recobro		
2.7	0.186	0.183	0.185	0.185 ± 0.002	2.686	13.5	13.43	99.47
6.75	0.4345	0.427	0.43	0.431 ± 0.004	6.790	13.5	13.58	100.59
8.775	0.531	0.554	0.558	0.548 ± 0.015	8.746	13.5	13.88	102.83
promedio							100.96	
Desviación estándar							1.713	
Cv							1.70	



Formulación 2

Concentración	Abs			Promedio abs	Valor de x	Mg adicionado	Mg recuperados	% de recobro
2.7	0.1652	0.174	0.188	0.176 ± 0.011	2.679	13.5	13.40	99.23
6.75	0.412	0.416	0.426	0.418 ± 0.007	6.821	13.5	13.64	101.04
8.775	0.532	0.5292	0.529	0.530 ± 0.002	8.736	13.5	13.87	102.72
							Promedio	101.00
							Desviación estándar	1.745
							Cv	1.73



	Abs	
	Analista 1/Dia 1	Analista 2/Dia 2
	0.426	0.44
	0.428	0.437
	0.412	0.449
promedio	0.422	0.442
desviación	0.009	0.006
Cv	2.07%	1.41%
Cv entre ambos	2.81%	