

**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

Influencia del orificio de salida en comprimidos osmóticos elementales de Teofilina mediante rayo láser

Proyecto genérico

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

Etapa

Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas.

Alumna: Zaira Velázquez Calderón

Matrícula: 2173064154

Luz María Melgoza C.
Asesora: Dra. Luz María Melgoza Contreras
Asesor: Dr. Efrén Hernández Baltazar

Lugar de desarrollo del proyecto

Laboratorio de Farmacotecnia, edificio N (UIDIS)
Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco

Fecha de inicio y terminación:

18 de Julio del 2022 al 18 de enero del 2023

Índice

1. INTRODUCCION.....	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.....	5
3. MARCO TEORICO.....	7
3.1. ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRÓNICAS	7
3.1.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	7
3.2 TEOFILINA	7
3.2.1. Propiedades de la Teofilina	8
3.2.2. Presentación comercial de Teofilina anhidra	9
3.2.3. Posología.....	9
3.3 FORMAS FARMACÉUTICAS	10
3.3.1. Clasificación de formas farmacéuticas.....	10
3.4 FORMAS FARMACEUTICAS DE LIBERACION MODIFICADA	12
3.4.1 COMPRIMIDOS OSMÓTICOS.....	13
3.4.2. Tipos de sistemas de bomba osmótica.....	14
3.4.3. Componentes de los sistemas osmóticos.....	16
3.5 PROCESO DE PRODUCCIÓN DE COMPRIMIDOS OSMÓTICOS ELEMENTALES.....	17
3.5.1 PRUEBAS REOLÓGICAS PARA SÓLIDOS	17
3.5.2 ACTIVIDADES UNITARIAS PARA LA ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS OSMOTICOS.....	18
3.5.3 PRUEBAS DE CALIDAD PARA COMPRIMIDOS OSMÓTICOS ELEMENTALES.....	20
4. OBJETIVO GENERAL.....	25
4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
5. MATERIALES	26
6. METODOLOGÍA.....	28
6.1. Pruebas de identidad	29
6.2. Pruebas reológicas	31
6.3. Selección de colorante.....	34
6.4. Mezclado.....	35
6.5. Elaboración de los núcleos	35

6.6. Pruebas de control de calidad.....	35
6.7. Validación	37
6.8. Valoración	37
6.9. Uniformidad de contenido	37
6.10. Recubrimiento de película.....	38
6.11. Perforación de orificio de liberación	39
6.12. Prueba de disolución.....	39
6.13. Cinética de liberación.....	40
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
7.1. Ensayos de identidad a la teofilina.....	41
7.2. Reología.....	45
7.2.1. Microscopia Teofilina anhidra	45
7.2.2. Tamaño de partícula de Teofilina.....	46
7.2.3. Densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo, índice de Carr e índice de Hausner	46
7.3 Selección de colorante para F2.....	50
7.4 Mezclado.....	50
7.5 Elaboración de núcleos.....	51
7.6 Variación de masa, dureza y friabilidad	51
7.8 Validación para la cuantificación de teofilina en la prueba de valoración y uniformidad de contenido.....	53
7.9 Validación para la cuantificación de teofilina en perfiles de liberación	54
7.10 Valoración	55
7.11. Uniformidad de contenido	56
7.12. Recubrimiento	57
7.13. Perforación con rayo laser	57
7.14. Perfiles de disolución y cinética de liberación	59
8. CONCLUSIONES.....	65
9. PROPUESTA DE MEJORA	66
10. METAS ALCANZADAS	67
11. REFERENCIAS.....	68
12. ANEXOS	73

1. INTRODUCCIÓN

Los comprimidos osmóticos son formas farmacéuticas recubiertas de liberación controlada con unas características de diseño y funcionamiento especiales, ideales para mantener concentraciones plasmáticas dentro de un intervalo terapéutico, reduciendo efectos secundarios y frecuencias de administración (Hernández & Melgoza, 2014). En este tipo de sistemas, la presión osmótica controla la liberación de los fármacos a través del empuje de estos por medio de un orificio de salida en la membrana. Todos estos sistemas se encuentran constituidos por un núcleo que contiene el fármaco, el cual está rodeado por una membrana semipermeable que contiene un orificio por donde se libera el principio activo (Baena *et al.*, 2006). Este orificio es prescindible para la correcta liberación del principio activo.

Dentro de los fármacos que requieren una liberación controlada se encuentra la teofilina, el cual es un fármaco usado para tratar afecciones respiratorias crónicas (ERC) las cuales se ubican entre las principales causas de muerte y discapacidad en el continente Americano. Entre las ERC se encuentran la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, y otros padecimientos respiratorios crónicos como enfermedades pulmonares ocupacionales e hipertensión pulmonar (OPS, 2021). Muchas de estas enfermedades pulmonares involucran sibilancias, la falta de aliento, opresión en el pecho causada por el asma, bronquitis crónica y enfisema (Medline, 2022). De tal modo que la Teofilina es uno de los medicamentos principales para el tratamiento de estas afecciones; sin embargo, presenta una ventana terapéutica estrecha, por lo que requiere de una administración oral controlada, lo que hace a este fármaco ideal para ser administrado en sistemas osmóticos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

Las enfermedades respiratorias crónicas (ERC) se encuentran entre las causas principales de muerte y discapacidad en el continente Americano. Las ERC incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, y otras enfermedades respiratorias crónicas como enfermedades pulmonares ocupacionales e hipertensión pulmonar. En el 2019 en el continente Americano las ERC causaron un total de 534 242 defunciones, 267 516 (50%) defunciones en hombres y 266 725 (50%) defunciones en mujeres. Lo que equivale a 35,8 defunciones por cada 100 000 habitantes, habiendo más defunciones en hombres que en mujeres. Por otro lado, en México de ese mismo año las ERC causaron 30.76 defunciones por 100 000 habitantes (OPS, 2021). Uno de los fármacos utilizados para el tratamiento de las ERC es la Teofilina, este fármaco es conocido por su corta vida media de eliminación (de 4-9 horas) y por presentar una ventana terapéutica demasiado estrecha (10-20mg/mL); sin embargo, más del 80% de los pacientes con niveles sanguíneos superiores a estos, comprendidos en un rango entre 20 a 29.9 mg/mL, presentan síntomas de toxicidad como cefalea, náuseas, hipotensión, palpitaciones, mareos, y dolor precordial, considerándose así a la teofilina un fármaco de alto riesgo. Así mismo, debido a la absorción y eliminación rápidas de la teofilina, junto a su estrecho margen de seguridad, es necesaria su administración frecuente en pequeñas dosis, para así poder mantener los niveles plasmáticos del fármaco y poder alcanzar sus efectos terapéuticos deseados (Ponce *et al.*, 2005). Los intervalos de dosificaciones de los fármacos están dentro de una ventana terapéutica que garantiza la eficacia del tratamiento y reduce los efectos tóxicos de los mismos. Sin embargo, en los sistemas convencionales se puede presentar una concentración ineficaz del fármaco en el sitio de acción trayendo como consecuencia efectos secundarios, o toxicidad si el fármaco se libera muy rápido (Hernández & Melgoza, 2014) como es el caso de la teofilina, por lo que para evitar estos problemas que presentan los sistemas convencionales, se recurre a los sistemas de administración controlada. Los sistemas osmóticos elementales permiten proporcionar una liberación controlada del principio activo, manteniendo concentraciones plasmáticas dentro del intervalo terapéutico requerido y reduciendo

efectos secundarios (Hernández & Melgoza, 2014). En estos sistemas el orificio de salida es un elemento primordial para la correcta liberación del fármaco, y es por ello la importancia de evaluar dicho orificio, ya que un tamaño pequeño puede incrementar la presión hidrostática en el núcleo modificando la cinética de liberación, y un tamaño muy grande podría permitir la difusión del fármaco a través de él, modificando igualmente su cinética (Baena *et al.*, 2006).

El presente trabajo tiene como propósito elaborar comprimidos osmóticos elementales de Teofilina y evaluar la influencia del orificio de salida, elaborado con rayo láser, mediante sus perfiles de liberación.

3. MARCO TEORICO

3.1. Enfermedades respiratorias crónicas

Son enfermedades crónicas de las vías aéreas y otras estructuras del pulmón. Algunas de las más comunes son: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades pulmonares ocupacionales e hipertensión pulmonar. Muchas de estas enfermedades pulmonares involucran sibilancias, la falta de aliento, opresión en el pecho causada por el asma, bronquitis crónica y enfisema (Medline, 2022). El consumo de tabaco, la contaminación del aire, los productos químicos, la exposición al polvo y otros contaminantes ambientales son los factores de riesgo más importantes de las ERC (OPS, 2021). La enfermedad respiratoria crónica de las vías respiratorias inferiores, fundamentalmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, es la tercera causa de muerte en el mundo, y en 2019 ocasionó 3,23 millones defunciones (OMS, 2023).

3.1.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Es una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica que ocasiona la obstrucción del flujo de aire de los pulmones, debido a la exposición a largo plazo a gases irritantes o partículas de materia. Entre sus síntomas se encuentran la dificultad para respirar, tos, producción de moco y sibilancias. Dentro de esta enfermedad se presentan afecciones como enfisema y la bronquitis crónica. El daño que ocasiona el EPOC a los pulmones es irreversible; sin embargo, existen tratamientos para mejorar dichos síntomas (Mayo Clinic, 2021), un ejemplo es la Teofilina, la cual es prescrita para el tratamiento de diversas enfermedades pulmonares.

3.2 TEOFILINA

Es un fármaco utilizado para prevenir y tratar las sibilancias, la falta de aliento y la opresión en el pecho causada por el asma, la bronquitis crónica, el enfisema y otras enfermedades pulmonares. Relaja y abre las vías respiratorias en los pulmones, facilitando la respiración y se presenta en forma de tableta oral de liberación prolongada (Medline, 2022).

3.2.1. Propiedades de la Teofilina

La teofilina es un alcaloide de la familia metilxantina, su nombre químico es 1,3 metilxantina y su fórmula química es $C_7H_8N_4O_2$ con una masa molar de 180.164 g/mol (BASF, 2015). Su estructura se muestra en la figura 1.

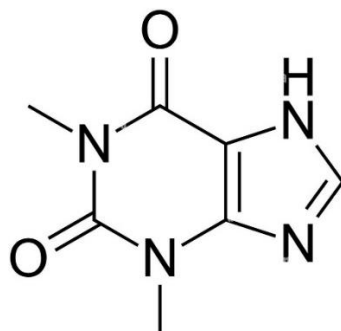


Figura 1. Teofilina anhidra

Entre sus características más importantes se encuentra su estado sólido cristalino, blanco con una solubilidad en agua de 5.5 g/l (BASF, 2015). Este fármaco pertenece a la clase 1 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) el cual indica alta solubilidad y alta permeabilidad (Somani *et al.*, 2016). Por otro lado, la velocidad de liberación de este fármaco es pH dependiente, teniendo su mayor solubilidad en medio básico de (pH 6.4 - 8) (Ponce *et al.*, 2005). Respecto a su absorción presenta los mismos niveles absorbidos tanto en estómago, intestino delgado y colon (Staib *et al.*, 1986). En la tabla 1 se muestran sus características.

Tabla 1. Características de la Teofilina

Propiedad	Descripción
Estado de la materia	Sólido cristalino
Estado físico	Polvo
Color	Blanco
Olor	Inodoro
Sabor	Amargo
Valor pH	4-6
Densidad relativa	1.36
Solubilidad	Poco soluble en agua, alcohol y cloroformo.
Solubilidad en agua	5.5 g/l a 19.9 °C
Log P	-0.008 a 23°C
pH dependiente	Si (mayor solubilidad en medio alcalino)

(BASF, 2015), (FEUM, 2011), (Ponce *et al.*, 2005), (Somani *et al.*, 2016)

3.2.2. Presentación comercial de Teofilina anhidra

Las tabletas comerciales de Teofilina anhidra son comprimidos de liberación prolongada 100, 200, 300 mg (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2013)

3.2.3. Posología

En la tabla 2 se muestra la dosis recomendada para pacientes entre 16-60 años de edad, sin alteración en el aclaramiento renal (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2013).

Tabla 2. Dosis recomendada de Teofilina

Dosis de inicio	200 mg/día dividido en dos tomas cada 12 horas (mañana y noche)
Después de 3 días y si el tratamiento es tolerado incrementar dosis	400 mg/día dividido en dos tomas cada 12 horas (mañana y noche)
Después de 3 días adicionales, si el tratamiento es tolerado y si es necesario aumentar la dosis	600 mg/día, dividido en dos tomas cada 12 horas (mañana y noche)

(Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2013)

Como pauta general, se recomienda lo siguiente:

- Comienzo con 4 mg/kg en una sola toma y continuar con 4 mg/kg/día dividido en 2 tomas cada 12 horas.
- La dosis diaria de teofilina de mantenimiento es de 10-15 mg/kg de peso corporal.
- La dosis diaria total no debería superar los 24 mg/kg de peso.

3.3 Formas farmacéuticas

Las formas farmacéuticas son aquellas formas en las cuales se presenta un fármaco junto con sus excipientes, constituyendo así un medicamento; lo que permite la correcta dosificación del fármaco en el organismo a través de las diferentes vías de administración (Pabón & Gonzáles, 2017).

3.3.1. Clasificación de formas farmacéuticas

Las formas farmacéuticas se pueden clasificar en tres formas: según su esterilidad (estériles y no estériles), según su vía de administración (oral, rectal, vaginal, sublingual, intravenosa, intramuscular, etc.) y según el estado de la materia (líquidas sólidas y semisólidas) tal como se muestra en la tabla 3 (Pabón & Gonzáles, 2017).

Tabla 3. Clasificación de las formas farmacéuticas según el estado de la materia y esterilidad (Pabón & Gonzáles, 2017).

Estado de la materia forma farmacéutica	Estériles	No estériles
Sólidos	Polvo estéril para inyección, liofilizados	Comprimidos: tabletas y grageas No comprimidos: capsulas, polvos, granulados.
Líquidos	Homogéneos: soluciones parenterales y oftálmicas Heterogéneos: emulsiones y suspensiones intramusculares	Homogéneos: soluciones (oral, nasal, ótica, tópica), jarabe, elixir Heterogéneos: emulsión, suspensión, aerosoles
Semisólidos	Ungüento oftálmico	Cremas, ungüentos, pomadas, supositorios y geles
SENF (Sistema de entrega del fármaco)	Implantes, insert o pellet	Parches transdérmicos, bombas osmóticas

(Pabón & Gonzáles, 2017)

Dentro de la clasificación según el estado de la materia se encuentran las formas farmacéuticas sólidas.

Sistemas dispersos sólidos: son aquellas formas farmacéuticas en las que uno o más principios activos sólidos se encuentran dispersos en una mezcla de excipientes sólidos. Las propiedades de estos sistemas discontinuos dependen de características intrínsecas, pero también de aspectos físicos como el tamaño y la morfología de las partículas. Algunos ejemplos de formas sólidas son: los polvos, liofilizados, comprimidos y no comprimidos (Pabón & Gonzáles, 2017).

- **Comprimidos:** formas sólidas que se fabrican mediante compresión del principio activo y excipientes que están en forma de polvo, ya sea para obtener una liberación convencional o una de liberación modificada (Farmacopea Argentina, 2003).

3.4 Formas farmacéuticas de liberación modificada

Las formas farmacéuticas de liberación modificada o sistemas de liberación modificada (SLM) son aquellas formulaciones en las que se modifica la velocidad y/o el sitio de liberación del fármaco respecto a la forma de liberación convencional inmediata que es administrada por la misma vía. Éstas permiten reducir de la frecuencia de administración para mejorar el cumplimiento terapéutico, también reducen las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas y controlan del sitio de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal (Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra, 2005). Ver tabla 4.

Tabla 4. Formas farmacéuticas de liberación modificada

SLM	Características
Controlada	<p>El principio activo es liberado escalonadamente en el tiempo alargándose el efecto terapéutico.</p> <p>Sostenida: el principio activo se libera a velocidad constante minimizando las fluctuaciones de niveles en plasma.</p> <p>Prolongada: Son aquellas formas farmacéuticas en las que el principio activo se libera inicialmente en una dosis suficiente para producir su efecto terapéutico, y posteriormente la liberación se realiza de forma más lenta, pero no constante, de modo que los niveles de fármaco en plasma varían dentro de su zona terapéutica y la acción se prolonga durante más tiempo.</p>
Diferida	<p>Retardada: el principio activo se libera tiempo después de su administración, la liberación ocurre en el momento en que se alcanza el lugar donde se desea que se inicie su acción.</p> <p>Pulsátil: la liberación del principio activo se produce de modo secuencial, es decir, primero se libera una dosis, y después de un tiempo, la siguiente cantidad.</p>
Acelerada	Formas farmacéuticas en las que el principio activo se libera de manera inmediata al entrar en contacto una solución acuosa.
Flotantes y bioadhesivos	Utilizados para aumentar el período de residencia gástrico del principio activo para que se libere en dicho lugar.

(Pabón & González, 2017)

Existen diversos sistemas que permiten la liberación controlada del fármaco, los más populares son los comprimidos osmóticos (Pabón & Gonzáles, 2017).

3.4.1 Comprimidos osmóticos

Los comprimidos osmóticos son formas farmacéuticas de liberación controlada que se encuentran recubiertas y la liberación del fármaco es controlada por la presión osmótica. Estos sistemas osmóticos se encuentran constituidos por un comprimido (núcleo) que contiene el fármaco, rodeado por una membrana semipermeable y la liberación del principio activo se lleva a cabo a través de un orificio en la membrana. De este modo se obtiene una cinética de liberación de orden cero. (Baena *et al.*, 2006).

Sistema de bomba osmótica: Es un sistema de liberación de fármacos que genera una presión osmótica superior a la del medio que la rodea y "bombea" el fármaco hacia el exterior. Está constituido por un núcleo osmótico que incluye el o los principios activos, un agente osmótico como NaCl u otras sales o azúcares, también puede estar conformado por un polímero hinchable como óxido de polietileno u otros excipientes como diluentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, etc. La liberación del fármaco se controla gracias a una membrana semipermeable al agua a la que se le realiza uno o dos orificios con tecnología láser o empleando un taladro mecánico (Macedo & Hernández, 2011).

Ventajas de sistemas osmóticos respecto a otros medios de entrega de fármacos (Macedo & Hernández, 2011):

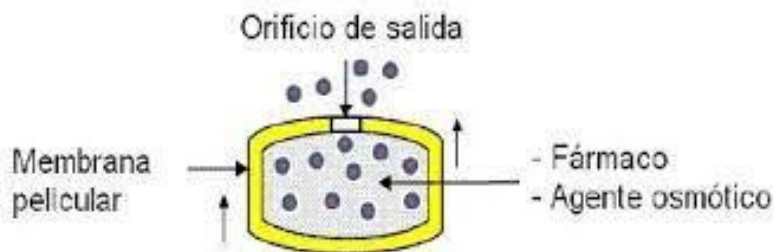
1. La liberación del fármaco es independiente del pH gástrico y la presión hidrodinámica del intestino.
2. La velocidad de liberación es independiente de variaciones de pH en el tubo digestivo.
3. La velocidad de liberación es independiente de la motilidad gastrointestinal.
4. Proporcionan un perfil de liberación de orden cero.
5. Los mecanismos de liberación dependen del fármaco.
6. Permiten formular medicamentos con fármacos de diferentes solubilidades.

7. La velocidad de liberación de los sistemas osmóticos se puede predecir y programar.

3.4.2. Tipos de sistemas de bomba osmótica:

Comprimidos osmóticos elementales

Es el sistema más simple, también conocido como OROS® (*Osmotic Release Oral System*), consta de un núcleo osmótico que contiene el fármaco y está recubierto por una membrana semipermeable, la cual contiene un orificio por donde se libera el fármaco (Hernández & Melgoza, 2014). Ver figura 2.



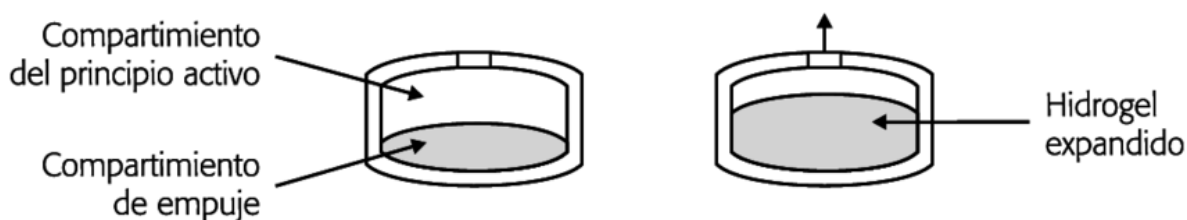
(Hernández & Melgoza, 2014)

Figura 2. Bomba osmótica elemental

Cuando el comprimido entra en contacto con un medio líquido, lo que ocurre es que el agua pasa a través de la membrana semipermeable y disuelve al agente osmótico, una presión osmótica del agente osmótico y del fármaco disuelto, y así mismo se forma una solución acuosa saturada de fármaco en el interior del sistema. La membrana semipermeable no tiene gran capacidad de agrandarse, por lo que la captación de agua genera un aumento de volumen debido a la presión hidrostática que se genera en el interior de la tableta, ocasionando que la solución saturada de fármaco sea expulsada del sistema a través del orificio de liberación (Hernández & Melgoza, 2014).

Comprimidos osmóticos bicompartimentales

Este sistema es conocido como *push-pull* OROS®, se trata de un comprimido bicapa que está recubierto por una membrana semipermeable, la cual contiene un orificio. En la bicapa, la capa inferior o también llamada capa de empuje contiene un polímero hidrófilo (agente polimérico osmótico) la cual forma un hidrogel que se expande empujando así el compartimento superior capa que contiene al fármaco). Su funcionamiento se basa en la hidratación de sus dos compartimentos, en primer lugar, la capa que contiene el fármaco absorbe agua formando una suspensión o solución, la cual es expulsada a través del orificio de salida debido a que se forma un fluido en el interior de ésta, provocando su expansión y empuje por parte del compartimento inferior hidratado (Hernández & Melgoza, 2014). Ver figura 3

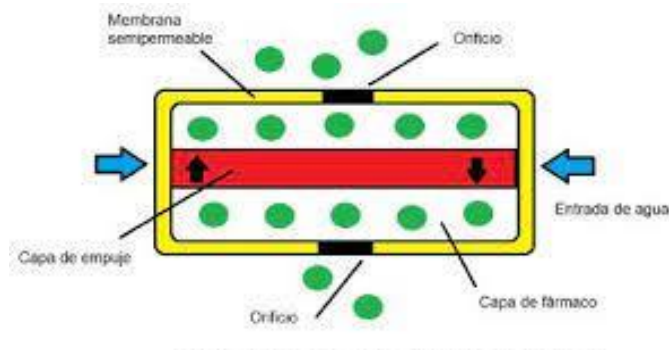


(Hernández & Melgoza, 2014)

Figura 3. Sistemas osmóticos bicompartimentales

Sistemas osmóticos tipo sándwich

Se trata de un comprimido que contiene una capa de empuje en medio de dos capas de fármaco; el comprimido se encuentra recubierto por una membrana semipermeable con dos perforaciones, una a cada lado del comprimido, en las cuales ocurre la liberación del principio activo ayudando así a reducir la irritación local del fármaco en la mucosa gástrica (Hernández & Melgoza, 2014). Ver figura 4.



(Hernández & Melgoza, 2014)

Figura 4. Sistemas osmóticos tipo Sándwich

3.4.3. Componentes de los sistemas osmóticos

Membrana semipermeable

Uno de los parámetros más críticos en el diseño de sistemas osmóticos es la membrana semipermeable ya que ésta controla la liberación del fármaco. La membrana es de suma importancia en el control de la liberación del fármaco ya que en los sistemas osmóticos la liberación de los fármacos es independiente del pH y de la agitación en el tracto gastrointestinal. Esto, es debido a la selectividad de la membrana y al efectivo aislamiento del proceso de disolución del ambiente intestinal. Por lo que en sistemas osmóticos la membrana tiene que ser semipermeable, es decir, hecha a base de un polímero que sea permeable al agua, pero impermeable al soluto (fármaco, iones orgánicos e inorgánicos) (Baena *et al.*, 2006).

Entre los principales polímeros utilizados para obtener una membrana semipermeable están la etilcelulosa, copolímeros derivados de ácido metacrílico, ésteres de celulosa (acetato, triacetato, propionato y butirato de celulosa, entre otros); así mismo la permeabilidad de éstos dependerá de su grado de acetilación (Baena *et al.*, 2006).

Para poder obtener el comprimido final se necesitan una serie de pasos involucrados en el proceso de producción de comprimidos osmóticos elementales.

3.5 Proceso de producción de comprimidos osmóticos elementales

3.5.1 Pruebas reológicas para sólidos

En primer lugar, se realizan pruebas reológicas a las diferentes materias primas sólidas con el propósito de identificar que tan bien fluyen los materiales para poder compactarlos. La reología estudia las propiedades de flujo y deformación de los materiales, siendo así una prueba fundamental en la elaboración de la mayor parte de las formas farmacéuticas. De este modo ofrece diversas posibilidades en este campo como: control de la calidad, efecto de la formulación sobre la consistencia y muestra aplicaciones en el tema de la biodisponibilidad (Santamaria, 2018).

Pruebas reológicas realizadas a sólidos:

Velocidad de flujo (MGA 1061): “tiempo necesario para que fluya una cantidad específica de polvo, a través de un embudo de vidrio acero inoxidable colocado a una altura determinada o como el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo” (FEUM, 2011).

Ángulo de reposo (MGA 1061): “ángulo máximo formado entre la superficie de un montículo de polvo y el plano horizontal. El objetivo de esta prueba es determinar la capacidad de los polvos para fluir verticalmente bajo condiciones definidas” (FEUM, 2011).

Densidad aparente (MGA 1031): “es la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen, tomando en cuenta la contribución del volumen del espacio vacío entre las partículas” (FEUM, 2011).

Densidad compactada (MGA 1031): “es la relación de la masa de la muestra utilizada en la densidad aparente asentada mediante agitación mecánica en un recipiente de medición graduado” (FEUM, 2011).

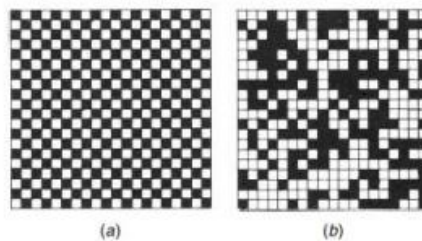
- **Índice de Hausner:** permite conocer el cambio de volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios entre las partículas y la porosidad de la mezcla.
- **Índice de Carr:** Es un valor relacionado con la fluidez de un polvo pero que toma en cuenta la densidad aparente y la densidad compactada. Permite conocer el volumen de aire en la muestra de polvo.

3.5.2 Actividades unitarias para la elaboración de comprimidos osmóticos

Son un conjunto de procesos y transformaciones de carácter físico que se aplican a las muestras para su acondicionamiento. Dentro de las actividades unitarias para la elaboración de comprimidos se encuentran pesado, molienda, tamizado, mezclado y compresión. Después de la compresión el comprimido puede tener otros tratamientos según sea su finalidad, como por ejemplo un recubrimiento de película (Ródenas, 2020).

Mezclado

El mezclado es el proceso que da lugar a una homogenización de partículas que pueden no ser similares entre ellas, todo dentro de un sistema adecuado. El objetivo de este en una forma farmacéutica es asegurar la uniformidad de dosis terapéutica correcta para tratar las afecciones del paciente. Una mezcla puede ser de diferentes tipos, entre ellas se encuentran las mezclas perfectas, aleatorias. En una mezcla perfecta de dos tipos de partículas, una muestra aleatoria tomada de la mezcla contendrá la misma proporción de cada partícula como las proporciones presentes en la mezcla en su conjunto. Por otro lado, en una mezcla aleatoria, la probabilidad de encontrar un componente es la misma en cualquier punto del sistema e igual a la proporción de componente en la mezcla (Duarte & Posadas, 2013).



(Duarte & Posadas, 2013).

Figura 5. Donde a) es una mezcla perfecta y b) es una mezcla aleatoria

Compresión

Existen 2 métodos tradicionales para la elaboración de tabletas, la compresión directa y la compresión por vía húmeda (Fonseca, 2015).

- **Compresión directa**

Es un proceso para la obtención de tabletas que consiste en comprimir la mezcla del fármaco y excipientes, para dar forma a la tableta sin usar agua. Sus etapas son tamizado, mezcla y compresión (Fonseca, 2015).

- **Granulación húmeda (vía húmeda)**

Es el método más usado y general para preparar tabletas en el que se utiliza agua o un solvente como alcohol para granular la mezcla. El agua o solvente utilizado es removido a través de un proceso de secado y posteriormente la mezcla es re-granulada por un tamiz más fino y posteriormente es lubricada para su compresión. Sus etapas son: tamización, mezclado, amasado, granulación, secado, re-granulación, lubricación y compresión (Fonseca, 2015).

Recubrimiento

“Los comprimidos pueden recubrirse para proteger sus componentes de los efectos del aire, la humedad o la luz, enmascarar sabores u olores desagradables y mejorar la apariencia. Además, se puede optimizar el mecanismo y cinética de liberación para que esta se produzca en un lugar específico del tracto gastrointestinal” (Farmacopea Argentina, 2003).

Características de la membrana en sistemas osmóticos: semipermeable, debe ser capaz de mantener estables la forma y las dimensiones del comprimido para asegurar que su volumen sea constante, debe resistir las agresiones mecánicas y enzimáticas del tubo digestivo, resistir variaciones de pH. El grosor de la membrana debe estar entre 200 y 300 μm para asegurar la resistencia mecánica. Los principales polímeros utilizados para este recubrimiento son los ésteres de celulosa

(acetato, triacetato, propionato y butirato de celulosa, etc.), etilcelulosa y copolímeros derivados del ácido metacrílico (Banea *et al.*, 2006).

En el caso de los comprimidos osmóticos además es necesario la realización de una perforación para que se pueda liberar el principio activo.

Perforación láser de comprimidos osmóticos elementales

Los sistemas osmóticos contienen al menos un orificio en la membrana para así poder liberar el fármaco, dichos orificios son realizados por medio de un taladro mecánico, rayo láser o por la incorporación de agentes formadores de poros. Este orificio tiene una gran influencia en el control de la liberación, por lo que no debe ser ni muy grande, porque permitiría la difusión del soluto a través de él; ni tan pequeño, porque afectaría la liberación de orden cero y se desarrollaría un aumento en la presión hidrostática dentro del núcleo, lo que ocasionaría una deformación del sistema resultando en una liberación impredecible. Por ello que el tamaño ideal del orificio debe ir entre los 0.5 mm hasta 1.5 mm (Hernández & Melgoza, 2014).

3.5.3 Pruebas de calidad para comprimidos osmóticos elementales

Dureza (MGA 1051): es una medida de integridad mecánica de las tabletas, se emplea para determinar la fuerza necesaria para que los comprimidos se rompan con el objetivo de evaluar si éstas soportarán las exigencias de la manipulación y transporte durante la fabricación (FEUM, 2011).

Friabilidad o índice de abrasión (MGA 1041): mide la capacidad de resistencia de los comprimidos al desgaste o abrasión que son ocasionados durante el proceso de manufactura (FEUM, 2011).

Uniformidad de dosis (MGA 0299): prueba realizada a formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad (FEUM, 2011).

- **Variación de masa:** “medición de la masa individual de las unidades y dosis en prueba y el cálculo de variación entre ellas, relacionada al contenido del principio activo y suponiendo una distribución homogénea” (FEUM, 2011).

- **Uniformidad de contenido:** antes de realizar este ensayo se realiza la prueba de **valoración**, la cual busca determinar la cantidad media de principio activo presente en un lote determinado. La valoración se puede hacer con diversas técnicas analíticas como la cromatografía, la espectrofotometría y la volumetría. El resultado de esta prueba representa el contenido promedio del lote analizado, pero para analizar el contenido real de cada una de las tabletas se realiza a continuación el ensayo de uniformidad de contenido (Esperanza, 2011). Uniformidad de contenido: “determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos” (FEUM, 2011).

Perfiles de disolución (MGA 0291): Es una prueba *in vitro* que determina el tiempo necesario para que un porcentaje del fármaco contenido en el comprimido pase a la solución en condiciones específicas. En los perfiles de disolución para formulaciones de liberación prolongada, la velocidad de disolución *in vivo* es lo que ocasiona que haya una absorción prolongada del fármaco, de tal forma que las condiciones *in vitro* pueden predecir el comportamiento de la disolución *in vivo*. Es por lo que, se necesita tomar diversas muestras a diferentes tiempos para definir el perfil de disolución del principio activo (Santamarina, 2018).

Cinética de liberación

La prueba de disolución es un parámetro útil para determinar la velocidad en la que un fármaco es liberado, el cual es un paso determinante para la absorción y biodisponibilidad en el organismo. Las concentraciones obtenidas en dicha prueba se utilizan para predecir la liberación que tendrá el fármaco en el organismo a partir de su forma farmacéutica. Para ello se utilizan diferentes modelos matemáticos, y en este caso los que se ajustan a una liberación controlada son el modelo de orden

cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas (Jiménez, 2017) (Costa & Sousa, 2001).

Modelo de orden cero

Modelo utilizado para sistemas de dosificación que no se disgregan lo que hace que la liberación del fármaco sea muy lenta. Para este modelo, se asume que el área de la tableta no cambia considerablemente y que no se forman condiciones de equilibrio, se expresa con la siguiente ecuación:

Ec. (1)

$$Q_t = Q_0 + k_0 * t$$

Donde:

Q_t: es la cantidad de fármaco disuelto en el tiempo t

Q₀: es la cantidad de droga inicial en la solución

k₀: es la constante de liberación

t: tiempo

Primer orden

Este modelo es utilizado para describir la absorción y la liberación de fármacos solubles en matrices acuosas y porosas, en las que su liberación es proporcional a la cantidad de principio activo sobrante en su interior. Se utiliza la siguiente ecuación:

Ec. (2)

$$\text{Log}C_t = \text{Log}C_0 - \frac{k_1}{2.303} * t$$

Donde:

C_t: cantidad de fármaco remanente al tiempo t

C₀: cantidad inicial de fármaco en la solución

k₁: constante de liberación.

t: tiempo

Higuchi

Es ampliamente utilizado para describir la liberación de fármacos solubles y poco solubles en medios acuosos a través de matrices semisólidas, sólidas y en sistemas transdérmicos. Se basa en la hipótesis de que la difusión del fármaco se lleva a cabo en una sola dimensión; que la disolución y la hinchazón de la matriz son nulas; que la difusividad del fármaco es constante y que en el medio de disolución siempre se alcanzan condiciones perfectas de inmersión. Se utiliza la siguiente ecuación:

Ec. (3)

$$Q = kH * t^{1/2}$$

Donde:

kH: constante de disolución

Q: es la cantidad de fármaco disuelto en el tiempo t

t: tiempo

Modelo de Korsmeyer-Peppas

Explica los mecanismos de liberación de fármacos donde se presenta erosión y/o disolución de la matriz, siendo un modelo generalizado de la ecuación de Higuchi. Usado para describir la liberación de fármacos desde sistemas poliméricos. La ecuación utilizada es la siguiente:

Ec. (4)

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = k * t^n$$

Donde:

Mt/M_∞: corresponde a la fracción de fármaco liberado al tiempo t

k: constante de liberación (característica para las interacciones polímero-fármaco)

n: es el exponente de difusión, que indica el mecanismo de liberación. Los valores de n se expresan en la tabla 5.

Tabla 5. Interpretación del valor del exponente n en el modelo de Korsmeyer-Peppas

Valor de n	Mecanismo de liberación
0.5	Tipo Fickiano (Higuchi). Casos donde el sistema es un material poroso; se combinan los mecanismos de difusión parcial a través de una matriz hinchada y a través de los poros llenos de agua. Además, que indica la existencia de otro proceso simultáneo al de difusión.
$0.5 < n < 1$	No Fickiano o anómalo. La liberación depende de los fenómenos de hinchamiento y de difusión de la matriz.
1	Caso de transporte II. Similar a una cinética de liberación de orden cero. El proceso de liberación es controlado por el hinchamiento de la matriz (relajación de las cadenas poliméricas). Se caracteriza por tener una liberación a velocidad constante.
>1	Super caso de transporte II. La liberación del fármaco depende de la relajación de las cadenas poliméricas en la matriz, que pasan de un estado vídrioso a uno gomoso de mayor movimiento cinético, en el comprimido hay presencia de una capa superficial hidratada que sufre erosión.

(Costa & Sousa, 2001)

4. OBJETIVO GENERAL

- Elaborar comprimidos osmóticos elementales de Teofilina y evaluar el efecto del orificio de salida realizado con láser, mediante sus perfiles de liberación.

4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar los núcleos (tabletas biconvexas) en una tableteadora rotativa para el desarrollo de los comprimidos osmóticos elementales.
- Realizar las pruebas de control de calidad a los núcleos elaborados.
- Recubrir los núcleos en un bombo convencional con un polímero semipermeable.
- Perforar los comprimidos con láser con diámetro de 600 μm para la liberación del fármaco.
- Desarrollar un método analítico para cuantificar la liberación del fármaco mediante perfiles de liberación.
- Realizar los perfiles de liberación *in vitro* de la Teofilina durante 12 horas y evaluar la cinética de liberación utilizando los modelos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas.

5. MATERIALES

La elaboración de las tabletas osmóticas elementales de teofilina se realizó en el laboratorio de Farmacotecnia ubicado en el edificio N-110 de la UAM Xochimilco, para ello se utilizaron los materiales enlistados en la tabla 6.

Tabla 6. Equipo e instrumento utilizado

Equipo/ Instrumento	Marca	Modelo
Agitador de propela	Caframo	Stirrer BSC2002
Agitador Vortex	Scientific Industries	SI-0236
Balanza analítica	Mettler Toledo	AB204-S/FACT
Bomba peristáltica	Watson Marlow	SCI 323
Bombo convencional	N/A	N/A
Disolutor	Hanson Research	72RL
Durómetro	Pharma Alliance Group	PAH 01
Espectrofotómetro UV-vis	Varian 50 Bio	Cary 50 Bio
Fusiómetro	Buchi	M 565
Friabilizador	Temsa	JTR-04
Horno	Felisa	N/A
Laser engraver	Benbox	ACAN A12
Micropipetas	Transferpette	N/A
Microscopio electrónico	Dinolite Edge	AM4815ZT
Motor universal	Erweka	AR 402
Parrilla de agitación con calentamiento	Thermolyne	SP131325
Pistola de aspersión	Binks	460
Potenciómetro	Roca	PHS-3CU
Sonicador	Cole-Parmer 8893	08893-21
Tableteadora rotativa	Riva Piccola	B-10
Termobalanza	Roca	N/A
Vernier	VWR Stainless	Y305206

Para la elaboración de las tabletas osmóticas se utilizaron las materias primas enlistadas en la tabla 7.

Tabla 7. Materia prima utilizada

Materia prima	Marca/Proveedor	Lote
Acetona	Meyer	TT0817346
Avicel PH 102	FMC BioPolymer	P207818346
Cloruro de potasio (KCl)	J.K Baker	M-37120
Colorante amarillo liquido Aye 17	Droguería Cosmopolita	N/A
Dióxido de silicio	Aerosil 200	N/A
Estearato de magnesio	N/A	133472
Fosfato monobásico de potasio	Meyer	M0918575
Hidróxido de sodio (NaOH)	Macron	0000099037
HPMC K100 LV	Colorcon	ID2894
HPMC K4M	Colorcon	165416
Lauril sulfato de sodio (LSS)	Merk	13760
Opadry® CA	Colorcon	TS070851
Teofilina Anhidra	DVA	18302011

PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

Fluido intestinal simulado (FIS):

1. Disolver 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 250 mL de agua y mezclar.
2. Agregar 190 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 N.
3. Agregar 400 mL de agua.
4. Con solución de hidróxido de sodio 0.2 N, ajustar el pH a 7.5 ± 0.1 .
5. Llevar a 1000 mL con agua.

6. METODOLOGÍA

Se realizaron dos formulaciones de comprimidos de 800mg con dosis de 200mg de Teofilina, los cuales se identificaron como F1 y F2.

Los núcleos de las formulaciones tienen la siguiente composición mostrada en la tabla 8.

Tabla 8. Composición de formulaciones F1 y F2

Materia prima	Función	% F1	F1 (mg)	% F2	F2 (mg)
Teofilina	Principio activo	25	200	25	200
Lauril sulfato de sodio	Tensoactivo	15	120	15	120
HPMC K100 LV	Agente hinchable	8.35	66.8	-----	-----
HPMC K4M	Agente hinchable	-----	-----	8.35	66.8
KCI	Agente osmótico	35	280	35	280
Avicel PH 102	Diluyente	16	128	14.5	116
Dióxido de silicio	Deslizante	0.15	1.2	0.15	1.2
Amarillo AYE 17	Colorante	-----	-----	1.5	12
Estearato de Magnesio	Lubricante	0.5	4	0.5	4
Cantidad por tableta	-----	100 %	800 mg	100 %	800 mg

El peso de 800 mg por tableta se eligió basado en que el principio activo representara el 25% de la formulación; ya que cuando este representa dicho porcentaje ayuda a mejorar la fluidez de la mezcla para que los núcleos puedan elaborarse por compresión directa. La dosis de 200 mg de teofilina se eligió con el objetivo de obtener tabletas con la dosis más baja diaria al inicio del tratamiento (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2013).

6.1. PRUEBAS DE IDENTIDAD

Se realizaron pruebas de identidad a la Teofilina donde se evaluó el aspecto de la solución, solubilidad, acidez, y pérdida por secado de acuerdo con su monografía individual; así como pruebas adicionales como forma, tamaño de partícula e identificación por UV-vis con el propósito de corroborar su identidad y algunas de sus características.

Aspecto de la solución

Esta prueba viene descrita en el Método General de Análisis (MGA) 0121 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). Se pesaron 500 mg de Teofilina y se diluyeron con 50 mL de agua destilada con calentamiento (70°C) y agitación magnética, al término la solución se enfrió y se terminó de diluir con dicho disolvente para llegar a los 75 mL de volumen. Posteriormente se colocó dicha solución en un tubo de ensayo y en otro tubo se colocó solamente agua, ambos a 40 mm de profundidad. Se compararon ambos tubos sobre fondo negro para su interpretación, en la cual la Teofilina disuelta en agua se considera clara si la difusión de la luz es igual a la del agua.

Solubilidad

Se añadieron 500 mg de teofilina en 15.5 mL de etanol (1:31 partes Teofilina/etanol) y se fue añadiendo más disolvente hasta llegar a un total de 50 mL. Y para el agua se añadieron 500 mg de Teofilina en 50.5 mL de agua destilada (1: 101 partes Teofilina/agua), después se agregó más agua y a los 100 mL añadidos en total se disolvió por completo la Teofilina. De acuerdo con la FEUM la teofilina es ligeramente soluble en etanol y poco soluble en agua y su solubilidad se interpreta para 1 parte de soluto por x partes de disolvente; donde la solubilidad de 1 parte de teofilina en agua es de 101 partes a 1000 partes de disolvente; y 1 parte de teofilina se solubiliza de 31 a 100 partes de etanol.

Acidez Teofilina

La cantidad de 500 mg de Teofilina se disolvieron en 75 mL de agua con agitación constante, una vez disuelta la Teofilina se agregó 1 gota de solución indicadora (SI) rojo de metilo preparada a una concentración de 1mg /mL de etanol, al agregar la SI rojo de metilo la solución se tornó ligeramente roja, posteriormente se agregó de 0.5 mL de NaOH 0.02N e inmediatamente se tornó de color amarillo.

Punto de fusión

El punto de fusión de la Teofilina se determinó en un equipo Buchi M 565 en el cual se colocaron 3 muestras en capilares de 4mm de profundidad para determinar el punto de fusión, las muestras se posicionaron en el equipo y se realizó la prueba en un rango de 260 a 290°C.

Perdida por secado

Siguiendo la metodología de la FEUM en el MGA 0671 la prueba se realizó en un horno y en una termobalanza. Para el método del horno, en un pesafiltros previamente secado por 30 minutos y puesto a peso constante, se colocaron 2 g de Teofilina, se tapó y se pesó, después se agitó suavemente para que la muestra quedara uniformemente en el pesafiltros. Posteriormente el pesafiltros con la muestra se colocó en el horno por 4 horas sin tapón. Terminado el tiempo se tapó inmediatamente el pesafiltros y se pasó a un desecador por 30 min, finalmente se pesó. Posteriormente la prueba también se realizó en una termobalanza marca Roca.

Identificación de la Teofilina por UV-Vis

A partir de una solución stock de 1mg / mL en un matraz de 10 mL, se preparó una dilución a 0.1 mg/mL y se corrió en un espectrofotómetro Varian Cary 50 Bio un barrido para medir la absorbancia y su longitud de onda máxima.

6.2. PRUEBAS REOLÓGICAS

Velocidad de flujo

Esta prueba viene descrita en el Método General de Análisis (MGA) 1061 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). Para realizarla, primero se colocó un embudo de acero inoxidable sobre un soporte, de tal manera que quedara fijo y perpendicular a la superficie de la prueba, a una distancia de 12.5 cm con respecto a la superficie y del borde inferior del embudo. Se pesaron 50 g de polvo y se colocaron en el embudo cuyo orificio inferior fue tapado para no dejar salir el polvo. Enseguida se quitó el tapón de la parte inferior del embudo y se dejó caer toda la muestra tomando el tiempo desde que se quitó el tapón hasta que terminó de caer el polvo. La prueba se realizó a cada una de las materias primas y a cada formulación por triplicado. La velocidad de flujo se calculó de acuerdo con ecuación Ec. (5)

$$V_f = \frac{P}{t}$$

Donde:

V_f: velocidad de flujo

P: peso en gramos

t: tiempo en segundos

Ángulo de reposo (MGA 1061)

Esta prueba se realiza después de la prueba de velocidad de flujo, una vez destapado el embudo por la parte inferior y que haya fluido toda la muestra a una superficie de fondo plano. Se midió la altura del lecho de polvo que cayó sobre la superficie, así como el diámetro de la base del cono del lecho de polvo. La prueba se realizó a cada una de las materias primas y a cada formulación por triplicado. El ángulo de reposo se calculó mediante la siguiente ecuación 2:

Ec. (6)

$$AR = \tan^{-1} \frac{(2h)}{D}$$

Donde:

AR = ángulo de reposo

h: altura del lecho de polvos

D: diámetro del lecho de polvo

Para la interpretación de resultados se utilizó la tabla 9 correspondiente al MGA 1061 de la FEUM.

Tabla 9. Interpretación de la capacidad de flujo de acuerdo al ángulo de reposo

Ángulo de reposo (°)	Capacidad de flujo
25° - 30 °	Excelente
31° - 35 °	Buena
36° - 40°	Adecuada (no necesita ayuda)
41° - 45°	Aceptable (puede demorarse)
46° - 55°	Pobre (es necesario someter a vibración)
56° - 65°	Muy pobre
>66°	Extremadamente pobre

(FEUM, 2011)

Densidad aparente (MGA 1031)

Método I. Medición en una probeta graduada

Esta prueba viene descrita en el MGA 1031 de la FEUM, donde siguiendo dicha metodología se realizó la prueba como se indica a continuación. En una probeta de vidrio graduada de 100mL se introdujo sin compactar una cantidad de polvo, previamente pasado por un tamiz malla 18, que abarcara el 60 % de la probeta (60 mL) y se niveló cuidadosamente. Se tomó el peso del polvo (M) así como la lectura del volumen aparente sin asentar (V_0) con una aproximación a la unidad más cercana de la escala. La prueba se realizó a cada una de las materias primas y a cada formulación por duplicado. La densidad aparente se calculó en gramos por mililitro utilizando la ecuación 3.

Ec. (7)

$$\rho_{ap} = \frac{M}{V_0}$$

Donde:

M: gramos de la muestra

Vo: volumen aparente sin asentar

Densidad compactada

Esta prueba viene descrita en el MGA 1031 de la FEUM, donde siguiendo dicha metodología se realizó la prueba con el método I, que consiste en hacer la medición en una probeta graduada.

Se utilizó la misma muestra empleada para la determinación de densidad aparente sin retirarla de la probeta y cubriendo la boca de la probeta antes de empezar la prueba. Se levantó la probeta a una altura de 10 ± 5 cm de la superficie y se impactó a ritmo constante 250 veces sobre la misma superficie plana, finalmente se tomó lectura del volumen final compactado (Vf). La prueba se realizó a cada una de las materias primas y a cada formulación por duplicado. La densidad compactada se expresó en gramos por mililitro (g/mL) utilizando la ecuación 4:

Ec. (8)

$$\rho_f = \frac{m}{V_f}$$

Donde:

m: gramos de la muestra

Vf: volumen final por asentamiento

Índice de compresibilidad (índice de Carr) e índice de Hausner

Posteriormente para evaluar su capacidad de compresibilidad así como su capacidad de flujo, se utilizaron las ecuaciones 5 y 6 respectivamente para calcular el índice de Carr y de Hausner descritos en el MGA 1031 de la FEUM, en las cuales se utilizaron el volumen aparente sin asentar y el asentado.

Índice de compresibilidad

Ec. (9)

$$I.C. = \frac{(V_o - V_f)}{V_o} * 100$$

Índice de Hausner

Ec. (10)

$$I.H. = \frac{V_o}{V_f}$$

Donde:

V_o = Volumen aparente sin asentar

V_f = Volumen final asentado

Para la interpretación de resultados se utilizó la tabla 10 correspondiente al MGA 1031 de la FEUM.

Tabla 10. Interpretación de las propiedades de flujo de acuerdo al Índice de compresibilidad y de Hausner

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
>38	Extremadamente malas	>1.60

(FEUM, 2011)

6.3. Selección de colorante

Se pesaron 25 mg de teofilina y se disolvieron con agua destilada en un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a aforo, se tomó una alícuota de 0.1 mL y se aforó en un matraz de 10 mL. Para los colorantes se pesaron individualmente 34 mg de colorante en polvo rojo, naranja, verde azulado, verde limón rojo fresa y 1mL de colorante líquido amarillo, cada uno se colocó en un matraz de 100 mL por separado, se disolvieron y aforaron. Finalmente se hicieron barridos de la teofilina sola y de cada uno de los colorantes por separado a una longitud de onda de 200 a 800 nm en el espectrofotómetro Varian Cary 50 Bio.

6.4. Mezclado

El mezclado se realizó en una bolsa de plástico durante 10 minutos, se añadieron todos los componentes en la bolsa, menos el estearato de magnesio y se mezclaron por 9 minutos, en el último minuto se añadió el estearato de magnesio, siendo este pasado previamente por una malla # 30 y el resto de los componentes por una malla #20. Previo a esto se molió la teofilina en un mortero cuidando de no generar demasiada fricción (calor). La teofilina molida se analizó en un equipo Malvern y se determinó su tamaño de partícula promedio.

Para la formulación 2, la preparación del colorante se realizó previamente al mezclado, pesando en un vaso de precipitado la cantidad total a utilizar de KCl más un exceso de este, posteriormente se le añadió el colorante amarillo AYE 17 de acuerdo con la cantidad establecida en la tabla 7. Se añadió una pequeña cantidad de agua para que se solubilizara el KCl con el colorante y se mezclaron hasta homogeneizar, posteriormente la mezcla obtenida se metió al horno a 80 °C hasta que estuvo completamente seca (de 2 a 3 h aproximadamente). Una vez seca, se recuperó toda la mezcla de KCl con el colorante y se procedió a moler para ser ocupada en la mezcla de la formulación F2.

6.5. Elaboración de los núcleos

Los núcleos se elaboraron por compresión directa en una tableteadora rotativa Riva Piccola B-10, se utilizaron punzones cóncavos de 13 mm, se ajustó a un peso de 800 mg y una fuerza de compresión de 10 KgF.

6.6. Pruebas de control de calidad

Variación de masa

Se pesaron 20 tabletas individualmente y se determinó el promedio y la desviación estándar de los pesos registrados. Para la interpretación de resultados se requiere que la desviación máxima de al menos 18 tabletas sea del 5%; es decir 18 tabletas deben estar en el rango de $\pm 5\%$ con respecto a los 800 mg de cada tableta. En la tabla 11 se muestran los límites de aceptación en la variación de peso de

comprimidos establecidos por la Farmacopea Europea (Farmacopea Europea, 2008).

Tabla 11. Límites de aceptación en la variación de peso de comprimidos

Peso del comprimido	Desviación máxima para 18 comprimidos	Desviación máxima para 20 comprimidos
< 80 mg	10 %	20%
80-250	7.5%	15%
>250 mg	5%	10%

(Farmacopea Europea, 2008)

Dureza

La prueba de dureza se realizó a 10 comprimidos colocando el comprimido de forma diametral entre las dos platinas un durómetro marca Pharma Alliance Group, luego se aumentó la presión de forma continua hasta la ruptura de la tableta e indicación de paro del durómetro. Los resultados se expresaron como el valor promedio en KgF y se registró el valor máximo y el mínimo de las fuerzas medidas.

Friabilidad

Se colocaron en el interior del friabilizador (tambor de acrílico) 10 tabletas libres de polvo, pesadas en conjunto y determinado su peso antes de la prueba. Se cerró la tapa del tambor y se hizo girar a 25 ± 1 rpm durante 4 min. Una vez terminado el tiempo se pesaron en conjunto nuevamente las tabletas. Y se procedió a interpretar los resultados donde pasan la prueba si después del ciclo de rotaciones las unidades sólo presentan una pérdida de peso promedio no mayor al 1% y esto es debido al astillamiento o abrasión.

El porcentaje de pérdida de peso (Pp) se calculó con la ecuación 7:

Ec. (7)

$$\%PpF = \frac{P_i - P_t}{P_i} * 100$$

Donde:

Pi: peso total de las unidades antes de ponerlas en el tambor

Pt: peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad.

6.7. Validación

La metodología de cada una de las pruebas de validación, tanto de valoración y uniformidad de contenido, así como de perfiles de liberación, se encuentran en los anexos 6 y 8 respectivamente.

6.8. Valoración

Se pesaron 10 tabletas, se trituraron en un mortero y se mezclaron. Después se transfirieron por separado 3 porciones pesadas con exactitud de 800 mg equivalentes a 200 mg de teofilina, a 3 matraces volumétricos de 500 mL y se aforó cada matraz con agua. Posteriormente se sonicaron por 10 minutos, dicha mezcla tiene una concentración de 0.4 mg/mL de teofilina aproximadamente en cada matraz. Posteriormente se filtró, con un disco de acetato de celulosa de 0.45 μ m, una porción de la mezcla de cada matraz y se pasó por separado cada porción filtrada a un vaso de precipitado. Finalmente, de cada porción filtrada, con ayuda de una micropipeta, se tomó una alícuota de 0.2 mL y se pasó cada una por separado a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con agua (cada solución tiene una concentración de 8 μ g/mL de Teofilina como se indica en la tabla 12). Las muestras se leyeron en un espectrofotómetro Varian 50 Bio a 272 nm utilizando agua destilada como blanco.

6.9. Uniformidad de contenido

En esta prueba se pesaron individualmente 10 tabletas y se identificaron. Después se trituró cada tableta en el mortero individualmente. Posteriormente se transfirió cuidadosamente el polvo de cada tableta a un matraz volumétrico de 500 mL recuperando todo el polvo del mortero, y se aforó cada uno con agua para después sonicarlos por 10 minutos, dicha mezcla tiene una concentración de 0.4 mg/mL de teofilina aproximadamente en cada matraz. Posteriormente se filtró, con un disco de acetato de celulosa de 0.45 μ m, una porción de la mezcla de cada matraz y se pasó por separado cada porción filtrada a un vaso de precipitado. Finalmente, de cada porción filtrada y con ayuda de una micropipeta, se tomó una alícuota de 0.2 mL y se pasó cada una por separado a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con agua (cada solución tiene una concentración de 8 μ g/mL de Teofilina como se indica

en la tabla 12). Las muestras se leyeron en un espectrofotómetro Varian 50 Bio a 272 nm utilizando agua destilada como blanco.

Tabla 12. Alícuotas y aforos para la valoración y uniformidad de contenido de teofilina

Nivel (%)	Contenido de Teofilina en cada muestra de 800 mg (mg)	Aforo ^{*1} (mL)	Alícuota (mL)	Aforo ^{*2} (mL)	Concentración final (µg /mL)
100	200 aprox	500	0.2	10	8

*1 y 2 Este aforo se realizó con agua destilada.

6.10. Recubrimiento de película

En este proceso se utilizó como polímero semipermeable el acetato de celulosa (Opadry® CA) con un aumento en peso del 10%, el equipo utilizado fue un bombo convencional. Para este procedimiento se tomaron 10 tabletas de cada lote y se pesaron al inicio del proceso, posteriormente se fue muestreando de igual manera durante todo el proceso hasta obtener un aumento en peso del 10 %. Para el recubrimiento de los núcleos de F1 y F2 se utilizó placebo con el único propósito de completar 1kg aproximadamente en la carga del bombo. Los cálculos se realizaron para hacer un aumento al 14% debido a que durante el proceso hay pérdidas de polímero y se quería asegurar un aumento al 10%. Los parámetros utilizados en el procedimiento se muestran en la tabla 13. A las tabletas finales se les midió el espesor de la membrana en un microscopio óptico Dino Lite.

Tabla 13. Parámetros utilizados en el proceso de recubrimiento

Solvente	acetona-agua en proporción 94:6
Contenido de sólidos	7%
Distancia de la pistola a la cama de tabletas	10 cm
Presión del aire de atomización	21 psi
Velocidad del bombo	18 rpm
Temperatura de la cama de tabletas	27-28 °C
Velocidad de atomización	13 g/min

6.11. Perforación de orificio de liberación

La perforación de las tabletas de ambos lotes se realizó con un equipo de perforación de rayo láser ENGRAVER Benbox. Para estudiar el impacto de la fuente de rayo láser sobre el funcionamiento de las tabletas osmóticas, se consideraron 2 factores: intensidad y tiempo de exposición, las cuales fueron 29 Volts y 4 milisegundos respectivamente, el equipo láser se utilizó en modo continuo haciendo incidir el rayo dos veces continuas en el mismo punto de perforación con el objetivo de lograr un diámetro de 600 μm y una profundidad mayor a 400 μm que atravesara la membrana semipermeable sin comprometer al núcleo; para lograr la perforación desde el software instalado en la computadora, se descargó una imagen de un punto negro (rellenado) en formato BMP y se colocó en la esquina superior izquierda dentro del apuntador en color rojo, se ajustó manualmente el tamaño del círculo mediante pruebas hasta obtener un diámetro de 600 μm , el cual se observó al microscopio mediante un corte transversal de la tableta.

6.12. Prueba de liberación

La prueba de liberación se realiza de acuerdo con el método del aparato 2 para formas farmacéuticas de liberación prolongada, el cual consiste en colocar una unidad de dosificación dentro de un sinker y posteriormente en el medio de disolución (FEUM, 2011). Sin embargo, debido al peso de 800 mg y tamaño de las tabletas de 13 mm, no se pudo realizar con sinkers y se utilizaron solamente paletas. Las tabletas se colocaron en el fondo del vaso con el orificio de perforación hacia arriba, los vasos utilizados se llenaron a 900 mL, el medio empleado fue fluido intestinal simulado sin pancreatina (FIS) desgasificado, el cual consta de un búfer de fosfatos a $\text{pH } 7.5 \pm 0.1$ y el baño de agua se mantuvo a $37^\circ\text{C} \pm 0.5$ y a 50 rpm. Se realizaron muestreos con reposición de medio (5mL) a la media hora, a la hora y después cada hora hasta llegar a las 12 h y finalmente a las 24 h. Cada muestra fue tomada con una jeringa con aguja y filtrada con un filtro de acetato de celulosa de 45 μm . Las muestras se leyeron de forma directa en un espectrofotómetro Varian 50 Bio a 272 nm. Los resultados obtenidos de las lecturas se interpolaron con la ecuación de la recta $y = 61.076x + 0.0018$ para obtener la concentración final.

6.13. Cinética de liberación

En la cinética de liberación se propusieron los modelos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas, mediante la herramienta DDSolver a partir de los resultados obtenidos en los perfiles de liberación.

7. RESULTADOS Y DISCUSION

7.1. Ensayos de identidad a la teofilina

Se determinó el aspecto de la solución, solubilidad, acidez, punto de fusión, perdida por secado y barrido en UV- Vis para corroborar la identidad de la Teofilina. Estas pruebas se encuentran indicadas en la monografía individual de la Teofilina de la FEUM.

Aspecto de la solución

La solución se observó completamente clara y transparente como el agua tal como se observa en las figuras 6 y 7. La prueba cumple las especificaciones de la monografía individual según la FEUM que dice que la solución es clara.

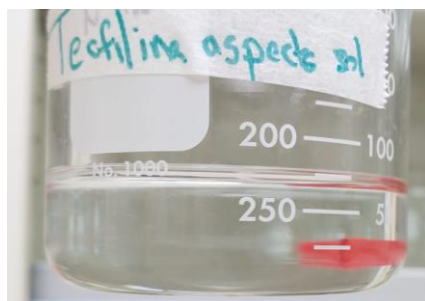


Figura 6 . Teofilina disuelta en agua

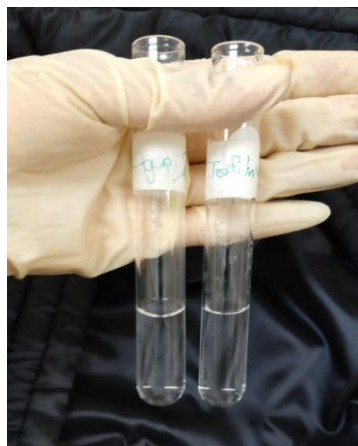


Figura 7. Teofilina (tubo lado derecho) disuelta comparada con el agua (tubo lado izquierdo).

Solubilidad

Para esta prueba se encontró que la Teofilina no se solubilizó en etanol y que 500 mg de Teofilina se disolvieron en 100 mL de agua destilada. La prueba cumple las especificaciones de la monografía individual según la FEUM para el caso del agua pero no para el etanol.



Figura 8. Teofilina/agua.



Figura 9. Teofilina/Etanol

Acidez Teofilina

La prueba cumple las especificaciones de la monografía individual según la FEUM debido a que la solución de color rojo, que contiene Teofilina con SI rojo de metilo, cambió a color a amarillo cuando se agregó NaOH.



Figura 10 y 11. Prueba de acidez de teofilina virando a color amarillo.

Punto de fusión

Los resultados de los intervalos de temperaturas de fusión para las tres muestras se resumen en la tabla 14.

Tabla 14. Temperaturas de fusión de la Teofilina

		Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
T inicial de fusión °C	Manual	271.6	271.5	271.6
T final de fusión °C	Manual	272.9	272.27	272.8
	Equipo	272.9	272.6	272.7

La determinación se realizó con lecturas por medio del equipo y manualmente. El promedio de la temperatura inicial de fusión determinada manualmente fue de 271.56 ± 0.047 °C y de 272.65 ± 0.239 °C la final; así mismo el promedio de la temperatura de fusión final determinada por el equipo fue de 272.7 ± 0.11 °C, en este caso el equipo sólo proporciona resultados de la temperatura final de fusión y no de la inicial, observar figuras 12 y 13. En ambas mediciones se obtienen resultados similares y acorde a lo establecido en la monografía individual de la Teofilina en la FEUM donde dice que el punto de fusión se encuentra entre 270 y 274°C y el intervalo entre el inicio y el fin de fusión no excede a 3°C, por lo que cumple la prueba.



Figura 12 y 13. Teofilina en capilares de punto de fusión al inicio de la prueba (figura izquierda) y teofilina fundida al final de la prueba (figura derecha)

Perdida por secado en horno

Los resultados de esta prueba se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Pesos registrados en la prueba de pérdida por secado

Condiciones	Peso en gramos (g)
Peso inicial del pesafiltros secado con tapa sin Teofilina	22.459
Peso del pesafiltros con tapa + Teofilina antes de meter al horno	24.459
Peso del pesafiltros con tapa + Teofilina después de meter al horno y secado	24.459

No hubo peso perdido durante el secado. La prueba cumple las especificaciones de la monografía individual según la FEUM al no perder más del 0.5 % de su peso, es decir no debería perder más de 10 mg para los 2 g pesados de teofilina anhidra.

Perdida por secado en termo balanza

Para corroborar los resultados obtenidos en la prueba de pérdida por secado en el horno, se realizó la prueba en una termobalanza Roca. Se realizaron mediciones por triplicado a la teofilina anhidra en una termobalanza. Los resultados se muestran en la tabla 16:

Tabla 16. Pérdida de peso por termo balanza

Parámetro	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Promedio
Peso inicial (g)	0.91	0.92	0.92	0.916
Peso final (g)	0.90	0.91	0.91	0.906
Humedad (%)	1.10	1.09	1.09	1.093
Peso polvo (%)	98.90	98.91	98.91	98.906
Tiempo (min)	1.37	1.31	2.04	1.57

El porcentaje promedio de humedad que presentó la teofilina anhidra fue del 1.093 %, mayor al indicado en las especificaciones de la FEUM, el cual indica que no debe perder más del 0.5 % (0.00458 g) de su peso inicial (0.916 g). El porcentaje que

perdió fue del 1.09 % (0.01 g), lo cual puede deberse a que la muestra del principio activo analizada absorbió humedad del ambiente durante su manipulación, ya que en la prueba de pérdida de peso realizada en el horno no hubo pérdida, así mismo la certificación de análisis de la teofilina indica que el porcentaje de humedad no es mayor al 0.5% (ver anexo 1), por lo que se procedió a realizar el resto de las pruebas.

Identificación de la Teofilina por UV-Vis

El pico máximo que el equipo marcó para la Teofilina tuvo una longitud de onda de 272 nm. Se corrobora la identidad de la Teofilina reportada en la FEUM a una longitud de onda de 272 nm; sin embargo, otros autores como Ponce y colaboradores en 2005 la leyeron a 270 nm.

A partir de las pruebas de calidad realizadas a la Teofilina como materia prima se corrobora exitosamente su identidad y se procede a realizar las siguientes pruebas.

7.2. Reología

Se realizaron pruebas reológicas para conocer la fluidez de la Teofilina y excipientes de la formulación, pero primero se observó al microscopio la forma y tamaño de partícula de la teofilina ya que, son factores determinantes en el flujo de los polvos.

7.2.1. Microscopia Teofilina anhidra

La Teofilina se observó en el microscopio electrónico Dino lite Capture 2.0, la cual presentó una forma de picos, curvados en los extremos y alargados del cuerpo como se muestra en las figuras 14 y 15, lo cual es desfavorable debido a que este tipo de formas tienden a no ser fluidas.

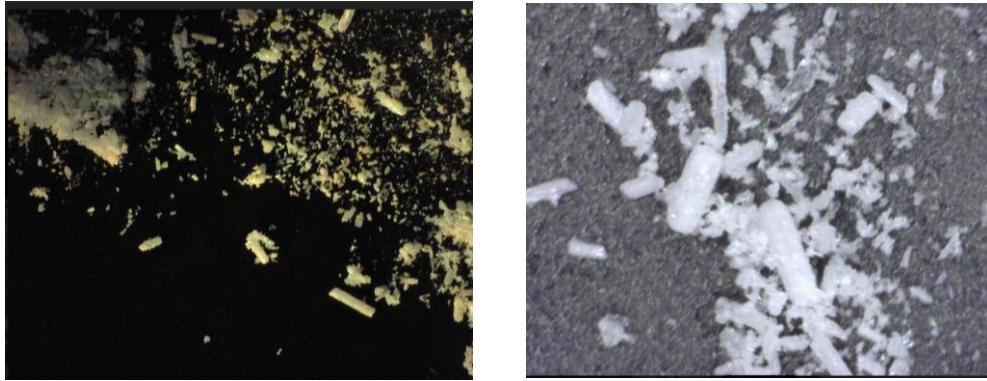


Figura 14 y 15 . Microscopia de Teofilina

7.2.2. Tamaño de partícula de Teofilina

El tamaño de partícula se obtuvo por difracción láser en un equipo Horiba y el tamaño de partícula promedio fue de **184.08 μm** a partir de 4 mediciones: medición 1= 201.5; medición 2= 168.49; medición 3= 175.73; medición 4= 190.61. Ver imágenes en el anexo 2.

7.2.3. Densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo, índice de Carr e índice de Hausner

Se realizó la reología de las materias primas individuales, así como de las formulaciones propuestas F1 y F2, en la tabla 17 y 18 se muestran los resultados obtenidos respectivamente.

Tabla 17. Determinación reológica de materias primas

Materia prima	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Velocidad de flujo (g/s)	Ángulo de reposo (°)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Fluidez
HPMC K100M LV	0.33	0.47	2.94	35.44	29.16	1.41	A= Adecuada I= pobre
HPMC K4M	0.31	0.47	2.53	37.05	34.16	1.5	A=adecuado I=muy pobres
Avicel PH 102	0.38	0.45	28.24	26.24	15	1.17	A= Excelente I= buena
LSS	0.44	0.60	4.81	22.89	26.66	1.36	A=Excelente I= pobre
KCI	0.94	1.29	11.62	33.36	26.66	1.36	A= buena I= pobre
Teofilina*	0.345	0.506	infinito	46.86	31.82	1.47	A= Pobre IC= pobre IH= Muy pobre

Donde A: ángulo de reposo; I: índices de Carr y Hausner; IC: índice de Carr;
IH: índice de Hausner

Tabla 18. Determinación reológica de formulaciones propuestas

Materia prima	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Velocidad de flujo (g/s)	Ángulo de reposo (°)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Fluidez
Formulación de prueba (FP) con HPMC K100 LV sin Avicel PH102	0.50	0.82	0.90	45.82	38.33	1.62	A= pobre I=Ext mala
Formulación 1 HPMC K100 LV con Avicel PH 102	0.44	0.72	1.08	40.6	39.16	1.64	A=acceptable I= Ext mala
Formulación 2 HPMC K4M con Avicel PH 102	0.51	0.77	3.83	40.05	33.33	1.5	A= adecuada IC= pobre/ muy pobre IH= muy pobre

Donde A: ángulo de reposo; I: índices de Carr y Hausner; IC: índice de Carr;
IH: índice de Hausner

*Nota: La reología de la teofilina no se realizó debido a que se quería evitar su contaminación por manipulación. Los datos reológicos de ésta se obtuvieron de una tesis doctoral realizada por Contreras en 2006.

El objetivo de las pruebas reológicas fue el evaluar la fluidez de los polvos y simular su comportamiento en la tolva para poder ser comprimidos en una tableteadora. Los resultados individuales de las materias primas (ver gráfico 1, tabla 17) muestran en el caso de la velocidad de flujo, que el Avicel PH102, fue el excipiente que presentó una mayor velocidad, la cual fue de 28.24 g/s, este resultado confirma su buena fluidez; sin embargo, para el caso del resto de las materias primas, el polvo tardó más tiempo en caer del embudo de acero inoxidable, reduciendo su velocidad de flujo a menos de la mitad, comparada con el Avicel PH102. Para el ángulo de reposo, los resultados de la teofilina mostraron una mala fluidez, teniendo un ángulo de 46.86° , siendo éste el mayor de todos, lo que se corrobora en esta prueba cuando se analizó la teofilina con el microscopio Dinolite y mostró una morfología en forma de aguja y dio indicios de que no fluiría satisfactoriamente. Por otro lado, el resto de las materias primas correspondientes a los excipientes dieron resultados de ángulo de reposo satisfactorios, teniendo una fluidez catalogada según la FEUM como adecuada, buena y excelente, siendo las que tuvieron un mejor ángulo el LSS y el Avicel PH102, de 22.89° y 26.24° respectivamente. Además, el Avicel PH102 fue el que presentó el IC y el IH buenos.

A partir de los resultados se procedió a hacer una primera formulación de prueba (FP) para evaluar su reología, esta contenía 50 % de teofilina, 15 % de LSS, 7.5 % de HPMC K100 LV, 27% de KCl y 0.5 % de estearato de magnesio (ver gráfico 2, tabla 18). Se observó que esta formulación no fluía adecuadamente, obteniendo un ángulo de reposo pobre de 45.82° e índices extremadamente pobres, por lo que se le hicieron modificaciones donde se varió el % del principio activo y de otros componentes, así como también se añadió Avicel PH102 obteniendo así la F1 y F2 definitivas (ver tabla 8). En estas formulaciones el objetivo principal era reducir el ángulo de reposo e índices de Carr y Hausner en comparación con la formulación de prueba, lo cual, a pesar de que no se obtuvieron valores donde los resultados indicaran una fluidez excelente, si se logró reducir el ángulo de reposo en casi 5 unidades y en el caso del índice de Hausner, aunque no fue mucha diferencia para el caso de la F2 también se logró reducir. Por lo cual con los resultados obtenidos

donde sí se mejoró la fluidez, se procedió a fabricar los núcleos en la tableteadora rotativa.

Nota: ver la sección de mezclado donde se siguió el mismo procedimiento para la preparación de las mezclas de F1 y F2 para las pruebas reológicas.

Gráfico 1. Reología de las materias primas individuales

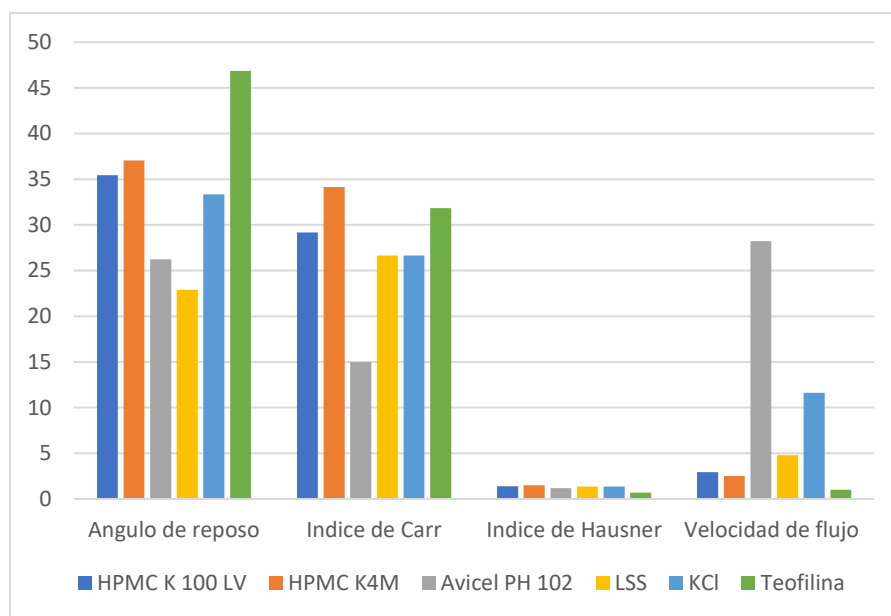
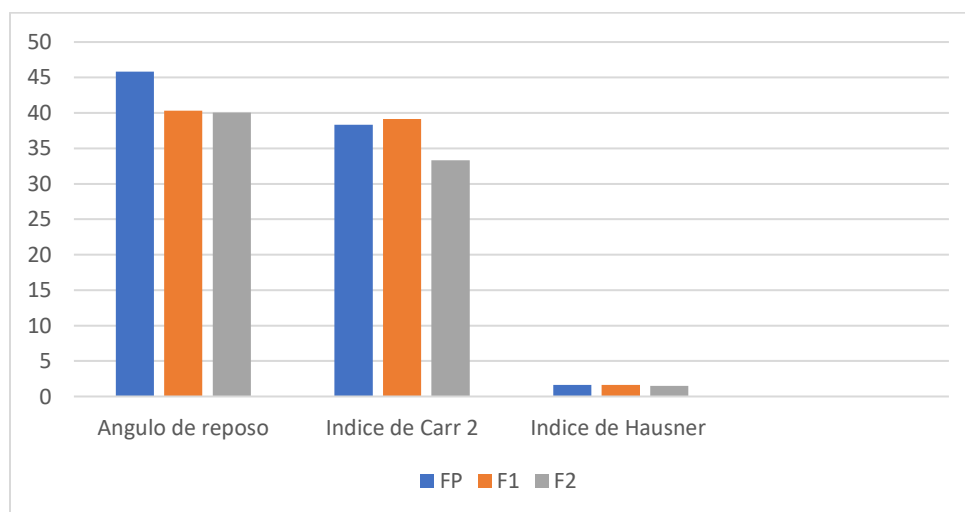


Gráfico 2. Reología de formulaciones FP, F1 y F2



7.3 Selección de colorante para F2

El objetivo de esta prueba era verificar que ningún colorante apareciera en la misma longitud de onda que la teofilina o que interfiriera con ella y que esto pudiera generar una suma de absorbancias al momento de realizar lecturas del principio activo. El único colorante que no mostró señal en un rango cercano al de la teofilina (272 nm) fue el colorante amarillo como se puede observar en la figura 22, por lo cual este se seleccionó para su uso en la formulación 2 con el único propósito de diferenciar la F1 de la F2.

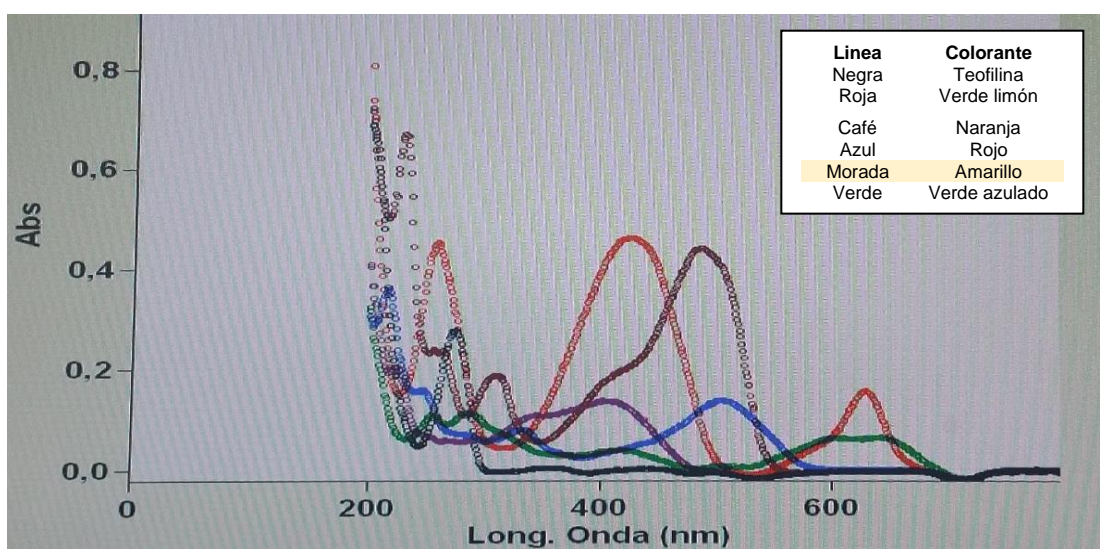


Figura 16. Selección de colorantes en espectro UV-Vis

7.4 Mezclado

El mezclado se realizó de forma exitosa en una bolsa de plástico a 150 g de polvo de ambas formulaciones, el tiempo total de mezclado fueron 10 minutos.

La teofilina se molió con el objetivo de aumentar el área superficial y favorecer la solubilidad del principio activo; como lo hicieron autores como Ali y colaboradores en 2008. La molienda se hizo en un mortero cuidando de no generar demasiada fricción (calor), ya que la teofilina tiende a formar polimorfos pudiendo afectar su solubilidad (Tsung *et al.*, 2019). La teofilina molida se analizó en un equipo Malvern y se determinó su tamaño de partícula promedio a partir de cuatro mediciones, el

cual fue de 72.617 μm (ver anexo 3). Mostrando una reducción de un 39.44 % de su tamaño inicial (184.08 μm)

7.5 Elaboración de núcleos

Se realizó la compresión directa de F1 (150g) y F2 (150 g) en una tableteadora Piccola usando punzones cóncavos de 13mm. El objetivo era obtener tabletas de 800 mg aproximadamente. Se obtuvieron un total de 128 tabletas (122g) de F1 y 149 tabletas (130g) de F2; el rendimiento del proceso fue de 81.3% y de 86.6% respectivamente.



Figura 17. Núcleos obtenidos de F1 (izquierda) y F2 (derecha)

7.6 Variación de masa, dureza y friabilidad

Los resultados obtenidos respecto a variación de peso (Farmacopea Europea), dureza y friabilidad (MGA 1041) de los núcleos sin recubrir de F1 y F2 cumplen con los parámetros de aceptación establecidos en las respectivas MGA de la FEUM. Para la variación de peso se utilizó una balanza analítica marca Mettler Toledo, para la dureza un durómetro marca Pharma Alliance Group y para la friabilidad un friabilizador marca TEMSA.

Se realizó la prueba de variación de masa según la Farmacopea Europea a 20 tabletas y los resultados se resumen en la tabla 18. Los resultados indican que ambas formulaciones obtuvieron un peso dentro del rango de aceptación; sin embargo, la formulación 2 que contenía HPMC K4M y colorante a diferencia de F1, presentó más variación de peso con una desviación estándar y coeficiente de variación más elevados, ver tabla 19.

Tabla 19. Variación de masa F1 y F2

Parámetro	Variación de masa (mg)	
	F1	F2
Formulación	F1	F2
Promedio	802.47	799.19
DE	10.85	18.82
CV	1.35	2.35
Parámetro de aceptación	Desviación para 18 comprimidos = $\pm 5\%$ (Al menos 18 tabletas deben estar entre 760-840 mg)	
Cumple / no cumple	Cumple	

Nota 1: Los resultados desarrollados de la prueba de variación de masa se encuentran en el anexo 4.

Respecto a la prueba de dureza ambas formulaciones obtuvieron durezas muy similares, F1 con una dureza de 11.63 Kg F y F2 de 10.31 Kg F (ver tabla 20); A pesar de que el promedio de los pesos y las durezas en ambas formulaciones fueron muy similares, podemos decir que F2 fue la que presentó más variación; no obstante, aún con estas variaciones hay una clara relación entre el peso de las tabletas y su dureza siendo que se encontró en los resultados de los pesos y durezas individuales que entre más peso, más dureza tendrá la tableta. Ver anexo 5.

Tabla 20. Datos de la resistencia a la fractura (dureza) de las tabletas obtenidas de las formulaciones F1 y F2

Parámetro	Dureza (Kg F)	
	F1	F2
Formulación	F1	F2
Promedio	11.63	10.31
Valor mínimo	9.79	9.14
Valor máximo	12.62	13.27
DE	0.877	1.23
CV	7.15	12

Nota 1: Los resultados desarrollados de la prueba de dureza se encuentran en el anexo 5.

Por otro lado, el porcentaje obtenido de friabilidad de las tabletas de la F1 y F2 se resumen en la tabla 21, lo que indica que ambas formulaciones cumplen con el porcentaje establecido por la FEUM, el cual fue menor al 1%. Esta prueba es muy

importante porque nos indica la resistencia que tendrán las tabletas a la hora de someterlas a un recubrimiento pelicular donde si no pasan la prueba podría haber posible laminación, astillamiento o fractura de tabletas. Por lo cual con los porcentajes obtenidos se asegura que las tabletas resistirán el proceso de recubrimiento.

Tabla 21. Resultados de prueba de friabilidad en las tabletas de las formulaciones F1 y F2

		F1	F2
% Pérdida de peso (%Pp)	Peso inicial (g)	7.993	7.971
	Peso final (g)	7.939	9.921
	% Pérdida de peso	0.67	0.62
%Pp= ((Pi – Pf)/Pi)*100	Criterio de aceptación	Pérdida de masa no mayor al 1%	
	Cumple /no cumple	Cumple	Cumple

Cabe mencionar que la resistencia a la fractura (dureza) tiene una estrecha relación con la friabilidad, ya que se hicieron comprimidos previamente (prueba piloto) con una dureza promedio de 7.5 KgF y estas tabletas no pasaron la prueba de friabilidad, por lo que se decidió aumentarla entre 10 y 11 KgF obteniendo así los resultados de los comprimidos finales de la tabla 20, los cuales pasaron satisfactoriamente la prueba.

7.8 Validación para la cuantificación de teofilina en la prueba de valoración y uniformidad de contenido

Con el objetivo de obtener un método confiable para la cuantificación de teofilina en la prueba de valoración y uniformidad de contenido de las tabletas osmóticas elementales de 800 mg, se procedió a realizar un protocolo de validación adecuado para dicho propósito.

Los resultados para cada uno de los parámetros evaluados se muestran en la tabla 22 y todos cumplen con los criterios de aceptación establecidos en la Guía de

Validación de Farmacéuticos de México. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Tabla 22. Resultados de validación para valoración y uniformidad de contenido de las formulaciones propuestas

Parámetro evaluado	Resultado obtenido	Criterio de aceptación	Cumple / no cumple
Precisión del sistema	CV = 0.691	$CV \leq 1.5$	Cumple
Linealidad del sistema	$R^2 = 0.984$ $y = 78.517x - 0.106$	$R^2 \geq 0.98$	Cumple
Linealidad y precisión del método	CV del % recobro = 2.2 Media del % de recobro = 97.5 %	CV del % recobro ≤ 3 Media del % de recobro entre 97-103 %	Cumple
Exactitud y repetibilidad	CV del % recobro = 1.33 Media del % de recobro = 98.81%	CV del % recobro ≤ 3 Media del % de recobro entre 97-103 %	Cumple
Precisión intermedia	CV de los dos analistas = 1.96	CV de los dos analistas ≤ 3	Cumple

Nota 1: Los resultados desarrollados de cada una de las pruebas de valoración y uniformidad de contenido se encuentran en el anexo 7.

Los resultados indican que el método es adecuado para proceder a hacer la valoración y uniformidad de contenido de teofilina en las tabletas osmóticas.

7.9 Validación para la cuantificación de teofilina en perfiles de liberación

Con el objetivo de obtener un método confiable para la cuantificación de teofilina en los perfiles de liberación de las tabletas osmóticas elementales de 800 mg, se procedió a realizar un protocolo de validación adecuado para dicho propósito.

Los resultados para cada uno de los parámetros evaluados se muestran en la siguiente tabla y todos cumplen con los criterios de aceptación establecidos en la Guía de Validación de Farmacéuticos de México. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 23.

Tabla 23. Resultados de validación para perfiles de liberación

Parámetro evaluado	Resultado obtenido	Criterio de aceptación	Cumple /no cumple
Precisión del sistema	CV = 0.80	$CV \leq 1.5$	Cumple
Linealidad del sistema	$R^2 = 0.99$ $y = 61.076x + 0.0018$	$R^2 \geq 0.98$	Cumple
Linealidad del método	CV del % recobro = 1.48 Media del % de recobro = 97.92 %	CV del % recobro ≤ 3 Media del % de recobro entre 97-103 %	Cumple
Exactitud y respetibilidad	CV del % recobro = 1.51 Media del % de recobro entre 97.3 %	CV del % recobro ≤ 3 Media del % de recobro entre 97-103 %	Cumple
Precisión intermedia	CV de los dos analistas = 1.94	CV de los dos analistas ≤ 3	Cumple

Nota 1: Los resultados desarrollados de cada una de las pruebas para la validación de perfiles de liberación se encuentran en el anexo 9.

Los resultados indican que el método es adecuado para hacer los perfiles de liberación de las tabletas osmóticas de teofilina.

7.10 Valoración

En la valoración de las tabletas se obtuvo un valor de 99% (198.01 mg) para F1 y de 99.40% (198.81 mg) para F2; tomando como referencia que el 100% de contenido equivale a 200 mg de teofilina en una tableta de 800 mg. Las tres muestras de 800 mg de F1 y F2 cumplen con el criterio de aceptación de contenido de principio activo según la USP (2007) en la monografía de tabletas de teofilina, el cual debe estar entre el 90-110 % de contenido de Teofilina, esto nos indica que el contenido promedio de cada tableta está dentro de los límites establecidos y que el contenido de ambas formulaciones es homogéneo en cada tableta. Los resultados se muestran en la tabla 24.

Tabla 24. Valoración de F1 y F2

Formulación	Cantidad recuperada por tableta (mg)	Porcentaje recuperado por tableta (%)	Valor de aceptación (%)	Cumple/ No cumple
F1	198.01	99 %	Entre el 90 – 110	Cumple
F2	198.81	99.40 %	Entre el 90 – 110	Cumple

Nota: Los resultados desarrollados de esta prueba se encuentran en el anexo 10.

Como se puede observar la cantidad recuperada tanto para F1 como F2 es muy similar siendo del 99% y 99.40% lo que indica que en ambas formulaciones el mezclado fue correcto mostrando de esta manera su homogeneidad dando los resultados esperados.

La uniformidad de contenido según el MGA 0299 de la FEUM se realiza sólo a comprimidos en los cuales el principio activo represente menos del 25 % de la formulación. En este caso la cantidad de 200 mg de Teofilina que contienen las tabletas de 800 mg representa justo el 25 % por lo que no es necesario realizar esta prueba; sin embargo, se realizó con fines de investigación.

7.11. Uniformidad de contenido

La uniformidad de contenido se realizó a 10 tabletas para F1 y F2. Se obtuvo un valor de $L1 = 2.7$ para F1 y de $L1 = 9.45$ para F2. Las formulaciones F1 y F2 cumplen con el valor de aceptación $L1 \leq 15$ indicado el MGA (0299) de la FEUM. Lo que significa que el contenido declarado de cada tableta de 800 mg con dosis de 200 mg de teofilina es uniforme y cumple con la dosis declarada, comprobando que se realizó un mezclado adecuado en ambas formulaciones. Los resultados se muestran en la tabla 25.

Tabla 25. Uniformidad de contenido de F1 y F2

Formulación	Valor obtenido de L1	Valor de aceptación	Cumple / No cumple
F1	2.7	$L1 \leq 15$	Cumple
F2	9.45	$L1 \leq 15$	Cumple

Nota: Los resultados desarrollados de esta prueba se encuentran en el anexo 11.

7.12. Recubrimiento de película

El proceso de recubrimiento es muy importante para los comprimidos osmóticos ya que, un recubrimiento exitoso será determinante en la liberación del principio activo, siendo el grosor y uniformidad de la membrana semipermeable quienes tienen un impacto directo en su resistencia y fase de retardo inicial en la liberación. El proceso fue exitoso logando un aumento del 10 % en ambas formulaciones, la eficacia del proceso fue del 69.42% y el rendimiento del 96.16% con un tiempo de duración de 4 horas con 15 minutos. Se comprueba que la dureza y friabilidad de los núcleos fueron adecuadas, ya que estos resistieron el proceso de recubrimiento, ver figura 18.



Figura 18. Núcleo sin recubrir vs recubierto

7.13. Perforación con rayo láser

Las tabletas perforadas se obtuvieron con un diámetro promedio de 590.66 μm y una profundidad de 600.33 μm . Para la profundidad, el objetivo era que el rayo láser atravesara la membrana semipermeable para poder llegar al núcleo donde se encuentra el principio activo, esta membrana semipermeable tuvo un espesor promedio de 378.5 μm , por lo que se decidió una profundidad que traspasara dicha membrana sin invadir significativamente al núcleo y que tuviera un diámetro aproximado de 600 μm ; esto debido a que se ha reportado que este diámetro proporciona una liberación de orden cero (Ali *et al.*, 2008), ya que en orificios con diámetros más pequeños la liberación de orden cero se ve afectada por la presión

hidrostática que se genera dentro del núcleo al no poder ser liberada, pudiendo llevar a una deformación del núcleo y resultando en una liberación impredecible del fármaco. Por otro lado, si el orificio de salida es demasiado grande podría conllevar a una liberación rápida del principio activo debido al proceso de difusión. Así mismo se ha reportado que diámetros entre 500 y 600 μm no muestran diferencias significativas en los perfiles de liberación por lo que un rango entre esos diámetros favorece una liberación de orden cero (Ali *et al.*, 2008). Para poder medir el diámetro y la profundidad de la perforación se realizó un corte transversal a las tabletas y se observaron en un microscopio Dino Lite calibrado donde se obtuvieron las imágenes 19 y 20.

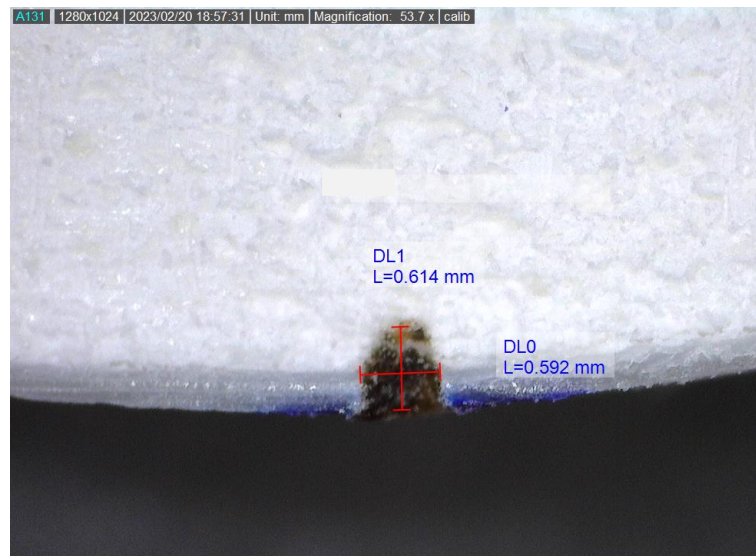


Figura 19. Diámetro y profundidad de la perforacion

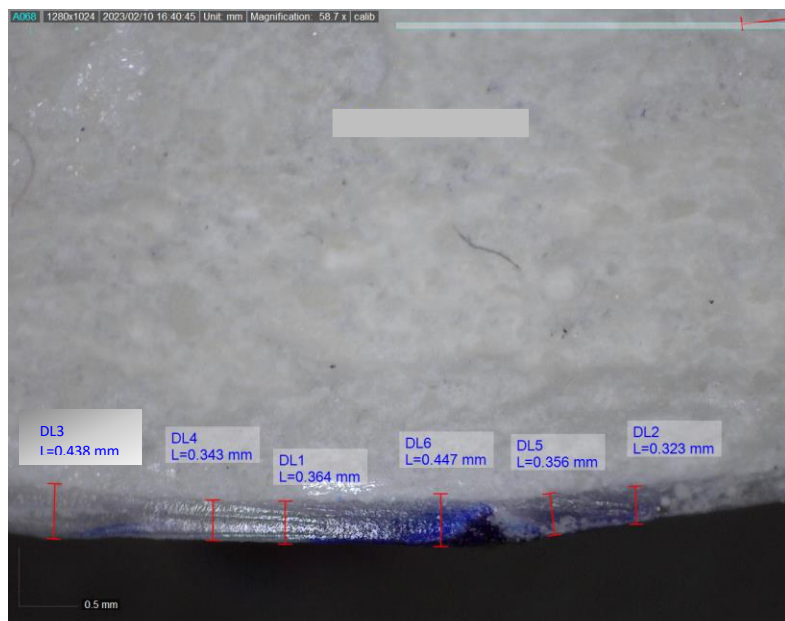


Figura 20. Espesor de la membrana semipermeable

7.14. Perfiles de disolución y cinética de liberación

La teofilina es un fármaco pH dependiente, el cual es capaz de disolverse tanto en medio ácido como en medio alcalino; sin embargo, presenta su mayor disolución a un pH básico, siendo éste el punto de partida para simular su disolución en el intestino con fluido intestinal simulado pH 7.5. Ya que se ha reportado que a pH entre 6.4 a 8.0 la disolución de la teofilina se ajusta a un modelo de orden cero y la vida media de disolución disminuye de 92 a 27 minutos, en la medida que el pH se vuelve más alcalino (Ponce *et al.*, 2005).

Los perfiles de disolución mostraron que prácticamente no hubo liberación del principio activo de las tabletas osmóticas elementales, se utilizó la ecuación de la recta ($y = 61.076x + 0.0018$) obtenida en la validación para la cuantificación del principio activo en la prueba de disolución para así poder obtener su concentración. Los resultados mostraron que los valores de lectura obtenidos dentro de las primeras 10 h de liberación están por debajo del punto más bajo de la ecuación de la recta; sin embargo, se decidió ocuparla con el propósito de evaluar su comportamiento ya que, si bien dichos valores no están incluidos en la recta, si

dieron lectura. Así mismo fue hasta la hora 11 en la cual se mostró la lectura con el punto más bajo en la recta de la linealidad del sistema; llegando así al punto más alto de esta a las 24 h, sin diluciones.

Como se puede observar en los gráficos 3 y 4 ambas formulaciones a las 24 horas tuvieron una liberación total de teofilina de 4.14 mg (F1) y 4.30 mg (F2) de los 200 mg esperados en cada tableta, confirmados en la prueba de uniformidad de contenido; esto equivale a una liberación del 2.07% para F1 y de 2.15 % para F2. A pesar de que no se liberó el 100% del PA se puede observar que se superaron muchos de los desafíos que presenta un sistema osmótico como lo es que ambas formulaciones presentaron un comportamiento similar donde en las primas horas hubo un tiempo de latencia (t_{lag}) de 3 y 5 horas respectivamente para F1 y F2, siendo ésta la primer etapa donde ocurre la hidratación del núcleo, y fue hasta la cuarta y sexta hora que apareció lectura y empezó a haber poca liberación. Se realizó la cinética de liberación con cuatro modelos matemáticos (tabla 26), de orden cero, primer orden, Korsmeyer-Peppas y Higuchi; en ambas formulaciones el modelo que más se ajustó a la cinética de liberación fue el de Korsmeyer-Peppas contando con la R^2 más alta de 0.99 tanto para F1 como para F2, el Cuadrado Medio del Error (MSE) más bajo, $F1= 0.002$ y $F2= 0.007$; y el criterio de información de Akaike (AIC) más bajo, $F1= -46.95$ y $F2= -63.43$. Así mismo, según el modelo de Korsmeyer-Peppas el valor del exponente n para F1 es de 0.9 lo que indica un mecanismo no Fickiano o anómalo en el cual la liberación depende de los fenómenos de hinchamiento y de difusión de la matriz, y de 1.1 para F2 lo que indica que la liberación depende de la relajación de las cadenas poliméricas; sin embargo, estos dos valores están muy cercanos al valor de 1, valor idóneo que indica una liberación de orden cero, la cual es esperada en un sistema de liberación controlada como lo es un osmótico.

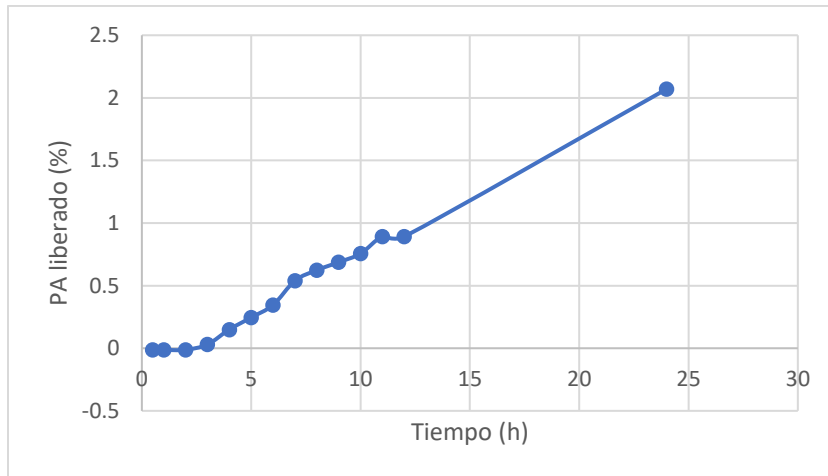


Gráfico 3. Perfil de liberación de las tabletas osmóticas de la F1 durante 24 h

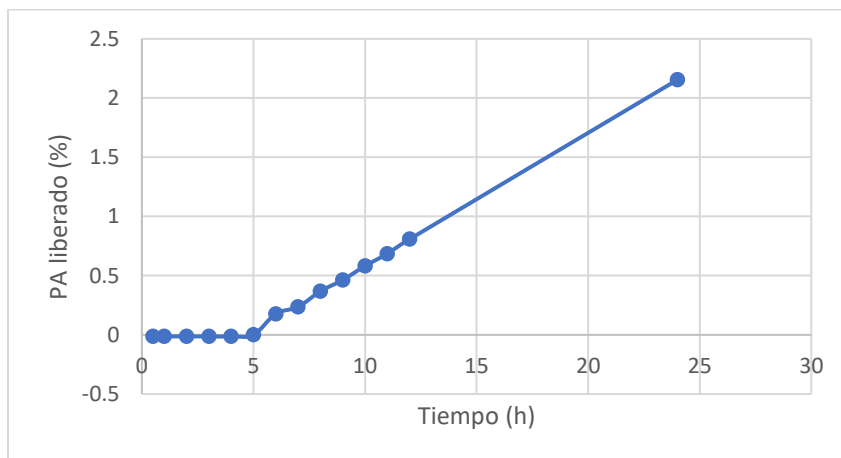


Gráfico 4. Perfil de liberación de las tabletas osmóticas de la F2 durante 24 h

Tabla 26. Cinética de liberación realizada a F1 y F2

Modelo	F1				F2			
	R ²	MSE	AIC	n	R ²	MSE	AIC	n
Orden cero	0.983	0.0057	-34.24	NA	0.949	0.0177	-17.74	NA
Korsmeyer-Peppas	0.994	0.0022	-46.95	0.9	0.998	0.0007	-63.43	1.10
Higuchi	0.946	0.0183	-17.46	NA	0.938	0.0232	-14.932	NA
Primer orden	0.983	0.0057	-34.02	NA	0.947	0.0183	-17.32	NA

Por otro lado, su poca liberación se puede deber a diversos factores, el primero es el orificio de salida, como ya se ha descrito con anterioridad un tamaño pequeño puede incrementar la presión hidrostática en el núcleo modificando la cinética de liberación, y un tamaño muy grande podría permitir la difusión del fármaco a través de él, modificando igualmente su cinética (Baena, *et al.*, 2006), siendo reportado por autores como Ali y colaboradores en 2008 que diámetros entre los 500 y 600 μm presentan una liberación de orden cero, no habiendo diferencia significativa entre ellos, por lo que queda descartado este factor; otro factor podría ser el agente osmótico utilizado, ya que el KCl no genera tanta presión osmótica como lo hace el NaCl (Hernández y Melgoza, 2014); sin embargo, autores como Shokri y colaboradores en 2008 y Pandey en 2013 demuestran que utilizando KCl se logra tener una liberación de orden cero y con mayor porcentaje de fármaco liberado en estos sistemas en comparación con los que utilizan NaCl, así mismo utilizar una mayor cantidad del agente osmótico en un porcentaje del 40% como lo hizo Shokri y colaboradores, podría ayudar a mejorar la liberación del principio activo. Así mismo es importante mencionar que las tabletas se hincharon y se conservaron integra (ver figura 21), por lo que el factor que más pudo haber ocasionado la baja velocidad de liberación del PA es que los polímeros HPMC K100M y K4M se hayan hinchado demasiado rápido y eso haya generado un tapón en el orificio de salida impidiendo su liberación, ya que estos polímeros cuentan con diferentes viscosidades, HPMC K100 LV (100 cps) y HPMC K4M (2,700 a 5,040 cps) (Albarrán, 2019) pudiendo ocasionar por las cantidades utilizadas de estos, que el principio activo quedara atrapado entre las cadenas poliméricas de estos (ver figura 22). Lo que se esperaba era observar diferencias en los perfiles de liberación de ambas formulaciones ya que se utilizaron diferentes polímeros con diferentes viscosidades en ambas formulaciones, sin embargo, las dos tuvieron un comportamiento similar con una liberación total del 2 % a las 24 h, por lo que reducir las cantidades utilizadas de ambos polímeros podría favorecer su liberación.

Por otro lado, es importante mencionar que se utilizó Avicel PH102 como diluyente para poder favorecer la fluidez de las formulaciones en la tolva; sin embargo, se podría considerar reducir el porcentaje del 16 % utilizado al 12 % y evaluar su comportamiento en la tolva ya que este polímero es insoluble y entre más cantidad se ocupe puede afectar la liberación del principio activo generando un tapón en el orificio de salida. Así mismo otro factor relevante es la cantidad de LSS utilizado, si bien este es un tensoactivo que actúa como agente humectante, facilitando la hidratación de la superficie del fármaco y ayudando en la dispersión uniforme de las partículas del PA a través del gel que se forma después de la entrada de agua a la tableta, así como previniendo la aglomeración de partículas y favoreciendo la solubilidad del fármaco, se ha reportado que en cantidades mayores al 16% puede aumentar la viscosidad dentro del sistema; sin embargo, aunque no se ocupó el 16%, sino el 15 %, este pudo haber influido en la liberación de la teofilina al acercarse al extremo donde aumenta la viscosidad (Shokri *et al*, 2008).

Finalmente es importante destacar que se vencieron dos principales desafíos al formular sistemas osmóticos, el primero es que ninguna tableta se rompió resistiendo la membrana semipermeable el hinchamiento generado, ver figura 21. Por otro lado ambas formulaciones presentaron comportamiento de un sistema osmótico presentando las dos primeras etapas de las 3 esperadas en estos sistemas; la primera etapa representa el tiempo de latencia (t_{lag}) en el cual ocurre la adaptación e hidratación de la tableta con el medio; la segunda, es la etapa de liberación del fármaco donde se espera una liberación constante e independiente de la concentración, generando una liberación de orden cero; aunque en este caso no hubo liberación completa del PA pero si se presentó lectura de él; y si se llega a presentar la tercera etapa, en esta se puede llegar a observar la formación de una meseta, la cual se debe a la disminución de los componentes de la formulación como el agente osmótico (Albarrán, 2019).



Figura 21. Tabletas hinchadas de F1 y F2 después del perfil de disolución



Figura 22. Corte transversal de tableta después del perfil de liberación

8. CONCLUSIONES

Se cumplieron con todos los objetivos propuestos logrando obtener comprimidos osmóticos elementales hinchables de 800 mg con dosis de 200 mg de teofilina y de 13 mm de diámetro por compresión directa, con un aumento en peso del 10 % usando un polímero semipermeable (Opadry CA), y con un orificio de liberación de 600 μm de diámetro y 600 μm de profundidad. Así mismo se realizó la caracterización reológica de todas las materias primas, así como de F1 y F2, obteniendo ángulos de reposos de 40.6 y 40.05 respectivamente para ambas formulaciones. Además, se realizó la validación para cuantificar la teofilina en las pruebas de uniformidad de contenido y valoración, así como en los perfiles de liberación; todos los resultados estuvieron dentro de los criterios de aceptación. Las formulaciones (F1 y F2) presentaron una liberación total del 2% a las 24 horas con un tlag de 3 y 5 horas respectivamente, se realizó la cinética de liberación donde el modelo matemático que más se ajustó fue el de Korsmeyer-Peppas, presentando un valor de n cercano a 1 en ambas formulaciones, lo que indicaría un mecanismo de liberación de orden cero. Se concluye que esta escasa liberación se pudo deber a diversos factores, siendo las cantidades de los componentes de las formulaciones los más relevantes, como pudo ser el porcentaje y tipo de agente osmótico utilizado (KCl), el porcentaje de LSS, de Avicel y el más relevante de HPMC. A pesar de lo anterior, se lograron vencer muchos de los obstáculos que presentan los osmóticos al mantenerse íntegra la membrana sin romperse y haber generado el hinchamiento típico esperado de un osmótico, así como un tlag donde después de las 3 horas empezó la liberación de la teofilina. La formulación de comprimidos osmóticos sigue siendo un reto por lo que habiendo vencido dichos obstáculos se puede reformular variando los porcentajes de dichos componentes para así poder obtener un comprimido osmótico elemental hinchable de teofilina exitoso.

9. PROPUESTA DE MEJORA

Para la propuesta de mejora se propone cambiar las cantidades de los componentes de la formulación tal como se muestra la tabla de abajo, donde se disminuya la cantidad de tensoactivo, así como también reducir el agente hinchable y aumentar el porcentaje del agente osmótico como lo hicieron Rabti y colaboradores en 2014, disminuir el diluyente como lo hicieron Pandey P. y Pandey S. en 2013 y por último eliminar de la formulación el dióxido de silicio. Así mismo, se propone probar dicha formulación con KCl y otra con NaCl debido a que el NaCl genera mayor presión osmótica y con menor cantidad, pudiendo favorecer la liberación del principio activo y, por otro lado, se sugiere continuar con el mismo diámetro del orificio de perforación y mismo aumento en peso en el recubrimiento, así como el uso de sinkers para que la tableta tenga una mayor superficie de contacto con el medio de disolución.

Tabla 27. Formulación de propuesta de mejora con KCl

Materia prima	Función	% F1	F1 (mg)	% F2	F2 (mg)
Teofilina	Principio activo	25	200	25	200
Lauril sulfato de sodio (LSS)	Tensoactivo	13	104	13	104
HPMC K100 LV	Agente hinchable	7.5	60	-----	-----
HPMC K4M	Agente hinchable	-----	-----	7.5	60
KCl	Agente osmótico	40	320	38.5	308
Avicel PH 102	Diluyente	14	112	14	112
Amarillo AYE 17	Colorante	-----	-----	1.5	12
Estearato de Magnesio	Lubricante	0.5	4	0.5	4
Cantidad por Tableta	-----	100 %	800 mg	100 %	800

10. METAS ALCANZADAS

Los comprimidos osmóticos elementales hinchables de Teofilina se lograron elaborar en una tableteadora rotativa por compresión directa y se logró evaluar el efecto del orificio de salida realizado con láser, todo mediante las siguientes etapas:

- Las pruebas de identidad a la teofilina se realizaron y se confirmó su identidad y propiedades.
- La reología a las materias individuales se realizó, así como a las mezclas de las formulaciones propuestas.
- Los núcleos (tabletas biconvexas 13 mm) de 800 mg se elaboraron en una tableteadora rotativa para el desarrollo de los comprimidos osmóticos elementales hinchables.
- Las pruebas de control de calidad como variación de masa, dureza y friabilidad se realizaron a los núcleos elaborados.
- El método analítico para cuantificar la teofilina en la prueba de valoración y uniformidad de contenido se desarrolló y validó.
- La prueba de valoración y uniformidad de contenido se realizaron a los núcleos sin recubrir.
- Los núcleos se recubrieron con un polímero semipermeable (Opadry® CA) en un bombo convencional con un aumento en peso del 10 %.
- Los comprimidos se perforaron utilizando un rayo láser Benbox, con diámetro de 600 μm para la liberación del fármaco.
- El método analítico para cuantificar la liberación del fármaco mediante perfiles de liberación se desarrolló y validó.
- Los perfiles de liberación *in vitro* de la Teofilina se realizaron durante 24 horas, se evaluó la cinética de liberación utilizando los modelos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas.

11. REFERENCIAS

Ali, N., Mohammed, M., Javad, S., Mahbobeh, S., & Parinaz, R. (2008). *Factors Affecting the Release of Nifedipine from a Swellable Elementary Osmotic Pump, Drug Delivery*. 15:1, 43-48, DOI:

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (2013). *Ficha técnica Teofilina*

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56199/FichaTecnica_56199.html#:~:text=Como%20pauta%20general%2C%20se%20recomienda,24%20mg%2Fkg%20de%20peso.

Albarran D. (2019). *Desarrollo de comprimidos osmóticos bicompartimentales de glipizida de 10 mg para liberación controlada de 12 horas*. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, departamento de sistemas biológicos.

Baena, Y., Aragón, M., Sandoval, A., Rosas, J., & Ponce L. (2006). *Sistemas osmóticos de administración oral. Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 35(2), 192-211.

www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182006000200004

BASF (2015). *Hoja de seguridad Teofilina*. 30058079/SDS_GEN_CO/ES. Bogotá. Versión: 3.0

Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra (2005). *Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros*. Volumen 13, N°1.

Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos (2002). *Guía de Validación de métodos Analíticos*. México.

Contreras, L. (2006). *Aplicación de la teoría de la percolación a sistemas matriciales hidrófilos ternarios*. (Tesis Doctoral Inédita). Universidad de Sevilla, Sevilla.

Costa, P., & Sousa, J. (2001). *Modeling and comparison of dissolution profiles. El Silver. European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Facultad de Farmacia, Universidad Porto Rua Anibal Cunha, Porto, Portugal. 123–133p.

Duarte, J., & Posadas, G. (2013). *Elaboración de material audiovisual como apoyo a la enseñanza de la operación unitaria de mezclado de sólidos en el área farmacéutica*. Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. UNAM. FES Zaragoza.

Esperanza M. (2011). *La intercambiabilidad de los medicamentos*. Universidad Nacional de la Plata. Tesis doctoral.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) (2011). Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10 ed. Vol 1. México.

Fonseca J. (2015). *Evaluación del efecto del proceso de compresión sobre la cinética de disolución en las tabletas de furosemida de liberación inmediata*. Universidad de la Sabana Chía, Cundinamarca. <https://intellectum.unisabana.edu.co/bitstream/handle/10818/22336/EFEECTO%20DEL%20PROCESO%20DE%20COMPRESIÓN%20EN%20DISOLUCIÓN%20DE%20LAS%20TABLETAS%20DE%20FUROSEMIDA.pdf?sequence=4>

Hernández, J., & Melgoza, L. (2014). *Principales sistemas osmóticos orales*. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*. 45(3),7-16. www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000300002

Jiménez, J. (2017). *Evaluación de la cinética de liberación de un fármaco modelo con clasificación biofarmacéutica clase II, desde matrices comprimidas compuestas por materiales poliméricos aniónicos*. Universidad ICESI, Santiago de Cali, Valle del Cauca. https://repository.icesi.edu.co/biblioteca_digital/bitstream/10906/83047/1/jimenez_farmaco_biofarmaceutica_2017.pdf

Macedo, H., & Hernández, E. (2011). *¿Qué sabe usted acerca de... sistemas de bomba osmótica?* *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 42(4),72-77. www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000400008

Mayo Clinic (2021). *La enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/copd/symptoms-causes/syc-20353679?utm_source=Google&utm_medium=abstract&utm_content=Chronic-Obstructive-Pulmonary-Disease&utm_campaign=Knowledge-panel

Medline (2022). *Teofilina*. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a681006-es.html>

Organización Mundial de la Salud (OMS) (2023). *Enfermedad obstructiva crónica (EPOC)*. Organización Mundial de la Salud. [www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))

Organización Panamericana de la Salud (OPS) (2021). *La carga de las enfermedades respiratorias crónicas en la Región de las Américas*. <https://www.paho.org/es/enfermedades-no-transmisibles-salud-mental/portal-datos-enfermedades-no-transmisibles-salud-4>

Pabón, Y., González, L. (2017). *Formas farmacéuticas*. Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia. https://repository.ucc.edu.co/bitstream/20.500.12494/20508/1/2017_NC_Formas%20farmacéuticas_Pabón.pdf

Pandey, P., & Pandey, S. (2013). *Delivery of poorly water soluble drug from swellable elementary osmotic pump and effect of formulation variables*. Pranveer Singh Institute of Technology, Faculty of Pharmacy, Kanpur, INDIA. *Turk J Pharm Sci* 10 (2), 221-236.

Ponce, L., Oviedo, L., & Aiache, J. (2005). *Análisis del efecto del pH en la cinética de liberación de la teofilina en un medicamento de liberación programada: Parte I. Microgránulos encapsulados recubiertos con goma laca*. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* 34 (2), 126-139. [Vista de Análisis del efecto del pH en la cinética de liberación de la teofilina en un medicamento de liberación programada: Parte I. Microgránulos encapsulados recubiertos con goma laca \(unal.edu.co\)](http://www.unal.edu.co)

Rabti, H., Masoud, J., Sulimen, E., Lammari, N., Zhang, J., & Ping, Q. (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. Volume 9, Issue 3, pages 146-154.

Rodenas, E. (2020). *Muestreo y operaciones unitarias del laboratorio*. <https://www.sintesis.com/data/indices/9788491714828.pdf>

Santamaría López, K. (2018). *Formulación y caracterización de un sistema de liberación gastroflotante de tabletas clorhidrato de metformina basado en efervescencia e hinchamiento*. Universidad autónoma de nuevo león facultad de ciencias químicas. www.eprints.uanl.mx/16077/1/1080290190.pdf

Shokri, J., Ahmadi, P., Rashidi, P., Shahsavari, M., Ali, A., & Nokhodchi A. (2008). *Swellable elementary osmotic pump (SEOP): An effective device for delivery of poorly water-soluble drugs*. El Silver. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 68 p. 289–297.

Somani, A., Thelen, K., Zheng, S., Trame, M., Coboeken, K., Meyer, M., Schnizler, K., Ince, I., Willmann, S., & Schmidt, S. (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. doi: 10.1111/bcp.12752. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26302359; PMCID: PMC4693582. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26302359/>

Staib, A., Loew, D., Harder, S., Graul, E., & Pfab, R. Measurement of Theophylline (1986). *Absorption from Different Regions of the Gastro-Intestinal Trac*. *Eur J Clin Pharmacol*. 30:691-697.

The Unites States Convention (USP) (2007). *Farmacopea de los Estados Unidos de América*. USP 30 – NF 25, Vol 3. Rockville. USA.

Tsung, H., Cyuan, H., & Kang, H. (2019). *Controlled release of theophyllinechitosan composite particles prepared using supercritical assisted atomization*. Brazilian

Journal of Chemical Engineering Vol. 36, No. 02, pp. 895 – 904.
www.scielo.br/j/bjce/a/FxLBHhLcB6hrnkDCm4q8p7x/?format=pdf&lang=en

12. ANEXOS

Anexo 1. Certificación de análisis de teofilina

Siegfried

Siegfried PharmaChemikalien Minden GmbH
Karlstr. 15
32423 Minden
Germany

+49 571 391 2684
+49 571 391 2138 Fax

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Material No: 704194
Name: Theophylline anhyd Pwd 0.5kg

Lot No: 18302011

Manufacturing date: 08-Jun-2018
Retest date: 07-Jun-2022
Actual specification: 692-16

Test	Parameter	Specification	Dimension	Result
<u>Characters</u>				
	Appearance	White crystalline powder		complies
<u>Identification</u>				
	Identification	Must comply		complies
<u>Identity (Raman)</u>				
	Identity (Raman)	Must comply		complies
<u>Melting range</u>				
	Beginning of melting	min. 271	°C	273
	End of melting	max. 274	°C	273
	Melting interval	max. 3	°C	0
<u>Appearance of solution</u>				
	Appearance of the solution	Must comply		complies
<u>Acidity</u>				
	Acidity	Must comply		complies
<u>Heavy metals</u>				
	Heavy metals, calc. as lead	Max. 20 ppm		complies
<u>Loss on drying</u>				
	Loss on drying	max. 0.5	%	< 0.1
<u>Residue on ignition</u>				
	Residue on ignition	Max 0.1%		complies
<u>Related substances (HPLC)</u>				
	Impurity A	max. 0.10	%	< 0.05
	Impurity B	max. 0.10	%	< 0.05
	Impurity C	max. 0.10	%	< 0.05
	Impurity D	max. 0.10	%	< 0.05
	Further impurities	Max. 0.10 % each		complies
	Sum of all impurities	max. 0.5	%	< 0.1
<u>Content (titration)</u>				
	Content (titration)	99.5 - 100.5	% in dry sub	99.9
<u>Particle size (handsieving)</u>				

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Material No: 704194
 Name: Theophylline anhyd Pwd 0.5kg

Lot No: 18302011

Manufacturing date: 08-Jun-2018
 Retest date: 07-Jun-2022
 Actual specification: 692-16

Test	Parameter	Specification	Dimension	Result
	Below 0.300 mm (No.50)	min. 97	%	100

Release comment: Identification may be guaranteed by other means/methods (General Notices of Ph.Eur., USP)
 Heavy metals and Sulphated ash are not routinely tested.

Result:
 Theophylline anhydrous powder meets the requirements of the current monograph "Theophylline" of Ph.Eur., USP and JP.

Theophylline anhydrous powder is manufactured according to current GMP requirements.

Released on: 25-Jul-2018
 Manufacturer: Siegfried PharmaChemikalien Minden GmbH
 Karlstr. 15
 32423 Minden
 Germany

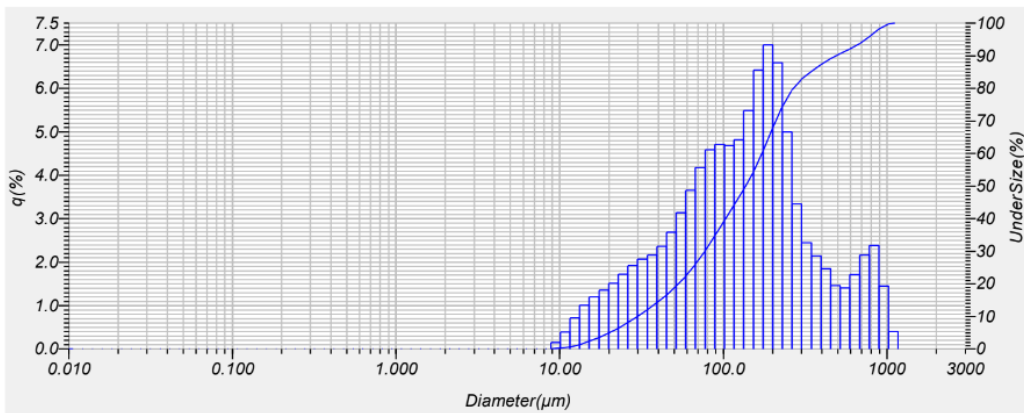
Site Quality Assurance: Dr. Wienken

This certificate of analysis has been signed electronically.
 It has been created automatically by the validated Siegfried Laboratory Information Management System (LIMS).

Anexo 2. Determinación de tamaño de partícula de teofilina en Horiba

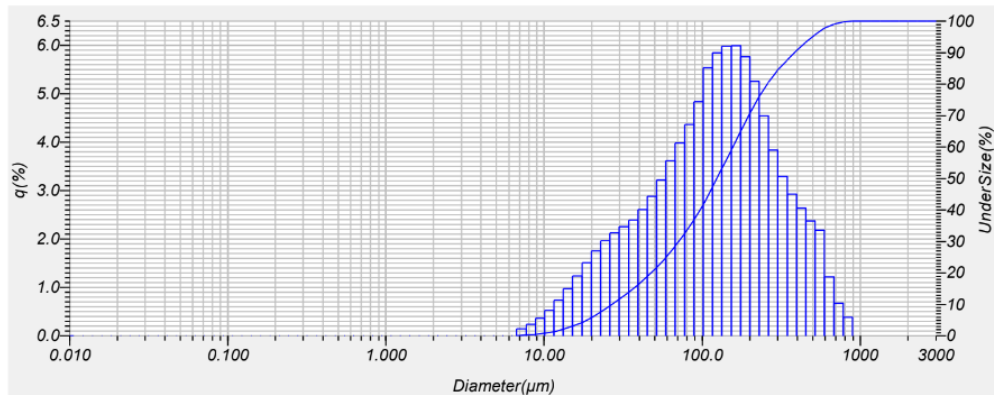
HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

Sample Name	Teofilina	Median Size	: 136.85057(μm)
ID#	: 202208221104030	Mean Size	: 201.57739(μm)
Data Name	: 202208221104030	Std.Dev.	: 211.6258(μm)
Transmittance(R)	: 93.5(%)	Geo.Mean Size	: 125.3815(μm)
Air	: OFF	Geo.Std.Dev.	: 2.7528(μm)
Feeder	: 100	Mode Size	: 187.1711(μm)
Form of Distribution	: Auto	Span	: OFF
Iteration Number	: 150	Diameter on Cumulative %	: (2)10.00 (%) - 30.0708(μm)
Distribution Base	: Volume		: (9)90.00 (%) - 492.2345(μm)
Refractive Index (R)	: STD-GLASSBEADS[STD-GLASSBEADS(1.5'		
Material	:		



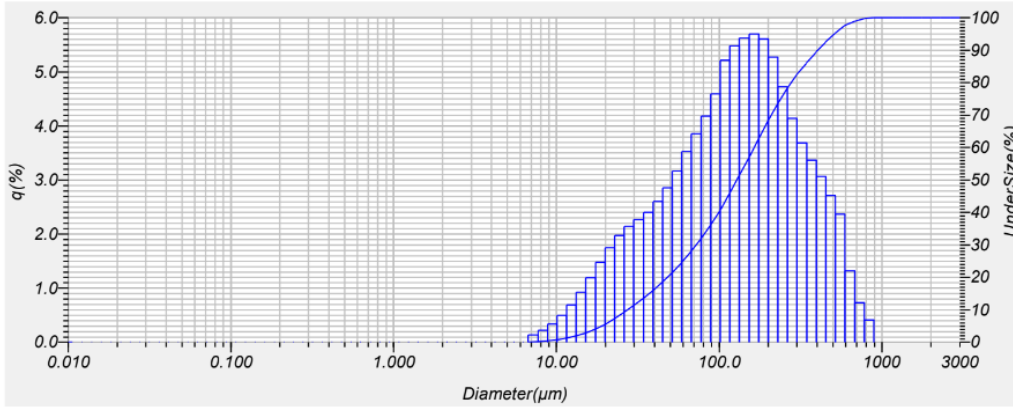
HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

Sample Name	Teofilina	Median Size	: 124.09231(μm)
ID#	: 202208221128034	Mean Size	: 168.49026(μm)
Data Name	: 202208221128034	Std.Dev.	: 150.9349(μm)
Transmittance(R)	: 93.6(%)	Geo.Mean Size	: 111.6696(μm)
Air	: OFF	Geo.Std.Dev.	: 2.6504(μm)
Feeder	: 100	Mode Size	: 162.7417(μm)
Form of Distribution	: Auto	Span	: OFF
Iteration Number	: 15	Diameter on Cumulative %	: (2)10.00 (%) - 27.1300(μm)
Distribution Base	: Volume		: (9)90.00 (%) - 384.0882(μm)
Refractive Index (R)	: STD-GLASSBEADS[STD-GLASSBEADS(1.5'		
Material	:		



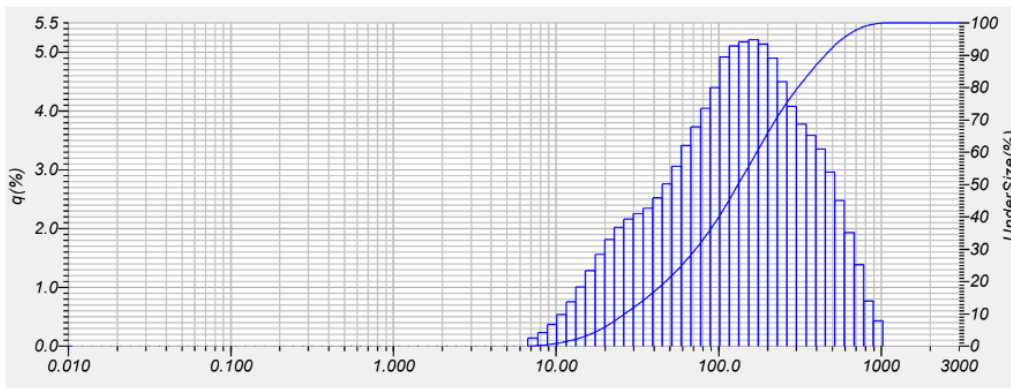
HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

Sample Name	Teofilina	Median Size	: 128.65941(μm)
ID#	: 202208221131035	Mean Size	: 175.73074(μm)
Data Name	: 202208221131035	Std.Dev.	: 155.9379(μm)
Transmittance(R)	: 92.3(%)	Geo.Mean Size	: 115.6901(μm)
Air	: OFF	Geo.Std.Dev.	: 2.6838(μm)
Feeder	: 100	Mode Size	: 163.1252(μm)
Form of Distribution	: Auto	Span	: OFF
Iteration Number	: 15	Diameter on Cumulative %	: (2)10.00 (%) - 27.5731(μm)
Distribution Base	: Volume		: (9)90.00 (%) - 404.2782(μm)
Refractive Index (R)	: STD-GLASSBEADS[STD-GLASSBEADS(1.5'		
Material	:		



HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

Sample Name	Teofilina	Median Size	: 131.79506(μm)
ID#	: 202208221135036	Mean Size	: 190.61136(μm)
Data Name	: 202208221135036	Std.Dev.	: 179.3670(μm)
Transmittance(R)	: 96.9(%)	Geo.Mean Size	: 119.9463(μm)
Air	: OFF	Geo.Std.Dev.	: 2.8231(μm)
Feeder	: 100	Mode Size	: 163.0710(μm)
Form of Distribution	: Auto	Span	: OFF
Iteration Number	: 15	Diameter on Cumulative %	: (2)10.00 (%) - 26.6345(μm)
Distribution Base	: Volume		: (9)90.00 (%) - 450.3681(μm)
Refractive Index (R)	: STD-GLASSBEADS[STD-GLASSBEADS(1.5'		
Material	:		



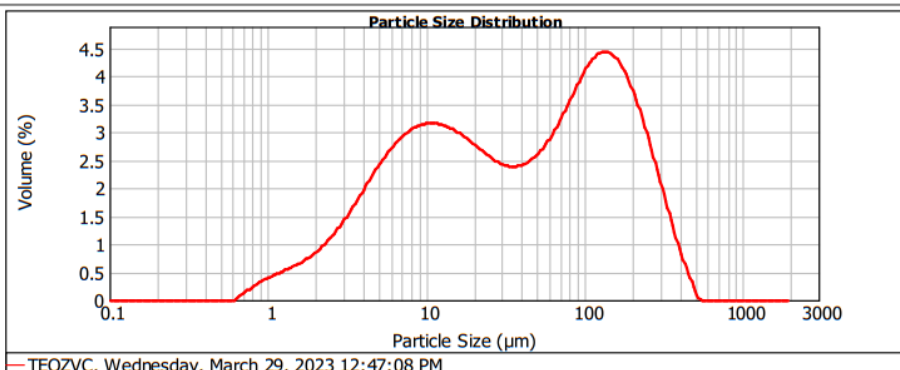
Anexo 3. Tamaño de partícula de Teofilina molida en equipo Malvern



Result Analysis Report

Sample Name: TEOZVC	SOP Name:	Measured: Wednesday, March 29, 2023 12:47:08 PM	
Sample Source & type: Works = Dra. Josefa Bernard	Measured by: USAI	Analysed: Wednesday, March 29, 2023 12:47:10 PM	
Sample bulk lot ref: 6631734647	Result Source: Measurement		
Particle Name: Default	Accessory Name: Scirocco 2000	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.520	Absorption: 0.1	Size range: 0.020 to 2000.000 um	Obscuration: 1.62 %
Dispersant Name: Dry dispersion	Dispersant RI: 1.000	Weighted Residual: 0.663 %	Result Emulation: Off
Concentration: 0.0005 %Vol	Span : 5.486	Uniformity: 1.75	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.553 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 10.848 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 78.990 um	

d(0.1): 4.166 um d(0.5): 38.049 um d(0.9): 212.920 um



Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	0.44	11.482	2.83	120.226	4.00	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.51	13.183	2.77	138.038	3.97	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.58	15.136	2.69	158.489	3.79	1659.587	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.67	17.378	2.58	181.970	3.47	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.79	19.953	2.45	208.930	3.05	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	0.93	22.909	2.33	239.883	2.54	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	1.11	26.303	2.23	275.423	1.99	2884.032	0.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	1.32	30.200	2.16	316.228	1.43	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	1.55	34.674	2.15	363.078	0.89	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	1.80	39.811	2.21	416.869	0.47	4365.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	2.05	45.709	2.32	478.630	0.07	5011.872	0.00
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	2.28	52.481	2.49	549.541	0.00	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	2.48	60.256	2.73	630.957	0.00	6606.934	0.00
0.060	0.00	0.631	0.00	6.607	2.64	69.183	3.02	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	0.08	7.586	2.76	79.433	3.34	831.764	0.00	8709.636	0.00
0.079	0.00	0.832	0.30	8.710	2.85	91.201	3.64	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.965	0.37	10.000	2.85	104.713	3.88	1096.478	0.00		
0.105	0.00	1.096	0.37	11.482	2.85	120.226	3.88	1258.925	0.00		

Operator notes:



MASTERSIZER



Result Analysis Report

Sample Name:
TEOZVC

Sample Source & type:
Works = Dra. Josefa Bernard

Sample bulk lot ref:
6631734647

SOP Name:

Measured by:
USAI

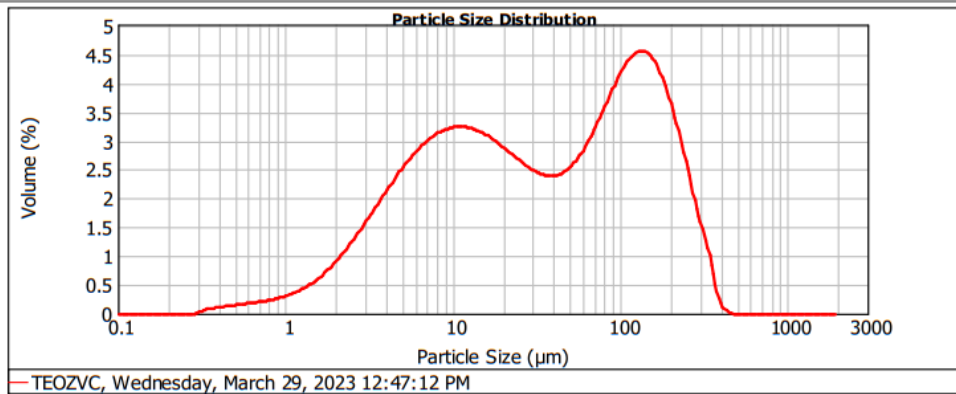
Result Source:
Measurement

Measured:
Wednesday, March 29, 2023 12:47:12 PM

Analysed:
Wednesday, March 29, 2023 12:47:14 PM

Particle Name: Default	Accessory Name: Scirocco 2000	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.520	Absorption: 0.1	Size range: 0.020 to 2000.000 um	Obscuration: 1.49 %
Dispersant Name: Dry dispersion	Dispersant RI: 1.000	Weighted Residual: 0.989 %	Result Emulation: Off
Concentration: 0.0004 %Vol	Span : 5.723	Uniformity: 1.81	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.644 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 9.315 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 70.256 um	

d(0.1): 3.863 um d(0.5): 32.585 um d(0.9): 190.339 um



Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	0.34	11.482	2.92	120.226	4.11	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.43	13.183	2.87	138.038	4.07	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.54	15.136	2.79	158.489	3.83	1659.587	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.68	17.378	2.68	181.970	3.41	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.84	19.953	2.55	208.930	2.84	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	1.03	22.909	2.42	239.883	2.19	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	1.25	26.303	2.30	275.423	1.52	2884.032	0.00
0.026	0.00	0.275	0.01	2.884	1.48	30.200	2.21	316.228	0.96	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.07	3.311	1.71	34.674	2.16	363.078	0.22	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.09	3.802	1.95	39.811	2.17	416.869	0.03	4365.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.12	4.365	2.18	45.709	2.27	478.630	0.00	5011.872	0.00
0.046	0.00	0.479	0.14	5.012	2.38	52.481	2.45	549.541	0.00	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.16	5.754	2.57	60.256	2.71	630.957	0.00	6606.934	0.00
0.060	0.00	0.631	0.18	6.607	2.72	69.183	3.03	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	0.20	7.586	2.83	79.433	3.38	831.764	0.00	8709.636	0.00
0.079	0.00	0.832	0.24	8.710	2.90	91.201	3.71	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.955	0.28	10.000	2.93	104.713	3.98	1086.478	0.00		
0.105	0.00	1.096	0.34	11.482	2.92	120.226	4.11	1258.925	0.00		

Operator notes:



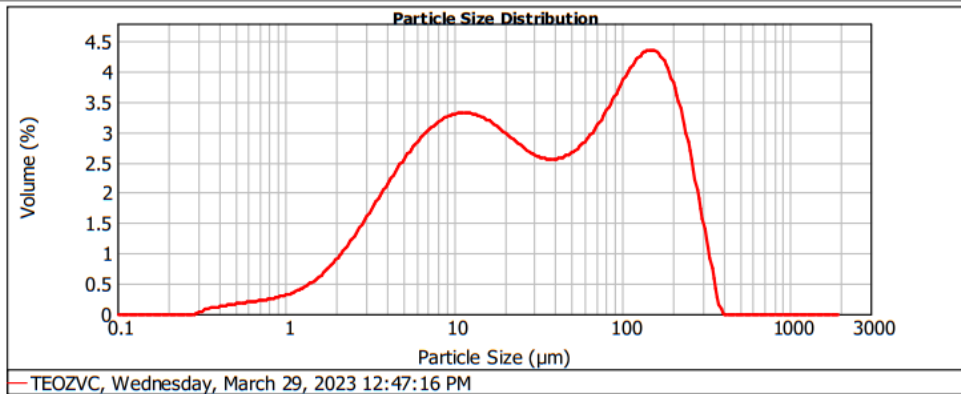
Result Analysis Report

Sample Name: TEOZVC **SOP Name:** **Measured:** Wednesday, March 29, 2023 12:47:16 PM
Sample Source & type: Works = Dra. Josefa Bernard **Measured by:** USAII **Analysed:** Wednesday, March 29, 2023 12:47:18 PM
Sample bulk lot ref: 6631734647 **Result Source:** Measurement

Particle Name: Default **Accessory Name:** Scirocco 2000 **Analysis model:** General purpose **Sensitivity:** Normal
Particle RI: 1.520 **Absorption:** 0.1 **Size range:** 0.020 to 2000.000 um **Obscuration:** 1.18 %
Dispersant Name: Dry dispersion **Dispersant RI:** 1.000 **Weighted Residual:** 1.059 % **Result Emulation:** Off

Concentration: 0.0003 %Vol **Span :** 6.055 **Uniformity:** 1.87 **Result units:** Volume
Specific Surface Area: 0.658 m²/g **Surface Weighted Mean D[3,2]:** 9.117 um **Vol. Weighted Mean D[4,3]:** 68.606 um

d(0.1): 3.840 um d(0.5): 30.831 um d(0.9): 190.535 um



Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.10	0.00	0.105	0.00	1.096	0.35	11.482	2.99	120.226	3.85	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.43	13.183	2.95	138.038	3.93	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.54	15.136	2.87	158.489	3.83	1659.587	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.67	17.378	2.76	181.970	3.53	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.84	19.953	2.64	208.930	3.03	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	1.03	22.909	2.52	239.883	2.34	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	1.24	26.303	2.41	275.423	1.53	2884.032	0.00
0.026	0.00	0.275	0.01	2.884	1.47	30.200	2.33	316.228	0.73	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.08	3.311	1.71	34.674	2.30	363.078	0.06	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.10	3.802	1.95	39.811	2.32	416.869	0.00	4365.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.13	4.365	2.18	45.709	2.38	478.630	0.00	5011.872	0.00
0.046	0.00	0.479	0.15	5.012	2.39	52.481	2.49	549.541	0.00	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.17	5.754	2.58	60.256	2.66	630.957	0.00	6606.934	0.00
0.060	0.00	0.631	0.19	6.607	2.74	69.183	2.87	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	0.22	7.586	2.86	79.433	3.12	831.764	0.00	8709.636	0.00
0.079	0.00	0.832	0.25	8.710	2.94	91.201	3.39	964.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.955	0.29	10.000	2.99	104.713	3.66	1096.478	0.00		
0.105	0.00	1.096		11.482		120.226		1258.925			

Operator notes:



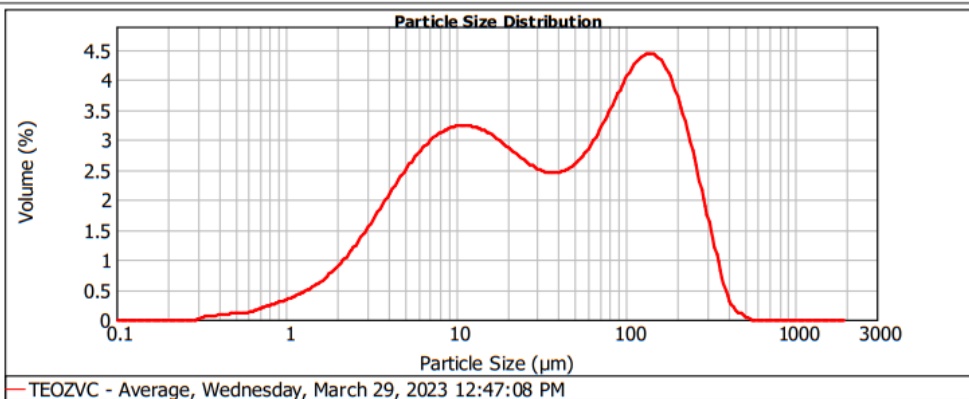
Result Analysis Report

Sample Name: TEOZVC - Average	SOP Name:	Measured: Wednesday, March 29, 2023 12:47:08 PM
Sample Source & type: Works = Dra. Josefa Bernard	Measured by: USAI	Analysed: Wednesday, March 29, 2023 12:47:10 PM
Sample bulk lot ref: 6631734647	Result Source: Averaged	

Particle Name: Default	Accessory Name: Scirocco 2000	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.520	Absorption: 0.1	Size range: 0.020 to 2000.000 um	Obscuration: 1.43 %
Dispersant Name: Dry dispersion	Dispersant RI: 1.000	Weighted Residual: 0.904 %	Result Emulation: Off

Concentration: 0.0004 %Vol	Span : 5.759	Uniformity: 1.82	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.618 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 9.702 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 72.617 um	

d(0.1): 3.950 um d(0.5): 33.596 um d(0.9): 197.419 um



— TEOZVC - Average, Wednesday, March 29, 2023 12:47:08 PM

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	0.38	11.482	2.91	120.226	3.99	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.46	13.183	2.86	138.038	3.99	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.55	15.136	2.78	158.489	3.82	1659.587	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.67	17.378	2.67	181.970	3.47	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.82	19.953	2.55	208.930	2.97	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	1.00	22.909	2.42	239.883	2.35	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	1.20	26.303	2.31	275.423	1.69	2894.032	0.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	1.42	30.200	2.23	316.228	1.02	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	1.66	34.674	2.20	363.078	0.43	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.06	3.802	1.90	39.811	2.23	416.869	0.13	4365.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.07	4.365	2.14	45.709	2.32	478.630	0.04	5011.872	0.00
0.046	0.00	0.479	0.08	5.012	2.35	52.481	2.48	549.541	0.00	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.10	5.754	2.54	60.256	2.70	630.957	0.00	6606.934	0.00
0.060	0.00	0.631	0.11	6.607	2.70	69.183	2.97	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	0.15	7.586	2.82	79.433	3.28	831.764	0.00	8709.636	0.00
0.079	0.00	0.832	0.21	8.710	2.89	91.201	3.58	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.955	0.26	10.000	2.92	104.713	3.84	1096.478	0.00		
0.105	0.00	1.096	0.31	11.482	2.92	120.226	3.84	1258.925	0.00		

Operator notes:

Anexo 4. Variación de masa de tabletas osmóticas de teofilina

Variación de masa de tabletas de F1 y F2

	F1	F2
Tableta	peso (mg)	peso (mg)
1	795	816.3
2	795	816.8
3	799.3	841.2
4	813.7	781.5
5	806.9	789.1
6	819.1	775.2
7	793.5	816.8
8	791.5	814.5
9	790.7	810.1
10	820.4	782.1
11	810.3	782.6
12	806.3	783
13	815.4	786.6
14	798.3	821.4
15	820	782.5
16	796.7	787.6
17	794.1	822.5
18	804.9	798.1
19	790.1	784.7
20	788.2	791.3
Promedio	802.47	799.195
DE	10.854	18.823
CV	1.352	2.355

Anexo 5. Dureza de tabletas osmóticas de teofilina

Dureza de tabletas de F1 y F2

Tableta	F1		F2	
	Dureza (Kg F)	Peso (mg)	Dureza (Kg F)	Peso (mg)
T1	11.27	810.6	10.53	785.1
T2	11.18	794.4	11.18	817
T3	11.79	807.2	9.18	775.2
T4	12.62	815.6	9.53	782.3
T5	10.83	795.5	9.27	786.7
T6	12.4	820.3	10.05	782.7
T7	12.44	806.6	13.27	841.2
T8	12.14	814.1	9.7	814.3
T9	9.79	800	9.14	788.5
T10	11.88	795.1	11.31	798.2
Promedio =	11.634	805.4222	10.316	797.12
DE =	0.8327	9.7511	1.2386	19.6723
CV=	7.1579	1.2106	12.0068	2.4679

Anexo 6. Protocolo de Validación para Valoración y Uniformidad de contenido de comprimidos osmóticos elementales de Teofilina.

PARÁMETROS DE PRUEBA:

De acuerdo a la Guía de Validación de Métodos Analíticos editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, vigente; este método se clasifica en la categoría I; por lo que de acuerdo a la misma guía y de acuerdo a los objetivos planteados anteriormente se deben evaluar los siguientes parámetros de validación: precisión del sistema, linealidad del sistema, repetibilidad del sistema, linealidad, exactitud y precisión del método así como precisión intermedia.

Preparación de placebo analítico

a) Preparación de 11.25 g de placebo analítico de F3 (F1 + F2)

Pesar 2.25 g de Lauril sulfato de sodio, 1.25 g de HPMC K100 LV, 1.25 g de HPMC K4M, 5.25 g KCl, 2.17 g de Avicel PH 102, 22.5 mg de Dióxido de silicio, 225 mg de colorante amarillo AYE 17 y 75 mg de Estearato de Mg

***Nota:** Preparación del colorante: añadir la cantidad señalada de colorante amarillo AYE 17 a la cantidad marcada de KCl y disolver con poca agua hasta homogenizar. Someter la mezcla a calentamiento en horno a 75°C x 2 horas o hasta que esté completamente seca. La mezcla se muele antes de utilizar.

Preparación de 12.5 g de placebo analítico

Materia prima	%	(g)
(LSS)	15	2.25
HPMC K100 LV	8.35	1.25
HPMC K4M	8.35	1.25
KCl	35	5.25
Avicel PH 102	14.5	2.17
Dióxido de silicio	0.15	0.0225
Colorante amarillo AYE 17	1.5	0.225
Estearato Mg	0.5	0.075
LOTE	83.5 %	12.5 g

Preparación de soluciones

Solución stock de Teofilina 0.4 mg/mL

- a) Pesar con exactitud 20 mg de Teofilina Anhidra y pasar cuidadosamente a un matraz de 50 mL.
- b) Agregar 30 mL aproximadamente de agua y sonicar por 10 minutos.
- c) Aforar a volumen con agua y agitar.

Nota: esta solución tiene una concentración de 0.4 mg/mL aproximadamente.

Solución stock de placebo

- a) Pesar 66.7 mg de placebo F3 y pasar a un matraz de a 100 mL.
- b) Aforar a volumen con agua.
- c) Sonicar por 10 minutos y agitar

Nota: esta solución tiene una concentración de 0.667 mg/mL aproximadamente.

I. Precisión del sistema

Con el propósito de asegurar la confiabilidad de los resultados analíticos de la presente metodología, se verificará que el sistema funcione conforme a los criterios establecidos, realizando lecturas a partir de diluciones o por pesadas independientes y por sextuplicado.

Procedimiento

1. Preparar 6 soluciones que contengan una concentración de 8 µg/mL equivalentes al 100% de la concentración de trabajo del analito, a partir de diluciones:

- a) De la solución stock de Teofilina tomar una alícuota de 200 µL y pasar a un matraz de 10 mL y aforar con agua. Esta dilución tiene una concentración de 8 µg/mL como se muestra en la siguiente tabla:

Nivel (%)	Alícuota (µL)	Aforo* (mL)	Concentración final (µg /mL)
100	200	10	8

*El aforo se realiza con agua destilada

- b) Repetir por sextuplicado.
2. Medir la respuesta analítica registrando las absorbancias obtenidas de las soluciones de Teofilina (todas deben dar la misma absorbancia).

Nota: usar agua destilada como blanco.

Criterio de aceptación:

Parámetro	Especificación
%CV de áreas entre repeticiones	≤ 1.5 %

II. Linealidad del sistema (curva de calibración 5 niveles)

Con el fin de relacionar la concentración vs respuesta del analito, se determina un intervalo que incluya la concentración de trabajo del analito y que sea cuando mínimo de cinco niveles, cada uno por triplicado, preparado por disolución o pesadas independientes.

Preparación de la curva de linealidad del sistema

1. A partir de la solución stock de teofilina, transferir por separado a 5 matraces volumétricos de 10 mL, alícuotas de 250, 225, 200, 175, 150 µL.
2. Aforar a volumen con agua y agitar para tener concentraciones de 10, 9, 8, 7, 6 µg/mL de teofilina respectivamente, como se muestra en la siguiente tabla:

Curva de linealidad del sistema

Nivel (%)	Alícuota (µL)	Aforo* (mL)	Concentración final (µg/mL)
125	250	10	10
112.5	225	10	9
100	200	10	8
87.5	175	10	7
75	150	10	6

*El aforo se realiza con agua destilada

3. Realizar procedimiento por triplicado de acuerdo al procedimiento de la tabla de la curva de linealidad del sistema.
4. Realizar el análisis conforme al procedimiento de la metodología en la Guía de Validación de Métodos Analíticos (relacionar concentración vs respuesta analítica).

Nota: usar agua destilada como blanco.

Criterio de aceptación:

Parámetro	Especificación
Coefficiente de correlación (r)	≥ 0.98

III. Repetibilidad y exactitud del sistema

Con el objetivo de obtener concordancia entre determinaciones independientes del analito, se evalúa un nivel cercano al 100% de la concentración de trabajo del analito por sextuplicado.

Procedimiento

1. Preparar por separado 6 soluciones stock de teofilina anotando la cantidad pesada de teofilina de cada solución stock (sol. stock teofilina # 1, 2, 3, 4, 5, 6).
2. De la solución stock de placebo tomar 6 alícuotas de 0.4 mL y transferirlas por separado a 6 matraces de 10 mL cada una (matraz #1, 2, 3, 4, 5, 6 de 10 mL).
3. De la solución stock de Teofilina #1, 2, 3, 4, 5, 6 tomar una alícuota de 0.2 mL y transferirla a los matraces de 10 mL con solución placebo # 1, 2, 3, 4, 5, 6 respectivamente
4. Aforar a volumen con agua y agitar.

Nota: cada solución tiene una concentración de 0.008 mg/mL

5. Medir las absorbancias de cada solución en el espectrofotómetro UV y determinar la cantidad recuperada del analito conforme al procedimiento establecido en la Guía de Validación de Métodos Analíticos.

Nota: usar agua destilada como blanco.

Criterio de aceptación:

Parámetro	Especificación
%CV del % de recobro	$\leq 3.0\%$
Promedio del % de recobro	entre el 97% y 103 % Promedio y cada muestra en individual

IV. Linealidad y Precisión del método (3 niveles: 80%, 100%, 120%)

Para evaluar la linealidad y precisión del método para la valoración y uniformidad de contenido de Teofilina se prepararán las siguientes soluciones Stock de placebo cargado.

Procedimiento para preparación de la curva

1. De la solución placebo, transferir por separado alícuotas de 0.4 mL a 3 matraces volumétricos de 10 mL,
2. De la solución stock de Teofilina, transferir por separado a los mismos 3 matraces de 10 mL con solución placebo, alícuotas de 160, 200 y 240 μ L respectivamente.

3. Aforar a volumen con agua y agitar para tener concentraciones de 6.4, 8 y 9.6 µg/mL de teofilina respectivamente, como se indica en la siguiente tabla:

Nivel (%)	Solución stock de placebo (0.667 mg/mL) Alícuota (mL)	Solución stock de Teofilina (0.4 mg/mL) Alícuota (mL)	Sol placebo + Sol. Teofilina Aforo* ¹ (mL)	Placebo cargado Concentración (µg/mL) * ²
80	0.4	0.16	10	6.4
100	0.4	0.2	10	8
120	0.4	0.24	10	9.6

*¹ El aforo de las soluciones se llevan a cabo con agua destilada.

*² Concentración final obtenida de Teofilina

4. Preparar por triplicado cada nivel, de acuerdo a lo que se indica en la tabla anterior.
5. Leer en el espectro UV y seguir la metodología para su análisis, conforme al procedimiento establecido en la Guía de Validación de Métodos Analíticos.

Nota: usar agua destilada como blanco.

Criterio de aceptación:

Parámetro	Especificación
Precisión del método	%CV ≤ 3.0 % para cada nivel
Linealidad del método	Coefficiente de correlación (r) ≤ 0.98

V. Precisión intermedia

Esta prueba se realiza por triplicado con el fin de estimar la variabilidad del analista, variabilidad entre los días y del método analítico mediante la evaluación del coeficiente de variación (%CV) a través del análisis de la preparación de la curva y la muestra. La validación se llevará a cabo con dos analistas distintos en dos diferentes días, el analista 1 será un estudiante de servicio social y el analista 2 será estudiante de maestría.

Procedimiento

1. Pesar con exactitud 20 mg de Teofilina Anhidra y pasar a un matraz de 50 mL.
2. Agregar 30 mL de agua aproximadamente y sonicar por 10 minutos.
3. Aforar a volumen con agua y agitar.
Nota: esta solución tiene una concentración de 0.4 mg/mL aproximadamente.
4. Tomar una alícuota de 200 µL y pasar a un matraz de 10 mL, aforar con agua.
Nota: esta solución tiene una concentración de 0.008 mg/ mL.

Nivel (%)	Alícuota (µL)	Aforo* (mL)	Concentración final (µg /mL)
100	200	10	8

*El aforo se llevan a cabo con agua destilada.

5. Realizar procedimiento por triplicado.
6. Leer en espectrofotómetro UV utilizando la curva de calibración y obtener las absorbancias de cada muestra.

Nota: usar agua destilada como blanco.

Criterio de aceptación

Parámetro	Especificación
Coeficiente de variación total de los dos analistas en los dos días de trabajo	$\leq 3.0\%$

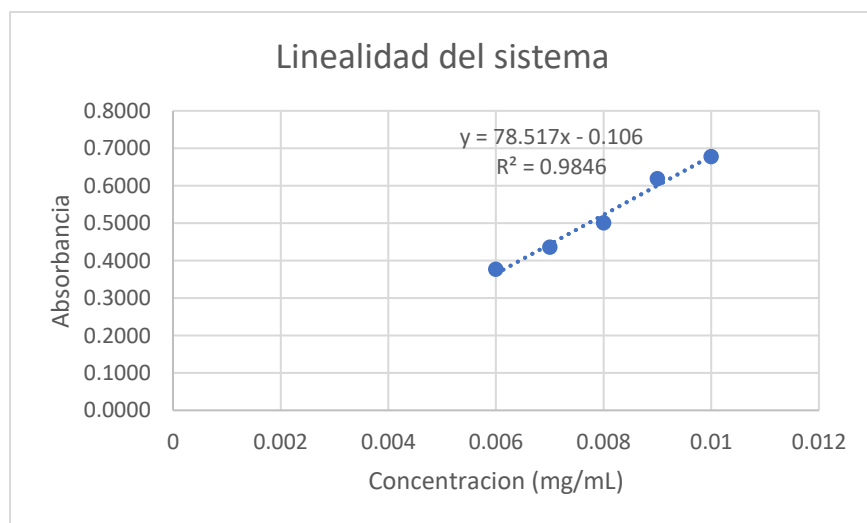
Anexo 7. Resultados obtenidos de la validación para la prueba de valoración y uniformidad de contenido de comprimidos osmóticos elementales de Teofilina.

Precisión del sistema

Numero de muestras	Absorbancia
1	0.5187
2	0.5183
3	0.525
4	0.5165
5	0.5245
6	0.5183
Media=	0.5202
DE=	0.0035
CV=	0.6914

Linealidad del sistema

Patrón	Concentración (mg/mL)	Absorbancia
1	0.006	0.3767
2	0.007	0.4361
3	0.008	0.5011
4	0.009	0.6189
5	0.01	0.6778



Repetibilidad y Exactitud del sistema

Placebo adicionado	Cantidad adicionada (mg)	Cantidad recuperada (mg)	% de recobro
1	20.2	20.1262	99.6347
2	20	19.3397	96.6988
3	20.2	20.2981	100.4859
4	20.2	20.0211	99.1146
5	20.1	19.8905	98.9582
6	20.1	19.7027	98.0236

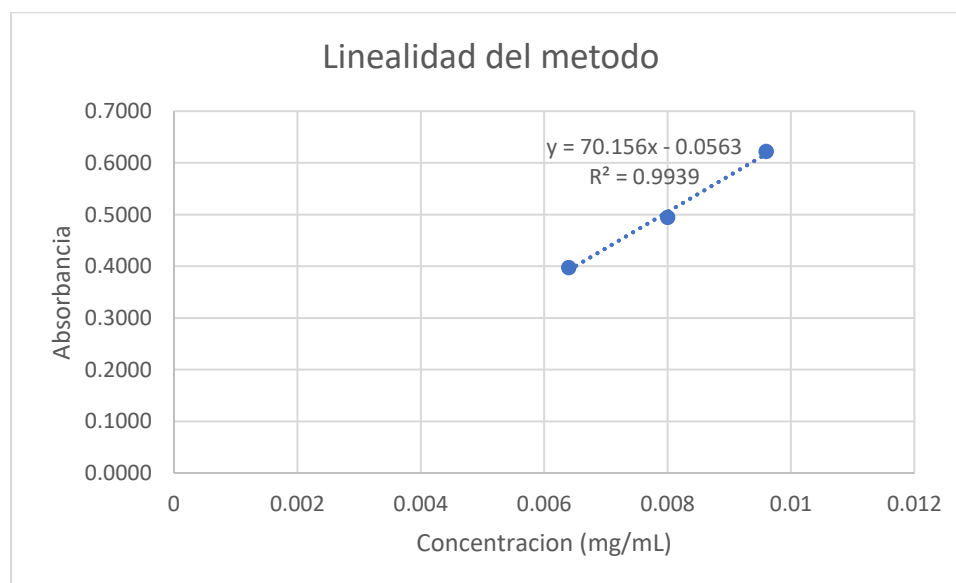
Absorbancias	Concentración (mg/mL) $y = 78.517x - 0.106$
0.5261	0.0081
0.5014	0.0077
0.5315	0.0081
0.5228	0.0080
0.5187	0.0080
0.5128	0.0079

Resultados de % de recobro

media	98.8193
DE	1.3174
CV	1.3332

Linealidad y precisión del método

Patrón	Concentración (mg/mL)	Absorbancia
1	0.0064	0.3978
2	0.008	0.4947
3	0.0096	0.6223



Porcentaje de recobro

Placebo adicionado	Cantidad adicionada (mg/mL)	Cantidad recuperada (mg/mL)	% de recobro
1	0.0064	0.0064	100.2172
2	0.0064	0.0064	100.5555
3	0.0064	0.0064	99.9783
4	0.008	0.0076	94.9476
5	0.008	0.0077	96.0779
6	0.008	0.0077	95.8869
7	0.0096	0.0093	97.2321
8	0.0096	0.0093	96.5025
9	0.0096	0.0092	96.1177

Absorbancias	Concentración (mg/mL) $y = 78.517x - 0.106$
0.3976	0.0064
0.3993	0.0064
0.3964	0.0064
0.4904	0.0076
0.4975	0.0077
0.4963	0.0077
0.6269	0.0093
0.6214	0.0093
0.6185	0.0092

Parámetro	% recobro
media	97.5017
DE	2.1499
CV	2.20502

Precisión del método

Patrón	Parámetro	Absorbancia
1	media	0.3977
	DE	0.0014
	CV	0.3663
2	media	0.4947
	DE	0.0038
	CV	0.7681
3	media	0.6223
	DE	0.0042
	CV	0.6856

Precisión intermedia

Absorbancias	
Analista 1	Analista 2
0.5159	0.5118
0.5307	0.5029
0.5221	0.5075

Resultados de los dos analistas

Media	0.5151
DE	0.0101
CV	1.9614

Anexo 8. Protocolo de Validación para Perfiles de liberación de comprimidos osmóticos elementales de Teofilina

PARÁMETROS DE PRUEBA:

De acuerdo a la Guía de Validación de Métodos Analíticos editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, vigente; este método se clasifica en la categoría I; por lo que de acuerdo a la misma guía y de acuerdo a los objetivos planteados anteriormente se deben evaluar los siguientes parámetros de validación: precisión del sistema, linealidad del sistema, repetibilidad del sistema, linealidad, exactitud y precisión del método así como precisión intermedia.

Preparación de Soluciones

Solución stock de Teofilina 0.5 mg/mL

- d) Pesar con exactitud 25 mg de Teofilina Anhidra y pasar cuidadosamente a un matraz de 50 mL.
- e) Agregar 30 mL aproximadamente de FIS y sonicar por 10 minutos.
- f) Aforar a volumen con FIS y agitar.

Nota: esta solución tiene una concentración de 0.5 mg/mL aproximadamente.

Solución stock placebo

- d) Pesar 66.7 mg de placebo y pasar a un matraz de a 100 mL.
- e) Aforar a volumen con FIS.
- f) Sonicar por 10 minutos y agitar

Nota: esta solución tiene una concentración de 0.667 mg/mL aproximadamente.

VI. Precisión del sistema

Con el propósito de asegurar la confiabilidad de los resultados analíticos de la presente metodología, se verificará que el sistema funcione conforme a los criterios establecidos, realizando lecturas a partir de diluciones o por pesadas independientes y por sextuplicado.

Procedimiento

- 3. Preparar 6 soluciones que contengan una concentración de 5 µg/mL equivalentes al 100% de la concentración de trabajo del analito, a partir de diluciones:
- c) De la solución stock de Teofilina tomar una alícuota de 100 µL y pasar a un matraz de 10 mL, aforar con FIS. Esta dilución tiene una concentración de 5 µg/mL como se muestra en la siguiente tabla:

Nivel (%)	Alícuota (µL)	Aforo* (mL)	Concentración final (µg /mL)
100	100	10	5

*El aforo se realiza con FIS

d) Repetir por sextuplicado.

4. Medir la respuesta analítica registrando las absorbancias obtenidas de las soluciones Teofilina (todas deben dar la misma absorbancia).

Nota: usar FIS como blanco.

Criterio de aceptación:

Parámetro	Especificación
%CV de áreas entre repeticiones	≤ 1.5 %

VII. Linealidad del sistema (curva de calibración 5 niveles)

Con el fin de relacionar la concentración vs respuesta del analito, se determina un intervalo que incluya la concentración de trabajo del analito y que sea cuando mínimo de cinco niveles, cada uno por triplicado, preparado por disolución o pesadas independientes.

Preparación de la curva de linealidad del sistema

5. A partir de la solución stock de teofilina, transferir por separado a 5 matraces volumétricos de 10 mL, alícuotas de 200, 150, 100, 50, 20 µL.
6. Aforar a volumen con FIS y agitar para tener concentraciones de 10, 7.5, 5, 2.5, 1 µg/mL de teofilina respectivamente, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla. Curva de linealidad del sistema

Nivel (%)	Alícuota (µL)	Aforo* (mL)	Concentración final (µg/mL)
200	200	10	10
150	150	10	7.5
100	100	10	5
50	50	10	2.5
20	20	10	1

*El aforo se realiza con FIS

7. Realizar procedimiento por triplicado de acuerdo al procedimiento de la tabla de la curva de linealidad del sistema.
8. Realizar el análisis conforme al procedimiento de la metodología en la Guía de Validación de Métodos Analíticos (relacionar concentración vs respuesta analítica).

Nota: usar FIS como blanco.

Criterio de aceptación:

Parámetro	Especificación
Coeficiente de correlación (r)	≥ 0.98

VIII. Repetibilidad y exactitud del sistema

Con el objetivo de obtener concordancia entre determinaciones independientes del analito, se evalúa un nivel cercano al 100% de la concentración de trabajo del analito por sextuplicado.

Procedimiento

6. Preparar por separado 6 soluciones stock de teofilina anotando la cantidad pesada de teofilina de cada solución stock (sol. stock teofilina # 1, 2, 3, 4, 5, 6).
7. De la solución stock de placebo tomar 6 alícuotas de 0.25 mL y transferirlas por separado a 6 matraces de 10 mL cada una (matraz #1, 2, 3, 4, 5, 6 de 10 mL).
8. De la solución stock de Teofilina #1, 2, 3, 4, 5, 6 tomar una alícuota de 0.1 mL y transferirla a los matraz de 10 mL con solución placebo # 1, 2, 3, 4, 5, 6 respectivamente
9. Aforar a volumen con FIS y agitar.
Nota: cada solución tiene una concentración de 0.005 mg/mL
10. Medir las absorbancias de cada solución en el espectrofotómetro UV y determinar la cantidad recuperada del analito conforme al procedimiento establecido en la Guía de Validación de Métodos Analíticos.
Nota: usar FIS como blanco.

Criterio de aceptación:

Parámetro	Especificación
%CV del % de recobro	$\leq 3.0\%$
Promedio del % de recobro	entre el 97% y 103 % Promedio y cada muestra en individual

IX. Linealidad y Precisión y del método (3 niveles: 80%, 100%, 120%)

Para evaluar la linealidad y precisión del método para la valoración y uniformidad de contenido de Teofilina se prepararán las siguientes soluciones Stock de placebo cargado.

Procedimiento para preparación de la curva

6. De la solución placebo, transferir por separado alícuotas de 0.25 mL a 3 matraces volumétricos de 10 mL,

7. De la solución stock de Teofilina, transferir por separado a los mismos 3 matraces de 10 mL con solución placebo, alícuotas de 80, 100 y 120 μL respectivamente.
8. Aforar a volumen con FIS y agitar para tener concentraciones de 4, 5 y 6 $\mu\text{g/mL}$ de teofilina respectivamente, como se indica en la siguiente tabla:

Nivel (%)	Solución stock de placebo (0.667 mg/mL) Alícuota (mL)	Solución stock de Teofilina (0.5 mg/mL) Alícuota (mL)	Sol placebo + Sol. Teofilina Aforo* ¹ (mL)	Placebo cargado Concentración ($\mu\text{g/mL}$) * ²
80	0.25	0.08	10	4
100	0.25	0.1	10	5
120	0.25	0.12	10	6

*¹ El aforo de las soluciones se llevan a cabo con FIS.

*² Concentración final obtenida de Teofilina

9. Preparar por triplicado cada nivel, de acuerdo a lo que se indica en la tabla anterior.
10. Leer en el espectro UV y seguir la metodología para su análisis, conforme al procedimiento establecido en la Guía de Validación de Métodos Analíticos.

Nota: usar FIS como blanco.

Criterio de aceptación:

Parámetro	Especificación
Precisión del método	$\%CV \leq 3.0 \%$ para cada nivel
Linealidad del método	Coefficiente de correlación (r) ≤ 0.98

X. Precisión intermedia

Esta prueba se realiza por triplicado con el fin de estimar la variabilidad del analista, variabilidad entre los días y del método analítico mediante la evaluación del coeficiente de variación (%CV) a través del análisis de la preparación de la curva y la muestra. La validación se llevará a cabo con dos analistas distintos en dos diferentes días, el analista 1 será un estudiante de servicio social y el analista 2 será estudiante de maestría.

Procedimiento

7. Pesar con exactitud 25 mg de Teofilina Anhidra y pasar a un matraz de 50 mL.
8. Agregar 30 mL de FIS aproximadamente y sonicar por 10 minutos.
9. Aforar a volumen con FIS y agitar.
Nota: esta solución tiene una concentración de 0.5 mg/mL aproximadamente.
10. Tomar una alícuota de 100 μL y pasar a un matraz de 10 mL, aforar con FIS.
Nota: esta solución tiene una concentración de 0.005 mg/ mL.

Nivel (%)	Alicuota (μL)	Aforo (mL)	Concentración final ($\mu\text{g /mL}$)
100	100	10	5

11. Realizar procedimiento por triplicado.
12. Leer en espectrofotómetro UV utilizando la curva de calibración y obtener las absorbancias de cada muestra.

Nota: usar FIS como blanco.

Criterio de aceptación

Parámetro	Especificación
Coeficiente de variación total de los dos analistas en los dos días de trabajo	$\leq 3.0\%$

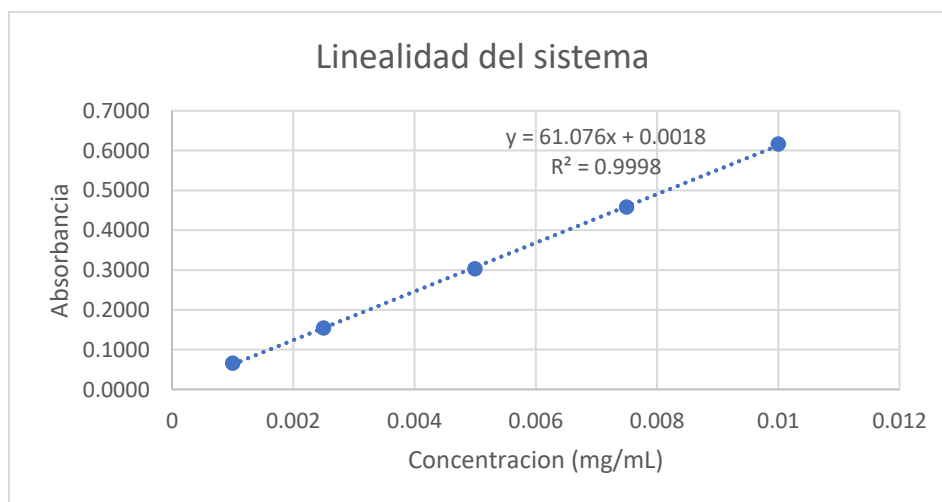
Anexo 9. Resultados de la validación para Perfiles de liberación de comprimidos osmóticos elementales de Teofilina

Precisión del sistema

No de muestras	Absorbancia
1	0.3159
2	0.312
3	0.3145
4	0.3156
5	0.3144
6	0.3197
Sumatoria	1.8921
Media =	0.3153
DE=	0.00025
CV=	0.8039

Linealidad del sistema

Patrón	Concentración (mg/mL)	Absorbancia
1	0.001	0.0660
2	0.0025	0.1542
3	0.005	0.3028
4	0.0075	0.4579
5	0.01	0.6159



Repetibilidad y Exactitud del sistema

Placebo adicionado	Cantidad adicionada (mg)	Cantidad recuperada (mg)	% de recobro
1	25	23.9	95.6
2	25	24.2	96.8
3	25	24.4	97.5
4	25	24.1	96.2
5	25	24.1	96.5
6	25	23.9	95.7

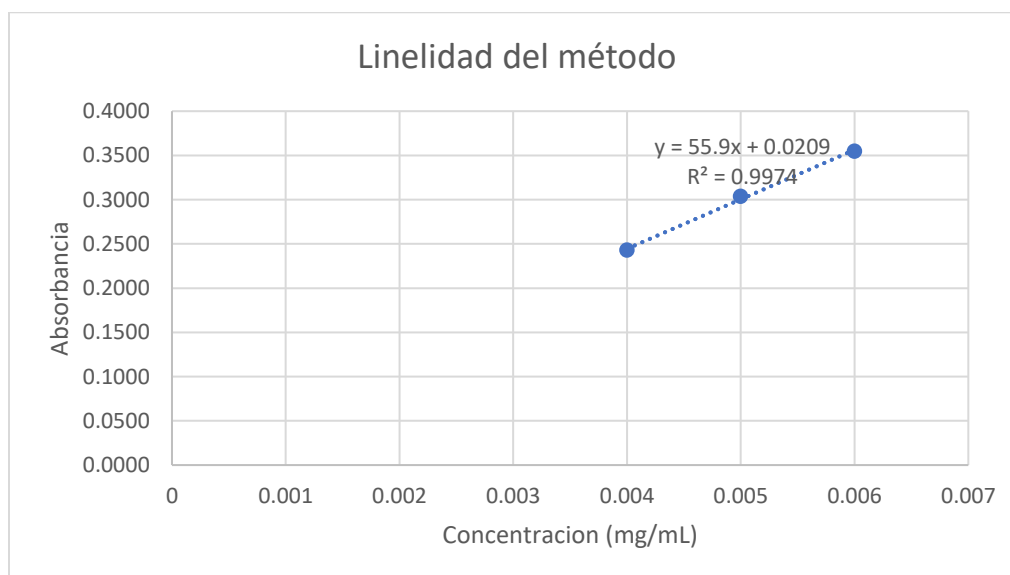
Absorbancias	Concentración (mg/mL) $y = 61.076x + 0.0018$
0.2936	0.0048
0.2973	0.0048
0.2996	0.0049
0.2957	0.0048
0.2964	0.0048
0.2941	0.0048

Resultados de porcentaje de recobro

media	96.4
DE	0.720
CV	0.747

Linealidad y precisión del método

Patrón	Concentración (mg/mL)	Absorbancia
1	0.004	0.2428
2	0.005	0.3036
3	0.006	0.3546



Porcentaje de recobro

Placebo adicionado	Cantidad adicionada (mg/mL)	Cantidad recuperada (mg/mL)	% de recobro	Absorbancias	Concentración (mg/mL) $y = 61.076x + 0.0018$
1	0.004	0.0039	98.3201	0.2420	0.0039
2	0.004	0.0040	99.6709	0.2453	0.0040
3	0.004	0.0039	97.9927	0.2412	0.0039
4	0.005	0.0050	99.9083	0.3069	0.0050
5	0.005	0.0049	97.5178	0.2996	0.0049
6	0.005	0.0050	99.0897	0.3044	0.0050
7	0.006	0.0058	96.1643	0.3542	0.0058
8	0.006	0.0058	96.0006	0.3536	0.0058
9	0.006	0.0058	96.6828	0.3561	0.0058

Resultados de % de recobro

media	97.9275
DE	1.4581
CV	1.4890

Precisión de método

Patrón	Parámetro	Absorbancia
1	media	0.2428
	DE	0.0021
	CV	0.8949
2	media	0.3036
	DE	0.0037
	CV	1.2218
3	media	0.3546
	DE	0.0013
	CV	0.3680

Precisión intermedia

Absorbancias	
Analista 1	Analista 2
0.3123	0.2984
0.3054	0.2958
0.3022	0.3

Resultados de los dos analistas

media	0.3023
DE	0.0058
CV	1.9418

Anexo 10. Resultados de la prueba de valoración de tabletas osmóticas elementales de teofilina

Formulación 1

Matraz (500mL)	Cantidad de polvo añadido (mg)	Promedio de absorbancia	Concentración en dilución		Contenido de teofilina por tableta		% recuperado de teofilina
			esperada (mg/mL)	obtenida (mg/mL)	esperado (mg)	obtenido (mg)	
1	800.5	0.5090	0.008	0.0078	200	195.8280	97.9140
2	800.5	0.5232	0.008	0.0080	200	200.3493	100.1746
3	800.5	0.5155	0.008	0.0079	200	197.8764	98.9382
					Promedio	198.0179	99.0089
					DE	2.26397	1.13198
					CV	1.1433	1.14331

Criterio de aceptación	Valor obtenido
Entre el 90 y 110 % de contenido	99 %

Formulación 2

Matraz (500mL)	Cantidad de polvo añadido (mg)	Promedio de absorbancia	Concentración en dilución		Contenido de teofilina por tableta		% recuperado de teofilina
			esperada (mg/mL)	obtenida (mg/mL)	esperado (mg)	obtenido (mg)	
1	800.5	0.5171	0.008	0.0079	200	198.3965	99.1982
2	800.5	0.5125	0.008	0.0079	200	196.9424	98.4712
3	800.5	0.5256	0.008	0.0080	200	201.1029	100.5514
					Promedio	198.8139	99.4069
					DE	2.1114	1.0557
					CV	1.0620	1.0620

Criterio de aceptación	Valor obtenido
Entre el 90 y 110 % de contenido	99.4 %

Anexo 11. Resultados de la prueba de uniformidad de contenido de tabletas osmóticas elementales de teofilina

Formulación 1

Tableta	Peso tableta (mg)	Promedio de absorbancia	Concentración en dilución		Contenido de teofilina por tableta		% recuperado de teofilina
			esperada (mg/mL)	obtenida (mg/mL)	esperado (mg)	obtenido (mg)	
1	800.1	0.5346	0.008	0.0082	200	203.9686	101.9842
2	800.5	0.5292	0.008	0.0081	200	202.2386	101.1192
3	800.1	0.5230	0.008	0.0080	200	200.2857	100.1428
4	800	0.5245	0.008	0.0080	200	200.7421	100.3710
5	799	0.5225	0.008	0.0080	200	200.1265	100.0632
6	800.5	0.5380	0.008	0.0082	200	205.0405	102.5202
7	799.2	0.5372	0.008	0.0082	200	204.7964	102.3982
8	799.3	0.537	0.008	0.0082	200	204.7327	102.3663
9	797.6	0.5397	0.008	0.0082	200	205.5818	102.7909
10	797.6	0.538	0.008	0.0082	200	205.0511	102.5255
					Promedio	203.25	101.62
					DE	2.18	1.09
					CV	1.07	1.07

Uniformidad de dosis MGA 0299 pág. 320 FEUM	
Datos	
X=	101.6282
s=	1.0909
n=	10
si n =10, k=	2.4
caso 1	si X > 101.5 % ...
	VA= X-101.5 +ks

Definición
X = media
s= desviación estándar
n = número de muestras
k = constante
VA= valor de aceptación

Valor de aceptación obtenido

VA obtenido	Criterio de aceptación
2.74	$L1 \leq 15$

Formulación 2

Tableta	Peso tableta (mg)	Absorbancia	Concentración en dilución		Contenido de teofilina x tableta		% recuperado de teofilina
			esperada (mg/mL)	obtenida (mg/mL)	esperado (mg)	obtenido (mg)	
1	801.6	0.4941	0.008	0.0076	200	191.0627	95.5313
2	798	0.4864	0.008	0.0075	200	188.6110	94.3054
3	797.9	0.4852	0.008	0.0075	200	188.2501	94.1250
4	800.5	0.4736	0.008	0.0074	200	184.5566	92.2783
5	800.7	0.4852	0.008	0.0075	200	188.2501	94.1250
6	801.8	0.5155	0.008	0.0079	200	197.8977	98.9488
7	799.3	0.5286	0.008	0.0081	200	202.0688	101.0343
8	798.9	0.5212	0.008	0.0080	200	199.7020	99.8509
9	798.8	0.5172	0.008	0.0079	200	198.4284	99.2141
10	798.6	0.5300	0.008	0.0081	200	202.4933	101.2466
					Promedio	194.1321	97.0660
					DE	6.6445	3.3222
					CV	3.4226	3.4226

Uniformidad de dosis MGA 0299 pág. 320 FEUM	
Datos	
X=	97.066
s=	3.3222
n=	10
si n =10, k=	2.4
caso 1	si $X < 98.5 \% \dots$
	$VA = 98.5 - X + ks$

Definición
X = media
s= desviación estándar
n = número de muestras
k = constante
VA= valor de aceptación

Valor de aceptación obtenido

VA obtenido	Criterio de aceptación
9.45	$L1 \leq 15$