



## Requerimiento dieléctrico de la teofilina en un sistema ternario para su posterior optimización de la formulación oral en el Laboratorio Mauricio Díaz Müller, UNAN-León

Ronal José Canales Ruiz, MSc  
Laboratorio Mauricio Díaz Müller  
Facultad de Ciencias Químicas/ Carrera de Farmacia  
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León.  
E-mail: ronalcanales09@hotmail.com  
Teléfono: (505)2311-0022 ext. 2208

Recibido: 02/02/2015

Aceptado: 04/05/2015

### RESUMEN

El Laboratorio “Mauricio Díaz Müller”, actualmente está renovando los registros sanitarios de sus productos, exclusivamente en la línea de líquidos orales, entre ellos la Teofilina 80mg/15ml Elixir. Este producto fue registrado en noviembre del año 2004, cumpliendo con los requisitos reglamentarios de esa época. Actualmente los requisitos reglamentarios vigentes para renovar este producto han sufrido cambios, uno de ellos es que, los medicamentos indicados para niños no deben contener alcohol y lo otro es que la especificación del producto el pH cambió, según referencia bibliográfica actual. En el presente estudio se consideró utilizar la técnica de cosolvencia para modificar la solubilidad de la teofilina anhidra, para luego formular la Teofilina 80mg/15ml solución oral, elaborado sin alcohol. En principio se identificó el requerimiento dieléctrico del principio activo, en un sistema ternario de solventes acuosos a distintas concentraciones, se elaboraron 4 ensayos de Teofilina 80 mg/15 ml solución oral a los cuales se les determinaron las siguientes variables cuali-cuantitativas: al principio activo: solubilidad acuosa, al producto: las características organolépticas, identificación, cuantificación y pH. Con este estudio se logró incrementar la solubilidad del P.A. en un 142 % en el sistema ternario, durante la investigación se monitoreó el cumplimiento de las variables en estudio.

Palabras claves: Teofilina, sistema ternario, requerimiento dieléctrico, soluciones.



## 1- INTRODUCCIÓN

Las xantinas son compuestos orgánicos que derivan de las purinas (dioxipurinas) y sus productos metilados tienen interés farmacológico tales como la Teofilina (1,3 dimetilxantina), la Cafeína (1,3,7-trimetilxantina) y la Teobromina (3,7 dimetilxantina). La teofilina 1,3-dimetil-3,7- dihidro- 1H-purina-2,6-diona, es un polvo cristalino blanco, poco soluble en agua (1:120), bastante soluble en etanol.

Las soluciones orales son preparados líquidos, destinados para la administración oral, que contienen uno o varios principios activos, con o sin aromatizantes, edulcorante o colorantes disueltos en agua o en mezclas de agua y cosolventes. Es importante reconocer que la dilución con agua de las soluciones orales que contienen cosolventes como alcohol podría conducir a la precipitación de algunos componentes.

Principios activos con poca solubilidad, como la Teofilina anhidra, comúnmente son elaborados en forma de elixir, igual que la mayoría de otros fármacos que para ser formulados en soluciones requieren de concentraciones considerables de alcohol; a consecuencia de la baja y/o escasa solubilidad.

Laboratorios "Mauricio Díaz Müller" de la UNAN-LEÓN, actualmente está renovando los registros sanitarios de sus productos, exclusivamente en la línea de líquidos orales, uno de ellos la Teofilina 80mg/15ml Elixir. Este producto fue registrado en noviembre del año 2004, cumpliendo con los requisitos reglamentarios de esa época, actualmente las normativas vigentes para renovar este producto han sufrido cambios, uno de ellos es que, los medicamentos indicados para niños no deben contener alcohol y lo otro es que una de las especificaciones del producto, el pH, cambió, según referencia bibliográfica actual. (USP 24; pH= 6.5-7.5 Vrs USP 37; pH= 4.3-4.7).

Por tanto el presente estudio surge en primer lugar para dar respuesta a la problemática de solubilización de la teofilina anhidra, y en segundo lugar para lograr registrar el producto Teofilina 80mg/15ml solución oral, por eso se consideró identificar la solubilidad de la materia prima teofilina anhidra en cada uno de los solventes que integran el sistema ternario (agua-glicerina-propilenglicol), así mismo identificar el requerimiento dieléctrico (R.D) del principio activo (P.A), en el sistema antes enunciado a distintas concentraciones de los solventes que lo integran.

Al igual que la Teofilina, según referencias bibliográficas, el número de fármacos escasamente solubles continúa aumentando; cuarenta por ciento de los fármacos, que están actualmente en el mercado muestran una pobre solubilidad, y el 90% de los ingredientes activos en desarrollo son lipófilos o escasamente solubles en agua.

El interés por hallar métodos que aumenten la solubilidad y la velocidad de disolución está por lo tanto creciendo. Para comprender el alcance de este reto y las tecnologías para la mejora de la solubilidad/biodisponibilidad, Pharmaceutical Technology se asoció con el Instituto de Entrega Aplicada de Fármacos Catalent, para conocer a través de la segunda Encuesta Anual del Panorama de: Entrega de Fármacos Catalent- Pharmaceutical Technology, las dificultades que se tienen con la solubilidad de un determinado P.A al transformarlo en una forma farmacéutica.

El estudio encuestó a los científicos de formulaciones involucrados en el desarrollo de productos orales en las compañías farmacéuticas de Estados Unidos, Canadá y Europa para conocer sus problemas clave y las tecnologías usadas para resolver problemas de solubilidad. Los resultados mostraron que existe una miríada de problemas técnicos que acompañan a la solubilidad/biodisponibilidad y tiene que tomarse en cuenta muchos factores en la decisión de cuál enfoque es óptimo para un ingrediente farmacéutico activo dado (API).



El estudio realizado en Laboratorios Mauricio Díaz Müller de entre los métodos para solubilizar el principio activo teofilina anhidra, el utilizado fue el de COSOLVENCIA; en un sistema ternario (Agua destilada-Glicerina-Propilenglicol), para luego formular la Teofilina 80mg/15ml solución oral, elaborado sin alcohol y con un edulcorante distinto a la sacarosa.

Una vez identificado el R.D del P.A. se optimizó la formulación del producto, al aplicar uno de los principios para solubilizar al P.A que es, a través de su R.D, considerando los distintos valores de R.D del P.A encontrados experimentalmente para ser elaborado sin alcohol.

## 2- DISEÑO METODOLÓGICO

El tipo de estudio llevado a cabo fue el experimental.

### Variable de estudio

Para el P.A.	Para el Producto
Solubilidad acuosa	Características organolépticas
Requerimiento dieléctrico	Identificación
	Cuantificación
	pH

Tabla 1

Tipo de Variable: Cual-quantitativa

### Operalización de Variables

Variable	Concepto	Indicador
Solubilidad	Es la concentración de soluto en una disolución saturada, en presencia de soluto en exceso.	8.33 mg/ml Bibliografía.
Requerimiento Dieléctrico (RD)	A los valores de la constante dieléctrica que proporcionan una solubilidad óptima, para un soluto determinado, se les denomina requerimiento dieléctrico (RD).	RD= 63
Características organolépticas	Son todas aquellas que pueden percibirse de forma directa por los sentidos, sin utilizar aparatos o instrumentos de estudio.	Aspecto: Líquido móvil, homogéneo, libre de partículas extrañas. Color: Amarillo tartrazina Olor: Característico. Sabor: Dulce agradable.
pH	El pH es una medida de acidez o alcalinidad de una disolución. El pH indica la concentración de iones hidrónico $[H_3O]^+$ presentes en determinadas disoluciones.	4.3 – 4.7

Tabla 2



## PARTE EXPERIMENTAL

### PRIMERA FASE

Identificar la solubilidad de la teofilina anhidra

En agua		Solventes acuomiscibles		Sistema Ternario
Biblio grafia	M. Prima	Gliceri na	Propile nglicol	Agua/Glicerina/ Propilenglicol
1:120	1:160	1:140	1:100	1:66
8.33 mg/ml	6.25 mg/ml	7.14 mg/ml	10.0 mg/ml	15.15 mg/ml

Tabla 3

### SEGUNDA FASE

Identificar el requerimiento dieléctrico del principio activo

Requerimiento dieléctrico de la Teofilina anhidra						
Gram os P.A	mL Agua destila da	mL Gli ceri na	mL Propilen glicol	Solubiliz o		RD
				Si	No	
0.0185	1	---	---		X	
0.0185	1	0.5	---		X	
0.0185	1	1	---	X		63
0.0185	1	1	1	X		52.6

Tabla 4



### TERCERA FASE

#### Formulación del producto Teofilina 80 mg/15 ml Solución Oral Ensayos pilotos preliminar

Una vez que se identificaron dos requerimientos dieléctrico de la Teofilina anhidra en el sistema ternario antes referidos, se procedió a considerar la selección de los excipientes necesarios que acompañan al principio activo en la solución oral de Teofilina 80 mg/ 15 ml, así mismo identificar el método de fabricación más adecuado.

Excipientes: estabilizadores del pH, edulcorantes, correctores del sabor, viscosantes, conservadores, co-disolventes, colorantes.

Cuando se consideró el RD=52.6, en la primera formulación (ensayo), no se logró alcanzar la disolución total del P.A, y al determinarle el pH a la solución, esta se encontraba fuera del rango establecido según referencia bibliográfica, probablemente esto se deba a las proporciones empleadas de cada uno de los componentes del sistema ternario y por otro lado del pH que como ya sabemos ejerce mucha influencia en la solubilidad.

Paralelo con el otro ensayo, considerando el RD= 63 y utilizando una mezcla buffer, se logró incorporar el P.A. sin ningún problema de insolubilización y al determinarle el pH a la solución, esta se encontraba en el límite del rango superior establecido en la bibliografía (pH= 4.75).

Por esto, posterior a este último resultado, se elaboraron tres ensayos más en distintos momentos variando únicamente las cantidades/concentraciones de los componentes del buffer, que son los lotes referidos en el presente estudio.

### 3- RESULTADOS

Los resultados evaluados durante el tiempo de estudio de las formulaciones se reflejan en la tabla n° 5.

Variable de estudio	Parámetro	Lote			
		1	2	3	4
<b>Características Organolépticas</b>	Aspecto: Solución limpida, libre de partículas extrañas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Color: Amarillo	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Olor: Característico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Sabor: Dulce agradable	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
<b>pH</b>	4.3 – 4.7	4.6	4.5	4.5	4.2
<b>Identificación</b>	Teofilina anhidra	+	+	+	+
<b>Cuantificación</b>	90 – 110 %	101.8	105	103	103
Los datos del pH y cuantificación reflejado en la presente tabla son los valores promedios obtenidos en el tiempo de estudio.					



#### 4- CONCLUSIONES

Con el presente estudio se logró incrementar la solubilidad del P.A. en un 142 % en el sistema ternario respecto a la materia prima y aproximadamente en un 82% en lo que refiere la bibliografía, además en la formulación se logró excluir el uso de alcohol y sacarosa antes utilizado en la formulación del Elixir de Teofilina en el Laboratorio Mauricio Díaz Müller, logrando así reducir costos de producción, aplicando una técnica de elaboración más sencilla y dando a este producto un valor agregado ya que puede ser consumido por pacientes diabéticos.

En el tiempo de estudio, se observó el cumplimiento de las especificaciones tales como las características organolépticas, pH, la identificación y cuantificación del P.A, formalizando así lo reglamentado para este producto según referencias bibliográficas. Se seleccionó la formulación de pH óptimo mejor ajustada, para posterior formulación y realización de estudios de estabilidad acelerados.

#### AGRADECIMIENTO

El presente trabajo fue realizado bajo el apoyo y orientación del Doctor José Calero Montoya Director del Laboratorio Mauricio Díaz Müller, a quien agradezco por su paciencia, tiempo y dedicación para que se concluyera con éxito el presente estudio.

Gracias por su apoyo, por ser parte de la columna vertebral de esto.

#### 5- BIBLIOGRAFÍA

Normativa – 083. (2011). Norma General Para Medicamentos De Venta Libre. Recuperado de <http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA>

Pharmaceutical technology en español. (2013). Perspectivas de la industria: logros de soluciones para el desafío de los fármacos poco solubles en agua. Pharmaceutical technology, volumen 11, numero 4. Recuperado de <http://www.pharmatechespanol.com.mx>

Rowe.; Sheskey, P. and Quinn, M. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edition. Published by the Pharmaceutical Press.

Reglamento Técnico Centro Americano. RTCA 11.03.47:07. Productos Farmacéuticos. Medicamentos Para Uso Humano. Verificación de la Calidad.

U.S. Pharmacopeia The Standar Of Quality. USP 37.NF 32.