

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
DISEÑO Y EVALUACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

**“EFECTO DEL USO DE CROSPROVIDONA EN COMPRIMIDOS OSMÓTICOS
BICOMPARTIMENTALES FABRICADOS EN PRENSA HIDRÁULICA”**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

Q.F.B. JOSÉ AARÓN GARCÍA VÁZQUEZ
2141800591

COMITÉ TUTORIAL

Co-Tutora: Dra. Luz María Melgoza Contreras
Co-Tutora: Dra. María José Bernad Bernad
Asesor: Dr. Efrén Hernández Baltazar

ENERO 2017

**“EFECTO DEL USO DE CROSPOLIDONA EN COMPRIMIDOS OSMÓTICOS
BICOMPARTIMENTALES”**

Visto Bueno (Vo.Bo.) del Comité Tutorial

Co-Tutora: Dra. Luz María Melgoza Contreras

Co-Tutora: Dra. María Josefa Bernad Bernad

Asesor: Dr. Efrén Hernández Baltazar

**“EFECTO DEL USO DE CROSPOLIDONA EN COMPRIMIDOS OSMÓTICOS
BICOMPARTIMENTALES”**

Jurado del Examen de Grado

Presidente: M en C. Q. Enrique Amador González

Vocal: M en C. Q. Viridiana Llera Rojas

Secretario: Dra. Luz María Melgoza Contreras

Resumen

Los comprimidos osmóticos bicompartimentales ofrecen una serie de ventajas al paciente, pues reducen el número de tomas diarias de un determinado medicamento, mantienen concentraciones plasmáticas adecuadas dentro de los márgenes de seguridad y terapéuticos necesarios para el tratamiento de determinadas patologías; sin embargo el tiempo que tardan en activarse una vez ingeridos por el paciente, suele ser de varias horas, por lo que es importante buscar herramientas que permitan mejorar el efecto de esta tecnología farmacéutica. En primera instancia para esta investigación se planteó estudiar el efecto del superdisgregante crospovidona sobre el perfil de liberación del fármaco nifedipino, basados en estudios previos del grupo de investigación; sin embargo, no se observó un efecto claro sobre la disminución del tiempo de retardo en las formulaciones propuestas. Por otra parte, la evidencia obtenida sugiere que el superdisgregante crospovidona acelera la liberación del fármaco nifedipino cuando este es incluido en la capa de fármaco. La investigación continuó con el estudio de los factores involucrados en la fase de retardo, realizando pruebas específicas para conocer el impacto que tiene el grosor de la membrana semipermeable, y la capacidad de hinchamiento de polímeros a base de HPMC de alta y baja capacidad. Los resultados obtenidos indican que el grosor de la membrana semipermeable tiene una amplia influencia sobre el tiempo de retardo, y las HPMC de alta y baja viscosidad pueden mantener una liberación de fármaco de hasta 10 horas al ser empleados en la capa de empuje en los comprimidos osmóticos bicompartimentales

Agradecimientos institucionales

Se extiende un profundo agradecimiento al CONACyT por el apoyo brindado al becario para la realización de estos estudios de posgrados, bajo la asignación del CVU 666985

Agradecimientos personales

Quiero dedicar esta Tesis a mis padres porque ellos han dado razón a mi vida, por sus consejos, su apoyo incondicional y paciencia; muchas gracias

Índice

1.0 Introducción	1
2.0 Antecedentes	2
3.0 Marco Teórico	4
3.1 Sistemas de liberación modificada	4
3.2 Ósmosis	5
3.3 Comprimidos osmóticos	6
3.4 Bomba osmótica bicompartimental (sistemas push-pull)	8
3.5 Proceso de recubrimiento de película	10
3.6 Superdisgregantes	11
3.7 Nifedipino	15
3.8 Validación de métodos analíticos	16
3.9 Modelos de Disolución	18
4.0 Hipótesis.....	23
5.0 Objetivo General	23
6.0 Objetivos Particulares	23
7.0 Metodología	24
7.1 Materiales	24
7.2 Equipos.....	25
7.3 Análisis de materia prima con base a la FEUM 11 ^a ed.....	25
7.3.1 Titulación en ácido acético glacial	25
7.3.2 Punto de fusión	26
7.3.3 Espectroscopia de Infrarrojo	26
7.3.4 Espectroscopia de Ultravioleta Visible	26
7.3.5 Valoración UV-Visible	27
7.4 Desarrollo de métodos analíticos para la cuantificación de nifedipino en COB y en medio de disolución	27
7.4.1 Validación del método analítico para cuantificar nifedipino (30 mg) en comprimido osmótico de liberación controlada	27

7.4.2 Validación de la prueba de disolución para nifedipino (30 mg) en comprimido osmótico de liberación controlada.	31
7.5 Fabricación de comprimidos osmóticos bicompartimentales	33
7.5.1 Proceso de compresión	33
7.5.2 Proceso de recubrimiento	34
7.5.3 Proceso de perforación	35
7.6 Control de calidad de comprimidos osmóticos bicompartimentales.	36
7.6.1 Dimensiones	36
7.6.2 Variación de peso	36
7.6.3 Resistencia a la fractura	36
7.6.4 Friabilidad.....	36
7.6.5 Valoración	36
7.6.6 Perfiles de liberación	36
7.7 Efecto de membranas semipermeables con un aumento en peso de 30 mg	37
7.7.1 Factores necesarios para construir membranas semipermeables de 30 mg de aumento en peso.....	37
7.7.2 Selección de excipientes adecuados que generen una presión interior en el comprimido que pueda ser contenida por la membrana semipermeable.....	37
7.7.3 Obtención de membranas semipermeables de 30 mg en peso.....	38
7.7.4 Modulación de la liberación de fármaco	38
8.0 Resultados y discusión.....	39
8.1 Análisis de materia prima	39
8.1.1 Titulación con ácido perclórico.....	39
8.1.2 Espectroscopia de infrarrojo	40
8.1.3 Espectroscopia de UV-Visible	40
8.1.4 Valoración UV-Visible	41
8.2 Validación del método analítico para determinar nifedipino (30 mg) en comprimidos osmóticos bicompartimentales	42
8.3 Validación de la prueba de disolución	47
8.4 Fabricación de comprimidos osmóticos bicompartimentales.	50
8.4.1 Proceso de recubrimiento de película	50
8.5 Control de calidad de comprimidos osmóticos bicompartimentales	51
8.5.1 Pruebas Físicas.	51

8.5.2 Friabilidad.....	51
8.5.3 Valoración	52
8.5.4 Perfiles de disolución.....	53
8.5.4.1 Análisis Estadístico de los perfiles de disolución	56
8.6 Efecto de la disminución del grosor de la membrana semipermeable	60
8.6.1 Selección excipientes adecuados, los cuales generen una presión interior que pueda ser contenida por la membrana semipermeable.	60
8.6.2 Obtención de membranas semipermeables de 30 mg en peso.....	61
8.6.3 Modulación de la liberación de fármaco hasta alcanzar la máxima concentración en un mínimo de 12 horas.	62
8.6.4 Formulaciones finales 6 y 7	63
8.6.4.1 Control de calidad de las formulaciones 6 y 7	63
8.6.4.2 Perfiles de disolución de las formulaciones 6 y 7	64
8.6.4.3 Análisis estadístico de los perfiles de liberación de las formulaciones 6 y 7.....	66
9.0 Conclusiones	68
10.0 Bibliografía	70

Índice de tablas

Título de tabla	Pagina
Tabla 1: Características de las diferentes tecnologías de liberación modificada ¹⁰	5
Tabla 2: Clasificación de los agentes osmóticos comúnmente empleados en la fabricación de comprimidos osmóticos orales ^{10, 15, 16}	7
Tabla 3: Composición típica de comprimidos osmóticos bicompartimentales ¹⁸	10
Tabla 4: Características de superdisgregantes ^{22, 23}	14
Tabla 5: Principales impurezas del nifedipino ²⁸	16
Tabla 6: Pruebas y requerimientos de validación para productos farmacéuticos ³⁰	18
Tabla 7: Relación de los exponentes del modelo de Korsmeyer-Peppas y los valores del exponente n ^{31, 32}	22
Tabla 8: lista de materiales empleados	24
Tabla 9: lista de equipos empleados	25
Tabla 10: Composición del placebo	28
Tabla 11 Composición de las soluciones que conforman la curva de calibración para la prueba de linealidad	29
Tabla 12: Composición de las soluciones que conforman la curva de calibración para la prueba de linealidad	32
Tabla 13: Formulaciones propuestas en la elaboración de núcleos	33
Tabla 14: Parámetros para el proceso de recubrimiento pelicular	35
Tabla 15 Formulaciones con HPMC como capa de empuje	38
Tabla 16: Resultados de las pruebas de nifedipino 181MO/12.	39
Tabla 17: Muestras y resultados obtenidos durante la titulación de ácido perclórico	40
Tabla 18: Resultados de la valoración	41
Tabla 19: Resultados de la prueba de exactitud	43
Tabla 20: Resultados de la prueba estadística t-Student para la prueba de exactitud	44
Tabla 21: Resultados de la prueba de linealidad	44
Tabla 22: Resultados de la prueba de precisión	45
Tabla 23: Resultados de la prueba de Precisión intermedia	46
Tabla 24: Análisis de Varianza del recobro entre analistas	46
Tabla 25: Resultados de la prueba de exactitud	47
Tabla 26: Resultados de la prueba t-student aplicada al recobro obtenido en la prueba de disolución	47
Tabla 27: Resultados de la prueba de repetibilidad para la disolución de nifedipino.	48
Tabla 28: Resultados de la prueba de linealidad para la disolución	49
Tabla 29: Pesos reales de materia prima y rendimientos de la fabricación	50
Tabla 30: Cantidad de materiales para el proceso de recubrimiento en bombo convencional	51
Tabla 31: resultados estadísticos para las pruebas físicas	52
Tabla 32: Resultados individuales de la valoración de cada formulación	53
Tabla 33: Fracciones de dosis de nifedipino liberado	54
Tabla 34: Factor de similitud respecto de la formulación 1	54
Tabla 35: Factor de similitud respecto de Adalat Oros® 30 mg	55
Tabla 36: Resultados del ajuste de los perfiles de disolución a una cinética de orden cero	56

Tabla 37: Análisis de varianza de un factor de las constantes de liberación de nifedipino	57
Tabla 38: Resultados de la prueba de Dunnett aplicada a las medias de las constantes de liberación de nifedipino	57
Tabla 39 Análisis de varianza de las medias de los tiempos de latencia de las distintas formulaciones fabricadas	59
Tabla 40: Dispersión para el proceso de recubrimiento por sumersión	62
Tabla 41: Tiempos de liberación de la capa de empuje bajo distintos HPMC en la capa de fármaco	62
Tabla 42: Composición de comprimidos osmóticos con membranas semipermeables de 30 mg	63
Tabla 43: Resultados estadísticos para las pruebas físicas y mecánicas (F6 y F7)	63
Tabla 44: Resultados individuales de la valoración de cada formulación	64
Tabla 45: Fracciones de dosis de nifedipino liberado formulaciones 6 y 7	64
Tabla 46: Factor de similitud de la formulación F7	66
Tabla 47: Tiempos de latencia y constantes de liberación de las formulaciones 6 y 7	66
Tabla 48: ANOVA para las constantes de liberación y los tiempos de retardo de las formulaciones 1, 6 y 7.	67
Tabla 49: Resultados de la prueba de Tukey para las variables constante de liberación y tiempo de retardo entre las formulaciones 1, 6 y 7	67

Índice de figuras

Título de figura	Página
Figura 1: Clasificación general de los sistemas osmóticos de liberación de fármacos ^{10,16}	6
Figura 2: Principio de los comprimidos osmóticos bicompartimentales.	9
Figura 3: Estructura molecular del nifedipino	15
Figura 4: diagrama de flujo para el proceso de compresión	34
Figura 5: Espectro de infrarrojo de una muestra de nifedipino lote 181MP/12	40
Figura 6: (A) Espectro de absorción UV-Visible de nifedipino lote 181MP/12 y (B) Espectro de absorción de SRef de nifedipino Lote: 130481	41
Figura 7: Prueba de especificidad.	43
Figura 8: Representación gráfica de la linealidad	44
Figura 9: Curva de regresión ajustada. Se indica la ecuación y el valor de r^2	48
Figura 10: gráfica de los perfiles de disolución de las diferentes formulaciones	53
Figura 11: Medias de las constantes de liberación de nifedipino en cada formulación	58
Figura 12: Perfil de hinchamiento de diferentes HPMC y Polyox, los resultados se obtuvieron mediante la técnica de ganancia en peso	61
Figura 13: Ganancia en peso durante distintas sumersiones en el proceso de recubrimiento pelicular	61
Figura 14: Perfiles de disolución de las formulaciones 6 y 7	65

1.0 INTRODUCCIÓN

La evolución de los medicamentos implica el descubrimiento de nuevas moléculas bioactivas, las cuales mejoran las condiciones de seguridad y eficacia para los pacientes; sin embargo el avance de la investigación en esta área suele ser lento, e implica una gran inversión de capital para las compañías farmacéuticas, por el otro lado, la investigación y mejoramiento de las formas farmacéuticas implica una ventaja al emplear sustancias denominadas excipientes, los cuales pueden proporcionar propiedades que pueden mejorar la seguridad y eficacia de moléculas activas ya conocidas. Bajo esta idea el desarrollo e investigación de la tecnología farmacéutica se pone a la par del descubrimiento de nuevos principios activos. Así, las tecnologías medicamentosas basadas en los sistemas osmóticos, ofrecen una serie de ventajas para los pacientes, ya que les permiten reducir el número de administraciones de un determinado medicamento mantienen concentraciones plasmáticas estables, conservando los efectos del fármaco de forma constante, y evitando reacciones adversas por aumentos descontrolados en la biodisponibilidad del fármaco, sin embargo muchos de estos sistemas tienen un tiempo determinado para activarse, pudiendo así pasar varias horas tras su ingesta hasta que el paciente se beneficia con sus efectos. Por ello es importante conducir investigación enfocada en mejorar el funcionamiento de los sistemas osmóticos ¹.

El objetivo principal de esta investigación fue: analizar el efecto de la adición del superdisgregante crospovidona sobre el perfil de disolución del nifedipino en un comprimido osmótico bicompartimental; siendo el fin último, buscar una reducción de los tiempos de latencia de los comprimidos osmóticos bicompartimentales, y aportar evidencia para el entendimiento de este fenómeno.

En la realización de este estudio, se desarrollaron diferentes formulaciones de comprimidos osmóticos bicompartimentales, y se estudiaron los perfiles bajo los cuales se libera el fármaco nifedipino en condiciones controladas. El estudio se basó en las directrices establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en su 11^a edición, y en las guías internacionales "ICH", buscando en todo momento

la objetividad y reproducibilidad científica de los métodos y resultados aquí descritos.

2.0 ANTECEDENTES

Los sistemas osmóticos fueron introducidos por primera vez en 1955 por Rose y Nelson, con el objetivo de controlar la liberación permitiendo al paciente tener un mejor control sobre la medicación, y manteniendo al fármaco dentro de la ventana terapéutica por más tiempo sin la necesidad de realizar varias tomas al día^{1, 2, 3}. Sin embargo, la primera bomba osmótica fue patentada en el año de 1975, realizándose grandes mejoras entre los años 1976 y 1982, pero no fue sino hasta 1984 cuando se realizó el primer reporte de una terapia combinada en la cual se incluían los sistemas osmóticos bicompartimentales; un año más tarde se desarrollan las bombas osmóticas de porosidad controlada. En 1986 Pfizer introduce por primera vez al mercado un comprimido de este tipo, el cual incluía el fármaco nifedipino, y cuyo fin terapéutico se enfocaba en controlar la hipertensión³. Desde entonces múltiples medicamentos basados en la misma tecnología han sido ofertados en el mercado, de entre los que podemos destacar Adalat Oros® de Bayer, y nifedipino de liberación extendida de Sandoz.

El uso de los comprimidos osmóticos bicompartimentales, se prefiere para controlar la liberación y absorción de fármacos con pobre solubilidad, pero alta permeabilidad, es decir aquellos pertenecientes a la clasificación biofarmacéutica del grupo II⁴. Por otra parte, los compuestos conocidos como superdisgregantes son aquellos que permiten aumentar el área superficial disponible, produciendo la incorporación de agua en el núcleo del comprimido, y en consecuencia dispersándolo en el medio^{5,6}.

Las guías internacionales para desarrollo farmacéutico (ICH Q8R2), establecen que el desarrollo de productos farmacéuticos debe de estar acompañado de una sólida base científica y experimental, y define como herramientas para tal efecto: el perfil objetivo de la calidad del producto, los atributos críticos de calidad, manejo del riesgo, diseño experimental, y estrategias de control para la reproducibilidad de la

fabricación del producto^{7, 8}. Dichas herramientas permiten tener un conocimiento sólido en las formulaciones evaluadas.

Se han realizado múltiples esfuerzos por entender y reducir los tiempos de latencia de los comprimidos osmóticos, bajo diferentes metodologías, entre las que podemos resaltar: la modificación de la permeabilidad de las membranas poliméricas que recubren el comprimido, empleando mezclas características de polímeros biocompatibles⁹, realizando recubrimientos en mezcla con principio activo¹⁰, modificando la solubilidad del principio activo mediante dispersiones sólidas¹¹, entre otros.

Por otra parte, el desarrollo de productos farmacéuticos debe de estar orientado al desarrollo de estrategias que produzcan ventajas en la eficacia, seguridad y cumplimiento del régimen terapéutico; por lo tanto, el desarrollo de productos de liberación modificada debe estar basado en la relación entre la maximización de la eficacia terapéutica del fármaco, y la minimización o nulificación del desarrollo de efectos tóxicos, así como la exposición a los metabolitos del fármaco¹⁰. Sin embargo, en el pasado se ha puesto un mayor énfasis en la reducción de la frecuencia de dosis o la fluctuación en las concentraciones plasmáticas asociadas a formulaciones de liberación inmediata; en conclusión, el abordar el desarrollo de productos de liberación modificada debe realizarse enfocándose como primer línea en mejorar el perfil del efecto farmacológico¹⁰.

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Sistemas de liberación modificada

Existen una gran variedad de principios activos cuya actividad biológica intrínseca representa un elevado valor terapéutico en el tratamiento de distintas patologías; sin embargo, las características fisicoquímicas de las estructuras moleculares de dichos fármacos representan una problemática durante la práctica clínica cotidiana, viéndose afectados rasgos importantes como: la magnitud del efecto terapéutico, el tiempo de inicio del efecto farmacológico y la duración del mismo. Dicha problemática puede mejorarse al modular la biodisponibilidad de los fármacos, lo cual puede realizarse al aplicar dos estrategias^{12, 13}:

- 1) Modificar las características fisicoquímicas del fármaco
- 2) Optimizar la formulación del medicamento mediante la aplicación de tecnología farmacéutica

Al aplicar estrategias en el diseño de medicamentos mediante la optimización de la formulación es posible liberar una cantidad determinada de fármaco en lugares anatómicos dirigidos que garanticen su biodisponibilidad durante el tiempo necesario, así pues, los sistemas farmacéuticos de liberación controlada ofrecen el cumplimiento de dichas características permitiendo concentraciones plasmáticas del fármaco dentro de los márgenes terapéuticos en un tiempo determinado^{12 13}.

Los modelos orales de liberación modificada pueden clasificarse en base al mecanismo bajo el cual se libera el principio activo, agrupándose en: sistemas erosionables, sistemas difundibles, sistemas hinchables, y sistemas osmóticos. La tabla 1 resume las características de los diferentes sistemas de clasificación y el mecanismo bajo el que actúan¹⁰.

Tabla 1: Características de las diferentes tecnologías de liberación modificada¹⁰

Tecnología	Mecanismo	Características
Sistema matricial	Difusión simple del fármaco, y erosión del sistema matricial	El principio activo se mezcla homogéneamente con los excipientes que proporcionan la liberación modificada
Sistema polimérico de reservorio	Difusión simple del fármaco	Consiste en un núcleo sólido de fármaco, o una solución de elevada concentración del fármaco rodeada de una membrana polimérica que regula la liberación del núcleo. Altamente usada para fármacos con buena solubilidad
Bombas osmóticas	Difusión impulsada por la presión osmótica del interior	Poseen una membrana semipermeable que permite la absorción de agua hacia el interior por la presencia de un agente osmótico, liberando el fármaco a través de un orificio por el incremento de la presión en el interior
Liberación entérica y colónica	Disolución del polímero de recubrimiento y difusión simple del fármaco	Se realiza un recubrimiento soluble a diferentes pH, lo cual le otorga una sensibilidad especial para liberar el fármaco dependiendo del pH de la zona anatómica

3.2 Ósmosis

Como se menciona en la sección anterior, el principio bajo el que se basa la tecnología de bombas osmóticas, es la ósmosis, la cual puede definirse como el paso selectivo de moléculas de solvente a través de una membrana impermeable a moléculas de soluto, de una región con una baja concentración, a otra con una concentración elevada de soluto; siendo la presión osmótica, la presión necesaria para detener dicha difusión¹⁴. Este fenómeno fue estudiado por Vant Hoff en 1886, quien determinó la existencia de una relación entre la presión osmótica, la concentración de soluto y la temperatura absoluta, siendo la ecuación 1 (Ec. 1) la expresión matemática que describe el fenómeno^{13, 14, 15}.

$$\pi = \Phi cRT \quad \text{Ec 1}$$

Donde π es la presión osmótica, Φ es el coeficiente osmótico, c es la concentración de soluto, R es la constante de los gases ideales, y T es la temperatura absoluta.

La presión osmótica es una propiedad que depende de la concentración de soluto en la solución (propiedad coligativa); es decir, soluciones con diferentes

concentraciones del mismo soluto tendrán presiones osmóticas diferentes, y esta será proporcional a la concentración; bajo este principio se puede establecer un flujo constante de agua hacia el interior del comprimido, lo cual activará la bomba osmótica, produciendo una liberación controlada del fármaco, cuya cinética teóricamente se ajusta a un orden cero¹⁵.

3.3 Comprimidos osmóticos

El primer sistema osmótico desarrollado fue formulado por Rose y Nelson en 1955¹⁵, dicho sistema era implantable, y consistía en un dispositivo compuesto por tres compartimentos. El primer compartimento tenía al fármaco y poseía un orificio por donde se liberaba al exterior, el compartimento intermedio poseía sal sólida y estaba recubierto por una membrana semipermeable; el tercer compartimento contenía agua. A medida que el agua difundía hacia el compartimento con sal, el aumento de la presión osmótica expandía un diafragma de látex el cual empujaba el fármaco hacia el exterior, liberándolo de una forma controlada. Dicha tecnología no fue patentada y numerosos avances se han realizado desde entonces, desarrollándose así dos grandes grupos de tecnología osmótica, por un lado las formas implantarles, y por otro las bombas osmóticas orales^{15, 16}.

Las bombas osmóticas orales, o comprimidos osmóticos orales, se agrupan de acuerdo al número de compartimentos que los constituyen, clasificándose así en: cámara unitaria, y multicámaras. En la figura 1 se muestra un esquema de la clasificación de los sistemas de liberación osmóticos^{10,16}.

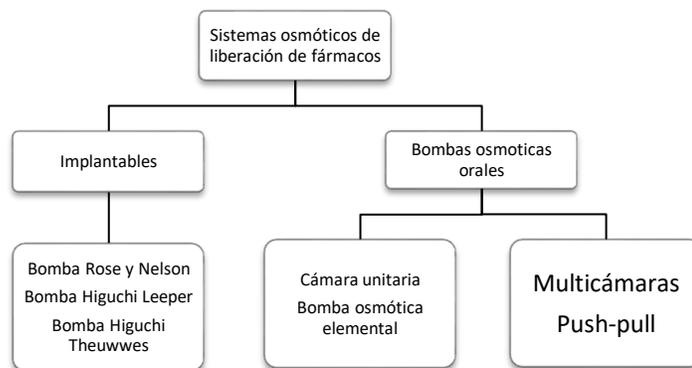


Figura 1: Clasificación general de los sistemas osmóticos de liberación de fármacos^{10,16}

Los principales factores que afectan la liberación de fármaco en los comprimidos osmóticos orales son:

1. Solubilidad de fármaco: los principios activos ideales para incorporarse en las formulaciones osmóticas deben presentar una solubilidad entre 50 y 100 mg / mL, sin embargo, al modular la liberación del fármaco desde el núcleo del comprimido es posible obtener disoluciones homogéneas del fármaco en medios de disolución. Para dicho efecto se han empleado técnicas que incluyen la incorporación de un polímero hinchable como el polímero de vinil acetato, o el óxido de polietileno, los cuales propician la liberación del principio activo a una rapidez constante; así mismo, se han probado mezclas efervescentes con ácido cítrico y bicarbonato de sodio, las cuales al generar gas e incrementar la presión en el interior, aceleran el grado de liberación e impiden la precipitación del fármaco. Por otra parte al incorporar sulfobutileter- β -ciclodextrina se mejora la solubilidad total del principio activo. La incorporación de agentes humectantes aumenta el área superficial de contacto entre el fármaco y los fluidos entrantes siendo una técnica viable para mejorar la liberación de principios activos insolubles^{10, 15, 16}.

2. Presión osmótica: Se emplean agentes osmóticos inorgánicos o polímeros orgánicos, para establecer la presión osmótica en el interior del comprimido, en la tabla 2 se muestra la clasificación de los agentes osmóticos más comúnmente empleados^{10, 15, 16}

Tabla 2: Clasificación de los agentes osmóticos comúnmente empleados en la fabricación de comprimidos osmóticos orales^{10, 15, 16}

Clasificación	Ejemplo
Sales inorgánicas	Cloruro de sodio Bicarbonato de sodio Cloruro de potasio Monohidrógeno fosfato de sodio
Sales de ácidos orgánicos	Citrato de sodio
Carbohidratos	Manitol
Amino ácidos	Glicina
Polímeros	HPMC Polietilenglicol 6000 Quitosan PVP

3. Tamaño del orificio de liberación: Los comprimidos osmóticos poseen un orificio de liberación por el cual la presión interna expulsa una solución de fármaco a una rapidez constante, dicho orificio suele tener un diámetro entre 200 y 800 μm ; sin embargo, se ha comprobado que la liberación se ajusta a una cinética de orden cero hasta los 1000 μm , por encima de dicho diámetro se observan comportamientos de liberación anormales. El orificio de liberación se realiza mediante la perforación mecánica con un taladro, o mediante la incidencia de un haz laser^{10,15,16}. El tamaño óptimo del orificio puede calcularse mediante la ecuación 2¹⁶.

$$A_s = \left[\frac{LV}{t} (8\pi) \frac{\eta}{\Delta p} \right]^{1/2} \quad Ec 2.$$

Donde A_s es el área del orificio, V/t es el volumen liberado por unidad de tiempo, L es el diámetro del orificio, η es la viscosidad de la solución expulsada del interior, Δp es la diferencia de la presión hidrostática, y π es la constante de proporcionalidad del diámetro de un círculo respecto de su circunferencia ¹⁶.

4. Características de la membrana: Para cumplir su función la membrana semipermeable debe reunir ciertas características tales como, capacidad de humectación, permeabilidad selectiva a las moléculas de agua, y buena compatibilidad biológica. Debido a estas características el grado de liberación del fármaco contenido en el comprimido osmótico es independiente de la ubicación del mismo en el tracto gastrointestinal. Los materiales mayormente empleados que cumplen con las características anteriores son: ésteres de celulosa, tales como el acetato de celulosa y el acetato butirato de celulosa. Es posible modular la permeabilidad de dichos polímeros al incorporar plastificantes a las mezclas de recubrimiento. El espesor óptimo de la membrana se ha encontrado entre los 200 y 300 μm , así mismo se observa que en algunos comprimidos osmóticos el espesor es inversamente proporcional al grado de liberación del activo^{10,15,16}.

3.4 Bomba osmótica bicompartimental (sistemas push-pull)

Los sistemas bicompartimentales consisten en un núcleo bicapa, constituido por una capa de empuje y una capa de fármaco envueltas con un recubrimiento

semipermeable. La capa de fármaco contiene al principio activo y un agente suspensor, dicha capa está en contacto con el ambiente a través de un orificio de liberación. Al estar en contacto con medio acuoso el comprimido osmótico bicompartimental a través de la membrana semipermeable permite el paso de agua al interior, hidratando la capa de empuje constituida por un polímero hinchable, el cual al expandirse libera una suspensión saturada del fármaco contenido en la capa superior, a través del orificio de salida, lo cual regula la rapidez de liberación del fármaco.^{3, 14, 15, 16}. En la figura 2 se esquematiza el principio del funcionamiento de un comprimido osmótico bicompartimental (PUSH-PULL). En la actualidad se cree que la cinética de liberación de estos sistemas está controlada por la cinética de hidratación tanto de la membrana como del núcleo del comprimido¹⁷.

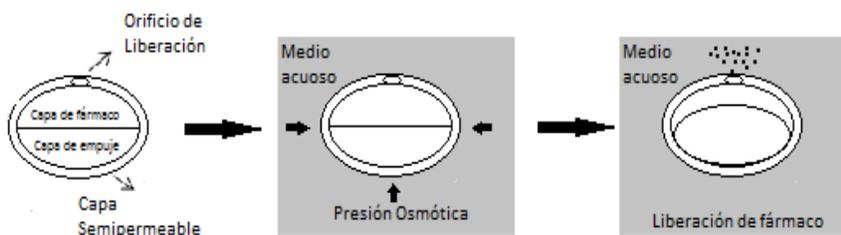


Figura 2: Principio de los comprimidos osmóticos bicompartimentales.

El estudio realizado por Malaterrea V, *et al* en 2009, en el que se incluyeron modelos de fármacos solubles e insolubles, muestra que la cinética de liberación de los comprimidos osmóticos bicompartimentales depende de 4 factores principales: La proporción de plastificante en la membrana, el área superficial de la tableta, la proporción de agente osmótico, y el grado del polímero en la capa de fármaco^{17, 18}.

Malaterrea V, *et al* en 2009 proponen que al equilibrar la proporción del agente osmótico tanto en la capa de fármaco como en la de empuje, provoca que la liberación de fármaco se acelere, obteniéndose tiempos de retardo cortos y liberación del 90 % de la dosis al cabo de 8 horas. Por otro lado, al emplear óxidos de polietileno de bajos pesos moleculares en la capa de fármaco se obtienen periodos de latencia bajos y liberaciones del 90% de la dosis en un aproximado de 18 horas¹⁸.

En la Tabla 3 se reúnen los principales componentes de los comprimidos osmóticos bicompartimentales y los excipientes más comúnmente empleados

Tabla 3: Composición típica de comprimidos osmóticos bicompartimentales¹⁸

Ingrediente	Excipiente	Proporción (%)
Capa de Fármaco		
Fármaco	Fármacos con vida media menor a 4 horas y mayor a 1 hora	0-20
Agente suspensor	Óxidos de polietileno (P _m 200 a 600 kDa), HPMC K15M, y HPMC E3LV	70-80
Agente osmótico	Inorgánicos: Sulfato de magnesio, cloruro de sodio, Sulfato de sodio, Cloruro de potasio, bicarbonato de potasio	0-10
Capa de Empuje		
Agente osmótico	Inorgánicos: Sulfato de magnesio, cloruro de sodio, Sulfato de sodio, Cloruro de potasio, bicarbonato de potasio	10-30
Polímero hinchable	Óxidos de polietileno (5000 kDa) HPMC K15M	70- 90

3.5 Proceso de recubrimiento de película

El proceso de recubrimiento consiste en aplicar una película sólida como cubierta sobre la superficie de tabletas, granulados, etc. Existen distintos métodos capaces de cumplir dicho objetivo, entre los que se encuentran: la aspersion de un líquido, sumergir el sólido en un líquido, precipitar la cubierta a partir de fluidos supercríticos, o depositar un polvo usando una técnica electrostática. Las principales ventajas que ofrece este proceso son:

- Mejora el aspecto estético de la forma de dosificación
- Ayuda a la deglución
- Proporciona la protección contra el medio ambiente (aire, humedad, luz, etc.)
- Enmascara olores o sabores desagradables)

- Controla el sitio anatómico de liberación del fármaco (recubrimiento entérico)
- Controla la velocidad de liberación del fármaco (recubrimiento de liberación sostenida)
- Proporciona una capa de recubrimiento de fármaco activo sobre el sustrato
- Proporciona separación de excipientes incompatibles.
- Crea una superficie adecuada para la impresión¹⁹

El proceso de recubrimiento de película tradicional consiste en la atomización de una dispersión que contiene una mezcla de un polímero y un agente plastificante, sin embargo se pueden incorporar colorantes, opacificantes, y tensoactivos para mejorar la humectabilidad. Dicho proceso se realiza a través de una pistola presurizada y se clasifica en 2 tipos: Atomización por inyección de aire presurizado, o atomización por presión hidráulica. Mientras el lecho de tabletas es rociado con la suspensión de recubrimiento, este se mantiene en movimiento por la acción rotatoria de un bombo de recubrimiento. El proceso de formación de la película ocurre en tres etapas: Atomización de la Solución, Humectado y Formación de la película por Coalescencia Adhesión, y Autohesión^{20, 21}.

La cantidad de polímero que es necesario aplicar se controla por el aumento de peso de la forma recubierta respecto de los núcleos iniciales, y depende del objetivo final y función de la capa de recubrimiento²¹.

3.6 Superdisgregantes

Los disgregantes son sustancias o mezcla de sustancias que al incorporarse en la formulación facilitan la ruptura y dispersión de un comprimido en partículas más pequeñas, acelerando el proceso de disolución al estar en contacto con un medio acuoso. De forma general, actúan acarreado agua al interior del sólido, hinchándose y fragmentando el comprimido; esto representa un factor crítico, ya que este proceso condiciona la subsecuente disolución del activo farmacéutico. Sin embargo, el estudio de ciertas sustancias naturales, y la modificación química de algunos disgregantes ha logrado mejorar las características del proceso de disgregación produciéndose así los excipientes denominados como “Superdisgregantes^{22, 23}.

Las características ideales que debe reunir un superdisgregante son:

- Buenas características de compactación y flujo
- Baja solubilidad
- Escasa formación de gel
- Buena capacidad de hidratación
- Nula formación de complejos con fármacos

Los mecanismos bajo los cuales se produce la disgregación por efecto del superdisgregante son:

- Hinchamiento: Los disgregantes se hinchan al estar en contacto con un medio acuoso, aumentando la presión en el interior del comprimido para finalmente romperlo.
- Porosidad y acción capilar: La porosidad del material crea conductos capilares por donde penetra el fluido, desplazando el aire del interior y ejerciendo su acción solubilizante en el interior del comprimido, para finalmente romper y disgregar la estructura del comprimido en partículas finas.
- Fuerzas repulsivas de partículas: De acuerdo con la teoría de repulsión partícula - partícula de Guyot-Hermann, el agua penetra en el comprimido a través de poros hidrófilos y se crea una red continua almidonada, produciendo repulsión electrostática entre las partículas del comprimido.
- Calentamiento al humedecer: Cuando ciertos disgregantes entran en contacto con el agua generan una reacción exotérmica calentando el aire en el interior del comprimido y produciendo una expansión que termina fragmentando el comprimido.
- Liberación de gases: al estar en contacto el bicarbonato de sodio con ácido cítrico y agua se produce CO_2 el cual incrementa la presión interna del núcleo del comprimido produciendo su fragmentación.

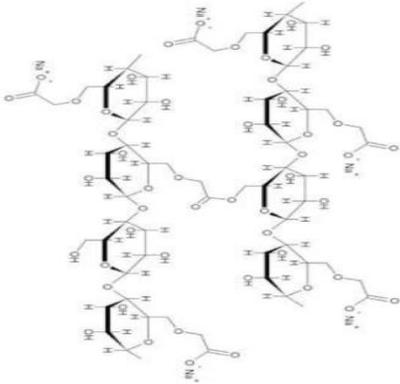
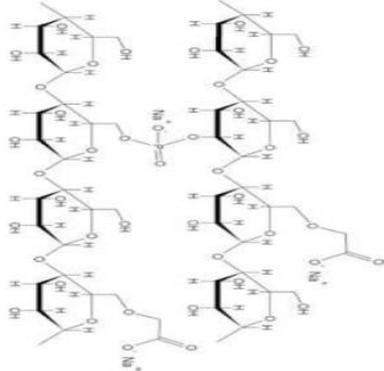
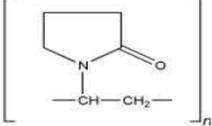
- Por acción enzimática: Las enzimas del organismo permiten la disolución de componentes específicos de la tableta produciendo la rápida fragmentación del núcleo.
- Por deformación: Durante el proceso de compresión la estructura de ciertos superdisgregantes es deformada, y al entrar en contacto con el agua vuelven a su forma original, dicha tensión afecta la forma interna del comprimido produciendo así su disgregación ^{23, 24}.

Por otra parte la incorporación de los superdisgregantes en determinadas etapas del proceso resulta en una mejora de la disgregación final del comprimido observándose así 3 métodos para incorporar dichos excipientes:

- Incorporación intragranular
- Incorporación extragranular
- Incorporación conjunta intragranular / extragranular ^{23, 24}.

En la tabla 4 se resumen las características de algunos superdisgregantes de uso habitual.

Tabla 4: Características de superdisgregantes^{22, 23}

Superdisgregantes	Características	Ventajas	Desventajas
<p data-bbox="147 285 407 310">Croscarmelosa sódica</p> 	<p data-bbox="516 373 826 653">Polímero con uniones cruzadas a base de carboximetil celulosa. Es un polímero insoluble con gran capacidad hinchable, lo que le brinda excelentes características como disgregante</p>	<p data-bbox="854 428 1183 596">Acarrea agua al interior del núcleo y se hincha, lo que produce la disgregación hasta en 2 minutos. Económico y de fácil acceso</p>	<p data-bbox="1211 428 1560 596">Forma geles cuando está completamente hidratado Baja compresibilidad Puede formar complejos con fármacos catiónicos</p>
<p data-bbox="168 768 383 793">Glicolato de Sodio</p> 	<p data-bbox="516 890 826 1094">Polímero cruzado de carboximetil almidón. Actúa atrayendo agua e hinchándose, produciendo grandes gránulos homogéneos</p>	<p data-bbox="854 926 1183 1058">Incremento importante de tamaño Económico y fácil de conseguir</p>	<p data-bbox="1211 911 1560 1079">Al emplearse en concentraciones mayores al 8 %, forma geles. Forma complejos con fármacos catiónicos.</p>
<p data-bbox="191 1352 360 1377">Crospovidona</p> 	<p data-bbox="516 1297 826 1570">Son homopolímeros cruzados de N-vinil-2-pirrolidona. Posee partículas granulares de alta porosidad. El polímero es hinchable y no forma geles, se emplea entre el 2 y el 5%</p>	<p data-bbox="854 1352 1183 1520">Se disgrega atrayendo agua al interior produciendo la deformación del núcleo. Posee buenas propiedades de compresibilidad</p>	<p data-bbox="1219 1367 1552 1499">Costoso Al incorporarse por granulación vía húmeda, su efecto se ve reducido</p>

3.7 Nifedipino

El nifedipino es un fármaco que pertenece a la familia de las dihidropiridina, su acción farmacológica se caracteriza por antagonizar los canales adrenérgicos β_1 , desencadenando una rápida y sostenida reducción de la presión arterial²⁵. Su estructura química se muestra en la figura 3⁷.

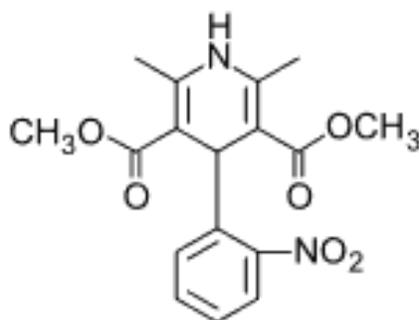


Figura 3: Estructura molecular del nifedipino

En población mexicana el nifedipino se caracteriza por presentar una biodisponibilidad (área bajo la curva) de 384 ng h mL⁻¹, y una vida media de 5.1 h²⁶. Un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en el que se estudió las características farmacodinámicas del nifedipino, determinó como principales reacciones adversas las enlistadas a continuación²⁷:

Reacciones adversas sintomáticas

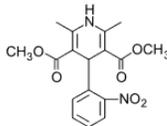
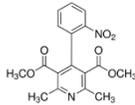
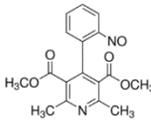
- Edema periférico
- Sincope
- Dolor de cabeza
- Desorden vascular periférico
- Impotencia
- Ruborización
- Mareo
- Gota
- Depresión

Reacciones adversas metabólicas

- Hipocalcemia
- Hiponantremia
- Hiperlipidemia
- Hiperglicemia
- Hiperuricemia
- Afección Renal

El nifedipino tiene un peso molecular de 346.30 g/mol, tiene una alta solubilidad en disolventes orgánicos, tales como metanol (26 g/L), y etanol (17 g/L); es prácticamente insoluble en agua, presentando una solubilidad a, pH de 7, de 0.0056 g/L. Su punto de fusión se encuentra entre los 171 – 175 C. Su coeficiente de distribución octanol-agua es de 10000:1. Es fotosensible en su forma sólida, y extremadamente sensible a la luz en su forma disuelta. Tiene 2 impurezas principales las cuales se ilustran en la tabla 5²⁸.

Tabla 5: Principales impurezas del nifedipino²⁸

Compuesto	Nombre IUPAC	Estructura	λ_{uv} (nm)
Nifedipino	2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo		Max= 238 Banda= 325-370
Impureza A	2,6-Dimetil-4-(2'-nitrofenil)-3,5-piridincarboxilato de dimetilo		Max= 277
Impureza B	2,6-dimetil-4-(2-nitrosofenil)-3,5-piridindicarboxilato de metilo		Max ₁ = 280 Max ₂ = 330

3.8 Validación de métodos analíticos.

La validación de un método analítico es el proceso documental bajo el que se establece el cumplimiento de la calidad de los datos obtenidos por un método analítico, acorde a los requerimientos bajo los cuales se desarrolló dicho método²⁹. Se han establecido metodologías bien establecidas para el desarrollo de la validación en normas nacionales e internacionales, sin embargo, el comité internacional para la armonización propone una guía detallada con los requisitos mínimos para elaborar y ejecutar el proceso de validación. Dichos requerimientos los establece en su guía de aplicación ICH Q2/r1; e implican como mínimo el cumplimiento de³⁰:

- Exactitud: Expresa el grado de concordancia entre el valor aceptado como verdadero y los valores encontrados en las determinaciones
- Precisión: La precisión de un procedimiento analítico expresa el grado de concordancia (grado de dispersión) entre una serie de mediciones obtenidas a partir de un muestreo múltiple de la misma muestra homogénea bajo las condiciones preestablecidas. Puede determinarse en 3 niveles
 1. Repetibilidad: expresa la variabilidad analítica bajo las mismas condiciones durante un corto intervalo de tiempo
 2. Precisión intermedia: incluye la influencia de otros efectos aleatorios dentro laboratorios, de acuerdo con el uso previsto del procedimiento, por ejemplo, diferentes días, los analistas o los equipos, etc
 3. Reproducibilidad: la precisión entre laboratorios (en colaboración), no se requiere para la presentación, pero puede tenerse en cuenta para la estandarización de los procedimientos analíticos
- Especificidad: Capacidad del método para discriminar una sustancia respecto a otras cercanamente relacionadas
- Límite de detección: Concentración mínima a la cual el método es capaz de identificar la sustancia de interés
- Límite de cuantificación: Concentración mínima a la cual se puede determinar la concentración de un analito
- Linealidad: Capacidad para obtener señales directamente proporcionales a la concentración

La guía ICH Q2/r1 especifica que tipo de pruebas deben ser validadas, y cuáles son los requerimientos mínimos para tal efecto, lo anterior se especifica en la tabla 6³⁰.

Tabla 6: Pruebas y requerimientos de validación para productos farmacéuticos³⁰

Característica	Identidad	Impurezas	Pruebas -Disolución -Contenido -Potencia
Exactitud	+	+	+
Precisión			
-Repetibilidad	-	+	+
-Precisión intermedia	-	+	+
Especificidad	+	+	+
Limite detección	-	-	-
Limite Cuantificación	-	+	-
Linealidad	-	+	+
Intervalo	-	+	+

3.9 Modelos de Disolución

La prueba de liberación es un parámetro crítico para evaluar la liberación de fármaco de la forma de dosificación que lo contiene. Con esta prueba se determina la velocidad a la que es liberado un fármaco, el cual representa un paso crítico para la absorción y por ende su biodisponibilidad en el organismo. Las concentraciones obtenidas durante la prueba pueden ser analizadas cuantitativamente con el objetivo de predecir la liberación que tendrá el fármaco en el organismo. De esta forma los modelos matemáticos suelen ser los mayormente empleados para el análisis y predicción de los datos de la prueba de liberación. Este tipo de modelos reciben el nombre de modelo dependientes. Al comparar los perfiles de liberación de 2 fármacos pueden realizarse evaluaciones estadísticas sobre los parámetros del modelo propuesto³¹.

Los principales modelos empleados para describir el proceso de disolución se describen a continuación:

1. Modelo de orden Zero:

Este modelo representa la disolución de un fármaco contenido en una forma farmacéutica no disgregable, en la cual la liberación del fármaco se realiza de forma lenta. En este perfil se libera una cantidad constante de fármaco por unidad de

tiempo. Este modelo es ideal para describir sistemas de liberación prolongada. La ecuación 3 describe la liberación del fármaco por unidad de tiempo:

$$Q_t = Q_0 + K_0t \quad Ec. 3$$

Donde Q_t es la cantidad de fármaco liberado a tiempo t , Q_0 la cantidad de fármaco inicia en el medio, y K_0 es la constante de liberación de orden cero.

Para estudiar el perfil de liberación bajo este modelo, debe construirse una representación gráfica de la cantidad acumulada de fármaco liberado contra tiempo^{31, 32}.

2. Modelo de Primer orden

Este modelo se estructura al plantear que el fenómeno de disolución en una partícula sólida implica una superficie activa donde ocurre dicho fenómeno; lo cual queda establecido en la ley de Noyes-Whitney, al aplicar la primera ley de Fick al razonamiento, se deduce la ecuación 4 para describir el proceso de disolución.

$$W = VC_s(1 - e^{-kt}) \quad Ec. 4$$

Donde W es la cantidad de soluto disuelto, C_s la solubilidad del soluto en el disolvente, y V es el volumen del disolvente, k es la constante de disolución de orden 1. La ecuación 4 puede ser escrita en forma logarítmica obteniéndose la ecuación 5:

$$\ln Q_t = \ln Q_0 + k_1t \quad Ec. 5$$

Donde Q_t es la cantidad de fármaco liberada a un tiempo t , Q_0 es la cantidad inicial de fármaco en el medio, y k_1 es la constante de disolución de orden 1.

Los datos obtenidos se grafican como el logaritmo natural del porcentaje de fármaco disuelto contra el tiempo. Este modelo es adecuado para el análisis de fármacos solubles en agua contenidos en matrices porosas^{31, 32}.

3. Hixson-Crowell.

Este modelo expresa que la disolución de una partícula se realiza conforme a una pérdida equivalente a la raíz cubica de su peso en un tiempo determinado, La ecuación 6 expresa esta relación.

$$M_0^{\frac{1}{3}} - M_t^{\frac{1}{3}} = kt \quad Ec. 6$$

Donde M_0 es la cantidad inicial de fármaco en la forma farmacéutica, M_t es la cantidad restante a un tiempo t , y k es una constante de proporcionalidad.

Para realizar el estudio de disolución bajo este modelo se debe realizar el grafico de la raíz cubica de la cantidad de fármaco contenida en la forma farmacéutica contra el tiempo. Este modelo es ideal para estudiar el proceso de disolución en tabletas que mantienen su forma original conforme se van desintegrando en el medio de disolución^{31, 32}.

4. Higuchi

Este modelo parte de los supuestos que: la concentración inicial de fármaco en la matriz es mayor en comparación a su solubilidad; la difusión sólo ocurre en una dimensión; las partículas del fármaco son mucho más pequeñas que el grosor del sistema; se considera nulo el hinchamiento del sistema; la difusión de fármaco es constante; y siempre se mantienen las condiciones sink. La ecuación simplificada que expresa este modelo se expresa en la ecuación 7.

$$Q = k_H \sqrt{t} \quad Ec. 7$$

Donde Q es la cantidad de fármaco a tiempo t , K_H es la constante de disolución de Higuchi.

Los datos obtenidos se grafican como el porcentaje acumulado de fármaco disuelto, contra la raíz cuadrada del tiempo. Este modelo resulta útil para explicar la liberación de diferentes sistemas de liberación modificada tales como transdérmicos y sistemas matriciales con fármacos solubles^{31, 32}.

5 Weibull

Este modelo describe el proceso de disolución de cualquier tipo de forma farmacéutica. La ecuación de Weibull expresa la relación entre la fracción acumulada de fármaco en disolución a través del tiempo. La ecuación 8 representa el modelo propuesto por Weibull.

$$M = M_0 \left(1 - e^{-\frac{t-Ta}{b}} \right) \quad \text{Ec. 8}$$

Donde M es la cantidad de fármaco disuelto en función del tiempo t, M_0 es la cantidad total de fármaco que será liberada, T es el tiempo de retardo de la liberación. El parámetro a describe la dependencia de la disolución respecto del tiempo; mientras que el parámetro b representa la progresión de la pendiente de la curva de disolución. La forma linealizada de la ecuación 8 se representa en la ecuación 9.

$$\log(-\ln(1 - M)) = b(\log(t - T) - \log a) \quad \text{Ec. 9}$$

Para realizar el estudio del proceso de disolución bajo este modelo se construye un gráfico del logaritmo base 10 del logaritmo natural de 1- m, contra el logaritmo base 10 del tiempo^{31, 32}.

6 Korsmeyer-Peppas

Este modelo es una relación matemática simple, la cual ayuda a determinar el mecanismo por el cual se libera un fármaco en un medio determinado. Esta relación se originó a partir del estudio de sistemas poliméricos. La ecuación 10 expresa la ecuación del modelo^{31, 32}

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad \text{Ec. 10}$$

Donde M_t / M_∞ es la fracción de fármaco liberado a un tiempo t, k es la constante de liberación, y n es un exponente que se relaciona con el mecanismo mediante el cual se libera el fármaco. En la tabla 7 se expresa la relación entre los mecanismos y el valor del exponente.

Tabla 7: Relación de los exponentes del modelo de Korsmeyer-Peppas y los valores del exponente $n^{31, 32}$

N	Mecanismo de transporte
$0.45 \leq n$	Difusión Fickiana
$0.45 < n < 0.89$	Transporte no Fickiana
0.89	Caso de transporte II (Liberación de orden Zero)
$n > 0.89$	Súper caso de transporte II

4.0 HIPÓTESIS

Si en un comprimido osmótico bicompartimental se incorpora el superdesintegrante crospovidona, entonces se reducirá el tiempo de la fase de latencia en la liberación constante del nifedipino.

5.0 OBJETIVO GENERAL

Analizar el efecto de la adición del superdisgregante crospovidona sobre el perfil de disolución del nifedipino en un comprimido osmótico bicompartimental

6.0 OBJETIVOS PARTICULARES

Evaluar el efecto de 3 diferentes concentraciones de crospovidona sobre el perfil de disolución del nifedipino.

Construir los atributos de calidad de cada formulación empleando las herramientas de “Quality by Design” (QbD)

7.0 METODOLOGÍA

El trabajo experimental se llevó a cabo en el Laboratorio de Farmacotecnia (N-110) ubicado en el Edificio N, Unidad Interdisciplinaria de Docencia Investigación y Servicio (UIDIS) de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

7.1 Materiales

Tabla 8: lista de materiales empleados

Reactivos	Proveedor	Lote
Estándar de referencia de nifedipino	FEUM	130481
Materia prima de nifedipino	-	181MP/12
Óxido de polietileno(POLYOX™ WSR N-80)	Colorcon	2H2655S512
Hidroxiopropilmetilcelulosa (Methocel HPMC K4M CR)	Colorcon	W123012N01
Óxido de polietileno (POLYOX™ WSR Coagulant)	Colorcon	5F1655S5C3
Hidroxiopropilmetilcelulosa (Methocel HPMC K15M)	Colorcon	2C2102N01
Hidroxiopropilmetilcelulosa (Methocel HPMC K100M)	-	14830
Hidroxiopropilmetilcelulosa (Methocel HPMC K100LV)	Colorcon	1K17012N21
Cloruro de sodio	J, T. Baker	T19C67
Crospovidona	ISP Technologies	03700177318
Opadry CA	Colorcon	TS070852
Fosfato de sodio monbásico monohidratado	J.T. Baker	T24C08
Dodecil sulfato de sodio	Meyer	G0613242
Metanol absoluto	J. T. Baker	T38C52
Acetona	Meyer	TT0316145
Hidróxido de sodio	Macron	55319
Ácido acético Glacial	J. T. Baker	M29C53
Ácido Perclórico	Baker	962501

7.2 Equipos

Tabla 9: lista de equipos empleados

Equipo	Modelo
Prensa hidráulica	Carver, mod.3912
Vernier digital	VWR Sttainless hardened
Balanza de precisión digital	Mettler Toledo, mod.AB204-5/TAC
Medidor de dureza	Pharma Alliance Group Modelo: PAH01.
Medidor de friabilidad	TEMSA Modelo: JTR- 04
Motor Universal	Erweka, mod. AR 402
Pistola de aspersión	BINKS, mod.460
Bomba peristáltica	Watson Marlow, mod. Sci 323
Parrilla de agitación	Barnstead Thermo Lyne, mod. Gmare
Termómetro infrarrojo	Oakton, mod InfraPro
Taladro mecánico	Pros Kit IPK-500
Espectrofotómetro UV-Vis	Cary 50
Disolutor	Hanson Research 72L
Espectrofotómetro IR	IR BRUCKER TENSOR 27

7.3 Análisis de materia prima con base a la FEUM 11^a ed.

El análisis de la materia prima nifedipino se realizó bajo las directrices establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en su 11^a edición, realizándose las pruebas especificadas a continuación³³:

7.3.1 Titulación en ácido acético glacial

Se pesaron 4 g de la materia prima de nifedipino en un matraz Erlenmeyer de 250 mL, se disolvieron en 160 mL de ácido acético glacial, se agregaron tres gotas del sistema indicador (SI) naftolbenzeína y se tituló con solución de ácido perclórico 0.1 M en ácido acético glacial, hasta vire de color verde.

Preparación de ácido perclórico en ácido acético glacial 0.1 N o 0.1 M: En un matraz de 1000 mL, se mezclaron 8.5 mL de ácido perclórico con 500 mL de ácido acético glacial y 21 mL de anhídrido acético. Se dejó reposar 1 día para que se homogenizara el anhídrido acético.

Estandarización de la solución de ácido perclórico en ácido acético glacial 0.1 N ó 0.1 M: Se pesaron 700 mg de biftalato de potasio, previamente pulverizado y secado a 120 °C por 2 horas, se disolvieron posteriormente en ácido acético glacial

en un matraz Erlenmeyer de 250 mL; se agregaron dos gotas del SI cristal violeta y se tituló con la solución de ácido perclórico, hasta que el violeta vira a verde esmeralda. Se calculó la normalidad considerando que cada 20.42 mg de biftalato de potasio son equivalentes a 1 mL de ácido perclórico 0.1 M.

7.3.2 Punto de fusión

Los puntos de fusión se obtuvieron en un equipo Fisher Johns. Se limpió perfectamente la platina del equipo y se colocaron aproximadamente 50 mg de materia prima de nifedipino. Se ajustó la lupa a la altura de los ojos para observar los cristales e iniciar el calentamiento, se tomó la lectura de las temperaturas en el termómetro del aparato, cuando se inició y finalizó la fusión del compuesto. Los puntos de fusión obtenidos fueron comparados con los reportados en la literatura bajo misma técnica²⁸.

7.3.3 Espectroscopia de Infrarrojo

El espectro infrarrojo de la materia prima de nifedipino se registró en una frecuencia de 4000-450 cm^{-1} en un espectrofotómetro IR BRUCKER TENSOR 27. Posteriormente se comparó con los espectros reportados en la literatura.

7.3.4 Espectroscopia de Ultravioleta Visible

Los espectros de absorción Ultravioleta-visible se compararon en la región de los 200 a los 800 nm, de una solución de materia prima de nifedipino contra una solución estándar de referencia de nifedipino, las regiones de máxima absorbancia deben de coincidir.

Solución estándar: Se preparó una solución de estándar de referencia de nifedipino en metanol a una concentración de 0.1 mg / mL

Solución muestra: En un matraz volumétrico de 10 mL se adicionaron 14 mg de materia prima de nifedipino, se añadieron 1 mL de cloroformo y se completó el aforo con metanol. Se tomó una alícuota de 1 mL de esta solución en un matraz volumétrico de 100 mL, y se llevó a la marca de aforo.

7.3.5 Valoración UV-Visible

El porcentaje de recobro obtenido se determinó de la comparación espectrofotométrica a 340 nm de 3 soluciones independientes de materia prima de nifedipino respecto de una solución de estándar de referencia. El coeficiente de variación entre los porcentajes de recobro no debe de ser mayor al 2 %^{28, 29, 33}

Preparación de muestras de materia prima de nifedipino: Transferir 15 mg exactos de la materia prima de nifedipino a un matraz de 100 mL y adicionaron 10 mL de metanol, se agitó hasta alcanzar la completa solubilidad y aforó con metanol absoluto. Posteriormente se realizó una dilución 2:10 filtrando la muestra con acrodiscos de Nylon ($\Phi=0.45 \mu\text{m}$ y $d=13 \text{ mm}$) y empleando como diluyente metanol absoluto, para alcanzar una concentración final de $30 \mu\text{g/mL}$.

Preparación de la solución estándar de referencia de nifedipino: Se adicionó 15 mg exactos de estándar de referencia de nifedipino a un matraz de 100 mL y se agregaron 10 mL de metanol, se agitó hasta alcanzar la completa solubilidad y se completó el volumen con metanol absoluto. Posteriormente se realizó una dilución 2:10 filtrando la muestra con acrodiscos de Nylon ($\Phi=0.45 \mu\text{m}$ y $d=13 \text{ mm}$) y empleando como diluyente metanol absoluto, para alcanzar una concentración final de $30 \mu\text{g/mL}$.

7.4 Desarrollo de métodos analíticos para la cuantificación de nifedipino en COB y en medio de disolución

7.4.1 Validación del método analítico para cuantificar nifedipino (30 mg) en comprimido osmótico de liberación controlada

Las pruebas de exactitud, repetibilidad, precisión intermedia, linealidad, y especificidad se realizaron en base a lo especificado en la guía ICH Q2. El método debe cumplir con los criterios específicos de cada prueba para considerarse validado³⁰.

Método Analítico

Preparación del estándar: En material de actinio o en condiciones de poca iluminación, se adicionó una cantidad equivalente a 15 mg de nifedipino en un matraz de 100 mL y se agregaron 10 mL de metanol, se agitó hasta alcanzar la completa disolución y se completó el aforo con metanol absoluto, en seguida se diluyó en proporción 2:10, la muestra se filtró con acrodiscos de Nylon ($\Phi=0.45\ \mu\text{m}$ y $d=13\ \text{mm}$) y empleando como diluyente metanol absoluto, para alcanzar una concentración final de 30 $\mu\text{g/mL}$.

Preparación de la muestra: Mediante mortero y pistilo se pulverizó una tableta hasta obtener una mezcla de polvo fino (durante este proceso la tableta se rompió formando pequeñas hojuelas difíciles de triturar). Posteriormente, se transfirió el polvo a un matraz volumétrico ámbar de 100 mL y se adicionó 50 mL de metanol absoluto; en seguida se sonicó la suspensión formada por 20 min para después completar el aforo a 100 mL con metanol absoluto. Se tomaron 5 mL de la mezcla y se filtraron en acrodiscos de Nylon ($\Phi=0.45\ \mu\text{m}$ y $d=13\ \text{mm}$). Finalmente, se diluyó 1 mL del filtrado hasta un volumen final de 10 mL con metanol absoluto. El proceso se realizó en condiciones de poca iluminación

Técnica instrumental: Espectrofotometría UV-Visible a $\lambda= 340\ \text{nm}$

Composición del placebo: la composición del placebo se enlista en la tabla 10

Tabla 10: Composición del placebo

Sustancias	Cantidad por placebo (mg)
Cloruro de sodio	4
Óxido de polietileno(POLYOX™ WSR N-80)	152
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel HPMC K4M CR)	14
Óxido de polietileno (POLYOX™ WSR Coagulant)	2600
Cloruro de sodio	1200
Crospovidona	200
Opadry CA	54
Colorante F&D Azul 1, F&D Amarillo 7, F&D Rojo 33	<1

Criterios de validación acorde a la ICH Q2

Exactitud

La exactitud se evaluó mediante la preparación de 3 repeticiones del método analítico con 80, 100, y 120 % de la concentración de estudio (30 µg/mL). El recobro obtenido se determinó del análisis de placebos adicionados.

Especificidad

La respuesta del placebo en las diluciones de estudio se evaluó mediante un barrido espectrofotométrico en el intervalo de los 200 a los 800 nm, y se comparó contra la respuesta obtenida de un placebo.

Linealidad

La linealidad se evaluó en un intervalo de concentraciones del 60 al 120 % de la concentración total de trabajo (0.030 mg/mL), para ello se preparó una curva de calibración tanto para la materia prima como con el placebo cargado en base a lo indicado en la tabla 11.

La solución Stock se preparó disolviendo 15 mg de solución estándar de referencia de nifedipino en 10 mL de metanol y llevando a un volumen total de 100 mL con metanol

Tabla 11 Composición de las soluciones que conforman la curva de calibración para la prueba de linealidad (Cnc= concentración)

Matraz	% Cnc de estudio	Vol Sol Stock (mL)	Vol Fina (Diluyente SBFpH=7.5+1%lauril sulfato de sodio) (mL)	Cnc Final (µg/mL)
1	60	1.2	10	18
2	80	1.6	10	24
3	100	2	10	30
4	120	2.4	10	36
5	140	2.8	10	42

Los límites de detección y cuantificación se calcularon en base a la ecuación 11 y 12 respectivamente

$$DL = \frac{3.3 \text{ desviación estándar}}{\text{pendiente}} \quad Ec 11$$

$$QL = \frac{10 \text{ desviación estándar}}{\text{pendiente}} \quad Ec 12$$

Precisión

Repetibilidad:

La repetibilidad se evaluó mediante la preparación de 6 repeticiones individuales del método analítico con placebo cargado con SRef de nifedipino a una concentración de estudio del 100 % (30 µg / mL).

Precisión intermedia

La precisión intermedia se evaluó mediante el recobro de nifedipino de 3 placebos cargados con exactamente 30 mg de nifedipino, obtenido por dos analistas en dos días diferentes, evaluar los datos mediante la prueba estadística ANOVA de 1 factor.

7.4.2 Validación de la prueba de disolución para nifedipino (30 mg) en comprimido osmótico de liberación controlada.

Las pruebas de exactitud, repetibilidad, y linealidad se realizaron en base a lo especificado en la guía ICH Q2 ³⁰.

Método Analítico

Solución estándar de nifedipino: En material de actinio o en condiciones de poca iluminación, se transfirió una cantidad equivalente a 15 mg de nifedipino a un matraz de 100 mL y se disolvieron en 10 mL de metanol, y se llevó al aforo con solución buffer de fosfatos pH 7.5 + 1.0 % lauril sulfato de sodio. Posteriormente se diluyó en proporción 2:10 empleando como diluyente buffer de fosfatos pH 7.5 y se filtró la muestra con acrodiscos de Nylon (tamaño de poro 0.45 μm y 13 mm de diámetro), para alcanzar una concentración final de 30 μg / mL; inmediatamente se toma la lectura de la solución en el espectrofotómetro UV a $\lambda = 238 \text{ nm}$.

Medio de disolución (solución buffer de fosfatos pH 7.5 + 1.0 % lauril sulfato de sodio): En un matraz volumétrico de 1000 mL, se disolvieron 6 g de fosfato de sodio monobásico anhidro (o 6.85 g de fosfato de sodio monobásico monohidratado) con 500 mL de agua destilada, posteriormente se adicionaron 0.0409 L de hidróxido de sodio 1 M, se homogenizó la solución, y en seguida se adicionaron 10 g de lauril sulfato de sodio, la mezcla se agito suavemente intentando no generar espuma hasta su completa disolución, y se llevó al aforo con agua destilada.

Prueba de liberación: El aparato II (paletas) fue empleado a 100 rpm. Para la prueba se adicionaron exactamente 900 mL de medio de disolución al vaso del disolutor y se calentó a 37 °C; una vez alcanzada la temperatura de la prueba adicionaron las tabletas sujetas en el dispositivo de sumersión e inmediatamente se comenzó a cronometrar el tiempo de la prueba, simultáneamente se inició la agitación. La toma de muestras se realizó mediante la sustracción de alícuotas de 3 mL realizando la reposición del medio en la porción medio del vaso del disolutor. Los vasos del disolutor se protegieron de la exposición a la luz directa.

Técnica instrumental: Espectrofotometría UV-Vis a $\lambda = 238 \text{ nm}$

Criterios de Validación acorde a la ICH Q2

Exactitud

La exactitud se evaluó mediante la preparación de 3 repeticiones del método analítico con 80, 100, y 120 % de la concentración de estudio (30 µg/mL). El recobro obtenido se determinó del análisis de placebos adicionados.

Repetibilidad

La repetibilidad se evaluó mediante la preparación de 6 repeticiones individuales del método analítico con placebo cargado con SRef de nifedipino a una concentración de estudio del 100 % (30 µg / mL).

Linealidad

La linealidad se evaluó cubriendo un intervalo de concentraciones del 20 al 120 % de la concentración total de trabajo (0.030 mg/mL), para ello se preparará una curva de calibración con el placebo cargado en base a lo indicado en la tabla 12.

Solución Stock de nifedipino para la prueba de linealidad: En condiciones de poca iluminación, se transfirió una cantidad equivalente a 300 mg de nifedipino a un matraz de 100 mL y llevó al aforo con metanol para alcanzar una concentración de 3 mg/mL.

Tabla 12: Composición de las soluciones que conforman la curva de calibración para la prueba de linealidad (Cnc=concentración)

Matraz	% Cnc de estudio	Vol Sol Stock (mL)	Vol Final (Diluyente SBFpH=7.5+1% lauril sulfato de sodio) (mL)	Cnc Final (µg/mL)
1	0	0	10	0
2	20	0.4	10	6
3	40	0.8	10	12
4	60	1.2	10	18
5	80	1.6	10	24
6	100	2	10	30
7	120	2.4	10	36
8	140	2.8	10	42

Los límites de detección y cuantificación se determinaron en base a la ecuación 11 y 12 respectivamente.

7.5 Fabricación de comprimidos osmóticos bicompartimentales

Los comprimidos osmóticos se prepararon mediante 5 formulaciones distintas en las cuales se incorporó el superdisgregante crospovidona en distintos porcentajes, tanto en la capa de fármaco como en la capa de empuje. Las distintas formulaciones se resumen en la tabla 13.

Tabla 13: Formulaciones propuestas en la elaboración de núcleos

Formulación	1 (w/w%)	2 (w/w%)	3 (w/w%)	4 (w/w%)	5 (w/w%)
Capa "pull"					
Nifedipino	15	15	15	15	15
Cloruro de sodio (J.T. Baker)	2	2	2	2	2
Óxido de polietileno(POLYOX™ WSR N-80)	76	71	76	71	66
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel HPMC K4M CR)	7	7	7	7	7
Crospovidona	0	5	0	5	10
Total	100	100	100	100	100
Capa "push"					
Óxido de polietileno (POLYOX™ WSR Coagulant)	70	69	64	64	59
Cloruro de sodio (J.T. Baker)	30	30	30	30	30
Crospovidona	0	0	5	5	10
Colorante	0	1 F&D Amarillo 7	1 F&D Rojo 33	1 F&D Azul 1,	1 F&D Amarillo 7 F&D Azul 1
Total	100	100	100	100	100

7.5.1 Proceso de compresión

Las mezclas se realizaron pesando los porcentajes indicados en la tabla 13 para cada capa de comprimido, empleando un mezclador de pantalón de 0.5 L de capacidad. La producción se ajustó a 100 comprimidos por formulación.

Para la capa de fármaco se pesaron 200 mg de mezcla y se compactó a 500 psi por 5 segundos en una matriz de 9 mm de diámetro, empleando un punzón inferior

cóncavo y un punzón superior plano. Sin expulsar la capa de fármaco se adicionaron 100 mg de capa de empuje a la matriz conteniendo la capa de fármaco, y se realizó la segunda compactación a 500 psi por 5 segundos empleando un punzón superior cóncavo. El diagrama de flujo del proceso se especifica en la figura 4

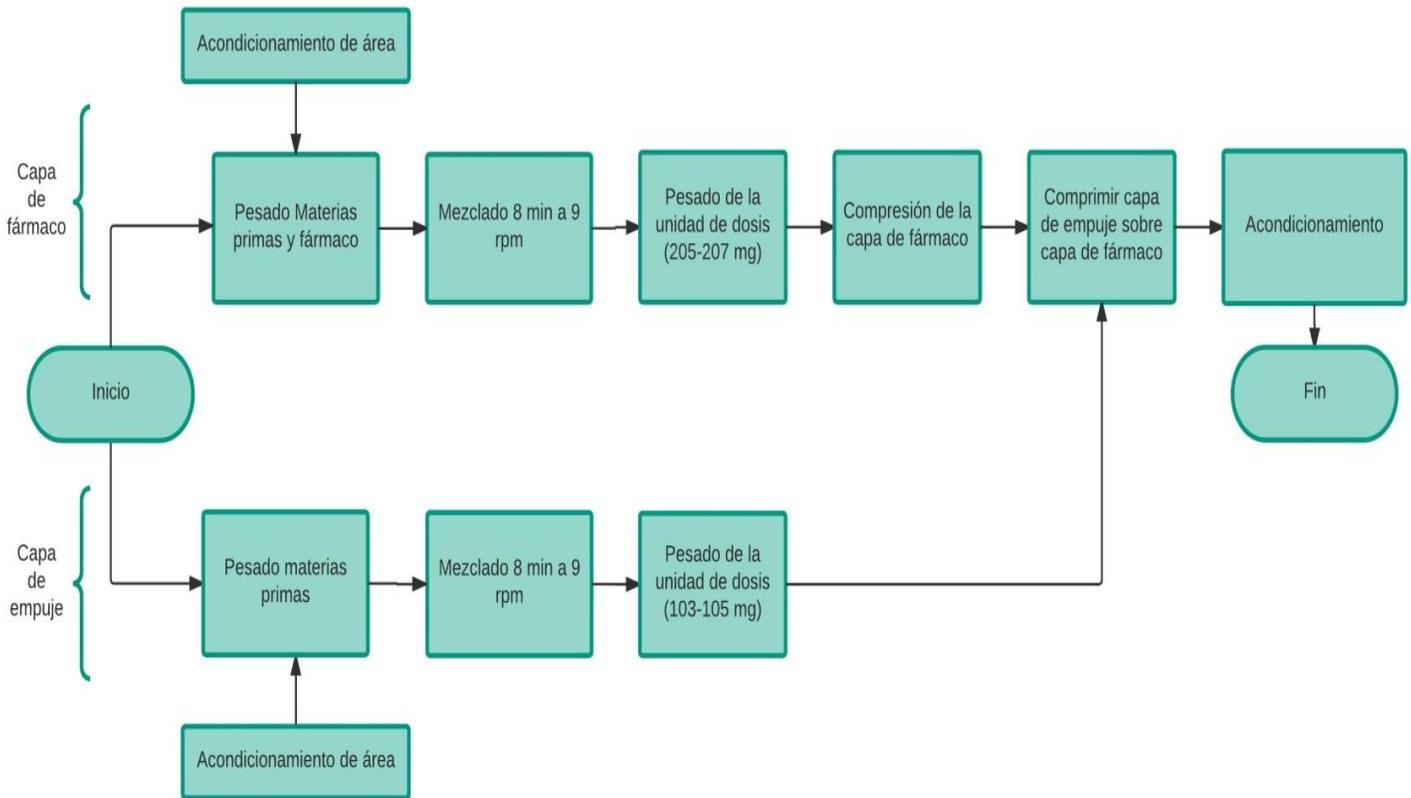


Figura 4: diagrama de flujo para el proceso de compresión

7.5.2 Proceso de recubrimiento

El proceso de recubrimiento se realizó en un bombo tradicional. Para ello se mezclaron tabletas placebo cilíndricas de 9 mm de diámetro con bordes biconvexos, con los comprimidos osmóticos bicompartimentales previamente fabricados, y se ajustó el peso de esta mezcla a 1 kg. Las condiciones del proceso se enlistan en la tabla 14.

Tabla 14: Parámetros para el proceso de recubrimiento pelicular

Condiciones de recubrimiento	Parámetro
Tamaño del bombo	13 L (Capacidad total)
Carga del bombo	1 kg
Cantidad de deflectores	8 pz
Velocidad de rotación	16 rpm
Velocidad de dosificación	12.5 g/min
Presión de aspersión	20 psi
Distancia de la pistola de aspersión	7 cm
Temperatura del proceso	25 - 27 °C
Tiempo de proceso	90 - 110 min

La solución de recubrimiento se realizó empleando una mezcla de acetona y agua en proporción del 95:5 respectivamente y para formar la capa semipermeable se empleó el producto Opadry® CA (cuya composición es de acetato de celulosa en un 90 % y polietilenglicol 3500 en un 10 %). La mezcla de recubrimiento se preparó al 8 % en peso de Opadry® CA

La mezcla de agua acetona se sometió a condiciones de elevada agitación hasta formar un vórtice en el centro del líquido. El producto Opadry® CA se adicionó en el centro del vórtice de forma lenta, para evitar la formación de grumos en la solución. Una vez mezclado por completo, se agitó por 45 minutos.

El proceso de recubrimiento se llevó a cabo empleando un bombo rotativo en combinación con una pistola de aspersión; la solución de recubrimiento se adiciona por atomización a la cama de tabletas en movimiento; debido a las bajas temperaturas del proceso no fue necesario realizar un precalentado del interior del bombo, sin embargo, debido a la alta concentración de acetona es necesario emplear una extracción de aire adecuada. Los parámetros del proceso se detallan en la tabla 14

7.5.3 Proceso de perforación

La perforación se realizó a través de la membrana semipermeable del comprimido osmótico bicompartimental justo en el centro de la capa de fármaco, empleando un taladro mecánico equipado con brocas de 0.5 mm.

7.6 Control de calidad de comprimidos osmóticos bicompartimentales.

El análisis de las pruebas de control de calidad de los comprimidos osmóticos bicompartimentales se realizó bajo las directrices establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en su 11ª edición, realizándose las pruebas especificadas a continuación³³:

7.6.1 Dimensiones

Aleatoriamente 10 comprimidos no recubiertos de cada formulación fueron seleccionados, se midieron las dimensiones de altura y diámetro empleando un vernier digital.

7.6.2 Variación de peso

Aleatoriamente 10 comprimidos no recubiertos de cada formulación fueron seleccionados antes de recubrir y se pesaron en una balanza de precisión.

7.6.3 Resistencia a la fractura

Aleatoriamente 10 comprimidos no recubiertos de cada formulación fueron seleccionados antes de recubrir y se midió la resistencia diametral de las tabletas de las diferentes formulaciones.

7.6.4 Friabilidad

La prueba de friabilidad se realizó empleando 6 g de cada formulación en un medidor de friabilidad. Los comprimidos, pesados previamente, se colocaron en friabilizador con una velocidad de giro de 25 rpm durante 4 minutos. A continuación, se retiró el polvo de los comprimidos, se pesaron de nuevo y se calculó la pérdida de peso porcentual.

7.6.5 Valoración

Aleatoriamente fueron seleccionados 5 comprimidos fabricados, por cada formulación y procedió acorde al método analítico descrito en la pagina 27

7.6.6 Perfiles de liberación

El método de liberación se realizó extendiendo las observaciones hasta las 24 horas. Se tomaron muestras de 3 mL, y se repuso el volumen del medio. Las

muestras se recolectaron a los 10, 20, y 30 minutos y a las, 1, 2, 4, 6, 8, 12, y 24 horas. El método analítico empleado se especifica en la página 31

Los resultados se analizan mediante el complemento Ddsolver para el programa Microsoft Excel® 2010 ³⁵

7.7 Efecto de membranas semipermeables con un aumento en peso de 30 mg

7.7.1 Factores necesarios para construir membranas semipermeables de 30 mg de aumento en peso

Para estudiar el efecto que tiene la disminución del grosor de la membrana semipermeable sobre comprimidos osmóticos bicompartimentales se procedió a realizar un análisis en base a las siguientes directrices:

1. Selección excipientes adecuados, los cuales generen una presión interior que pueda ser contenida por la membrana semipermeable.
2. Disminución en 50 % el grosor de la membrana semipermeable de las formulaciones originales.
3. Modulación la liberación de fármaco hasta alcanzar la máxima concentración en un mínimo de 12 horas.

7.7.2 Selección de excipientes adecuados que generen una presión interior en el comprimido que pueda ser contenida por la membrana semipermeable.

El estudio para determinar la capacidad de hinchamiento de distintos polímeros se realizó mediante la técnica de ganancia de peso; la cual se describe a continuación:

Capacidad de hinchamiento por ganancia de peso: se pesaron 100 mg de las sustancias de interés y se comprimieron en una matriz de 9 mm con punzones cóncavos a 500 psi por 5 segundos. A continuación, se colocó el comprimido en un plato de una caja Petri, se tomó el peso inicial y se adicionaron alrededor de 200 mL de agua destilada. Después de transcurrido el tiempo de estudio, se retiró el agua y se secó perfectamente el plato para así tomar el peso final. Cada tiempo se estudió por triplicado empleando un comprimido individual. Los polímeros

estudiados son: Methocel K100M, Methocel K100LV, Methocel K4M, Methocel K15M, Polyox coagulant y Polyox WSR N-80. Las observaciones se realizaron a las 2, 4, 6, 8, y 12 horas³⁸. Se calculó la ganancia de peso en base a la ecuación 13

$$GP = \frac{\text{Peso inicial}}{\text{Peso final}} \times 100 \quad \text{ec 13}$$

7.7.3 Obtención de membranas semipermeables de 30 mg en peso

La técnica de recubrimiento por inmersión (*Dip coating*) se empleó en esta etapa; consistió en sumergir el comprimido sujetado por unas tenazas de acero inoxidable cuyas puntas de contacto son de aproximadamente 1 mm de diámetro^{39, 40}.

La sumersión del comprimido se realizó en 100 mL de solución de Opadry® CA al 3.9 % ocupando como solvente acetona / agua en proporción 95:5, para después dejarse secar a temperatura ambiente. Este proceso se repitió 10 veces aproximadamente o hasta que el comprimido deseado adquiriera una ganancia en peso de 30 mg.

7.7.4 Modulación de la liberación de fármaco

En base a los resultados de hinchamiento se seleccionaron como polímeros de empuje el HPMC K100LV y HPMC K100M, en la capa de fármaco se utilizó el Polyox WSR N-80 y HPMC K4M y K15M con el objetivo de controlar la liberación del fármaco¹⁸, para ello se analizaron las formulaciones presentadas en la tabla 15 y se observó el tiempo que tarda en salir la capa de empuje por el orificio de liberación al estar sumergido bajo 250 mL de agua destilada.

Tabla 15 Formulaciones con HPMC como capa de empuje

CF \ CE		0%	HPMC K4M 7 %	HPMC K15M 3 %
HPMC K100 M NaCl	(70 mg) (30 mg)			
HPMC K100 M NaCl	(35 mg) (15 mg)			
HPMC K100 LV NaCl	(70 mg) (30 mg)			
HPMC K100 LV NaCl	(35 mg) (15 mg)			

*Las celdas blancas indican las combinaciones empleadas para determinar el tiempo que tarda en liberarse la capa de empuje. Todos los comprimidos se prepararon con una capa semipermeable cuyo peso promedio fue de 30 mg

8.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Análisis de materia prima

Los resultados obtenidos de las pruebas farmacopeicas correspondientes a la pureza e identidad de la materia prima etiquetada como nifedipino lote 181MP/12 se muestran en la tabla 16. Los resultados indican que la sustancia corresponde con las características de nifedipino y que se encuentra dentro de los parámetros idóneos de pureza.

Tabla 16: Resultados de las pruebas de nifedipino 181MO/12.

Prueba	Intervalo de calidad Especificación	Resultado
Descripción	Polvo cristalino amarillo	Polvo cristalino amarillo
Titulación con ácido perclórico	Se consume no más de 0.12 mL por gramo de sustancia	0.105 mL por gramo de sustancia
Temperatura de fusión	Entre 171 y 175 °C	De 172 -174 °C
Espectro de infrarrojo	Corresponde con estándar	Corresponde con estándar
Espectro UV-Visible	Corresponde con estándar	Corresponde con estándar
Valoración UV-Vis	De 98 a 102 %	100.25
Pérdida por secado 100 C	Informativo	0.13 %

De acuerdo con los resultados observados en la tabla 14, se concluye que la materia prima con número de lote 181MP/12, corresponde al fármaco nifedipino con una pureza aproximada de 100.25 % y con un contenido de humedad de 0.13 %, se encuentra dentro de los límites de calidad necesarios para realizar un trabajo experimental adecuado.

8.1.1 Titulación con ácido perclórico

La titulación se realizó por duplicado, especificando en la tabla 17 las características de la muestra y los resultados obtenidos. El gasto promedio obtenido en la valoración fue de 0.105 mL por gramo de nifedipino, y la especificación farmacopeica indica que el gasto debe de ser no mayor a 0.12 mL por gramo de nifedipino.

Tabla 17: Muestras y resultados obtenidos durante la titulación de ácido perclórico

Muestra	Cantidad de nifedipino colorado (g)	Valorante consumido (mL)	Dictamen
1	4.0056	0.418	Cumple
2	4.0062	0.420	
Promedio	4.0059	0.419	

8.1.2 Espectroscopia de infrarrojo

El espectro de infrarrojo obtenido se muestra en la figura 5

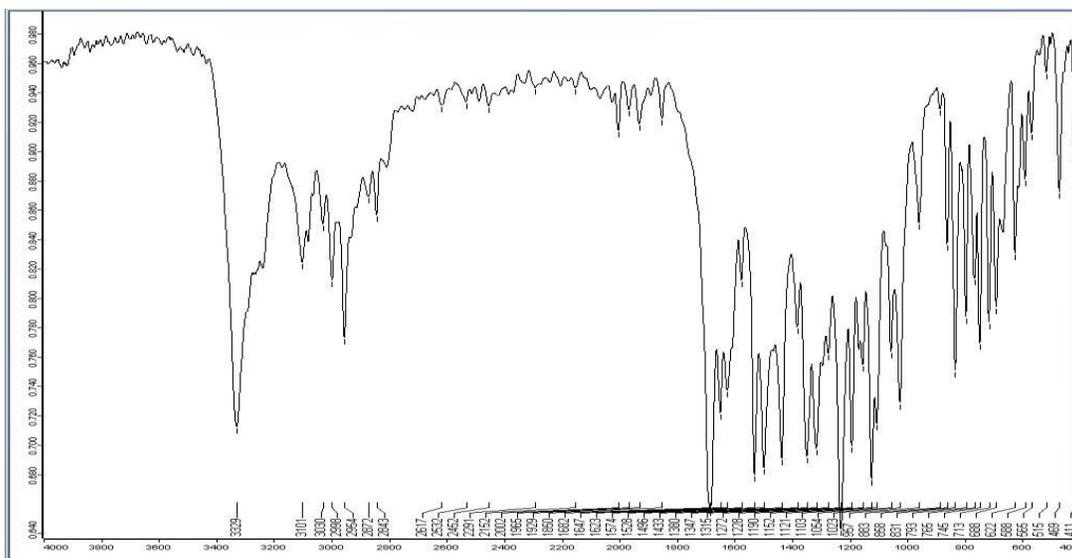
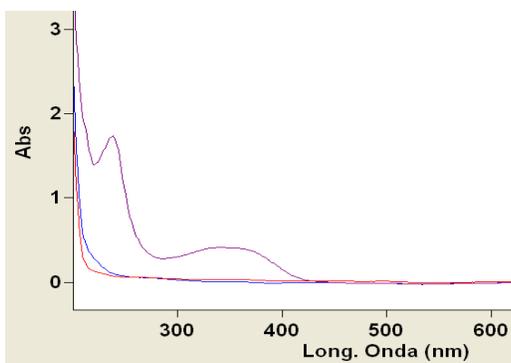


Figura 5: Espectro de infrarrojo de una muestra de nifedipino lote 181MP/12

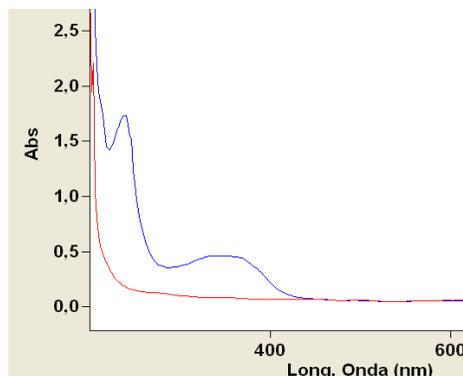
En el Espectro IR de nifedipino 181MP/12 se muestran las bandas características correspondientes al estiramiento NH a los 3331 cm^{-1} , la señal de CH aromático a los 3102 cm^{-1} , la señal de CH alifático a los 2931 cm^{-1} , la señal del grupo éster a los 1670 cm^{-1} , y las señales correspondientes al grupo NO_2 a los 1574 , 1530 , y 1433 cm^{-1} . Dichas señales también son perceptibles en el Sref de nifedipino 130481²⁸

8.1.3 Espectroscopia de UV-Visible

El espectro UV-visible de una muestra de nifedipino lote 181MP/12, se comparó contra el estándar de referencia de la misma sustancia (SRef FEUM lote: 130481). En la figura 6 se muestran los gráficos de los espectros obtenidos. Tanto para la sustancia de referencia como para la sustancia de prueba los máximos de absorción se encontraron a los 238 y 340 nm , siendo la primera señal la más intensa



A



B

Figura 6: (A) Espectro de absorción UV-Visible de nifedipino lote 181MP/12 y (B) Espectro de absorción de SRef de nifedipino Lote: 130481

8.1.4 Valoración UV-Visible

La valoración se realizó por triplicado, comparando la absorbancia a 340 nm de una muestra de materia prima de nifedipino lote 181MP/12 contra la absorbancia de una cantidad conocida de estándar de referencia (SRef FEUM lote 130481). En la tabla 18 se muestran los resultados obtenidos para la prueba.

Tabla 18: Resultados de la valoración

Muestra	Peso nifedipino lote 181MP/12 (mg)	Absorbancia media	Recobro (%)
1	15.23	0.4255	100.70
2	15.37	0.4290	100.60
3	15.36	0.4205	99.46
SRef nifedipino	15.40	0.4217	
		Media	100.25%
		Desviación estándar	0.69%
		Coefficiente de variación	0.69%

Como se especifica en la metodología, se realizaron dos métodos analíticos independientes, el primero determina la cantidad de nifedipino en comprimidos osmóticos bicompartimentales, mientras que el segundo determina concentraciones variables de nifedipino en un medio dado, en este caso se utilizó una solución buffer de fosfatos 0.5 M y un pH= 7.5 ± 0.1 . En el método de valoración se evaluó una concentración determinada de nifedipino extraído de 5 comprimidos osmóticos

bicompartmentales en 250 mL de metanol absoluto. Dado que se obtuvieron resultados dentro de los límites establecidos en la guía internacional ICH Q2 r1 para las pruebas de exactitud, precisión y linealidad, se consideró que el método es confiable para determinar la cantidad de nifedipino contenido en los comprimidos osmóticos bicompartmentales fabricados bajo las formulaciones especificadas.

Por otra parte, se realizó la validación del método de disolución, encontrando una linealidad en el intervalo del 20 al 120 % de la concentración de nifedipino. Para el método se utilizó la longitud de onda de máxima absorbancia del fármaco ($\lambda_{\text{max}}=238$ nm), sin embargo, el límite de cuantificación se obtuvo alrededor del 2% de la concentración de estudio. Por otra parte, acorde con los resultados presentados en la sección 8.3 se concluyó que el método es preciso y exacto, acorde a los requerimientos de la guía ICH Q2 r1.

8.2 Validación del método analítico para determinar nifedipino (30 mg) en comprimidos osmóticos bicompartmentales

Exactitud

La exactitud se probó ejecutando el método analítico con 80, 100, y 120 % de la concentración de estudio (30 μg / mL). Los resultados finales se analizan mediante la prueba estadística t-student, realizada en el programa IBM SPSS statistics V.22. No se observa diferencia estadísticamente significativa entre las medias prácticas obtenidas y las medias teóricas propuestas. En la Tabla 19 se presentan los resultados; mientras que en la tabla 20 se muestran los resultados del análisis estadístico.

Especificidad

La especificidad se evaluó mediante la lectura espectrofotométrica en la región del UV-Visible abarcando las longitudes de onda que van desde los 200 hasta los 800 nm, tanto de una muestra de la matriz sin analito, como de una matriz con analito a una concentración de 30 μg / mL; en la figura 7 se puede observar un gráfico que esquematiza las distintas absorbancias de dichas muestras; para la matriz con

analito se observan los máximos picos de absorbancia a 238, y 338 nm, dichas bandas corresponden a las bandas de absorción del nifedipino.

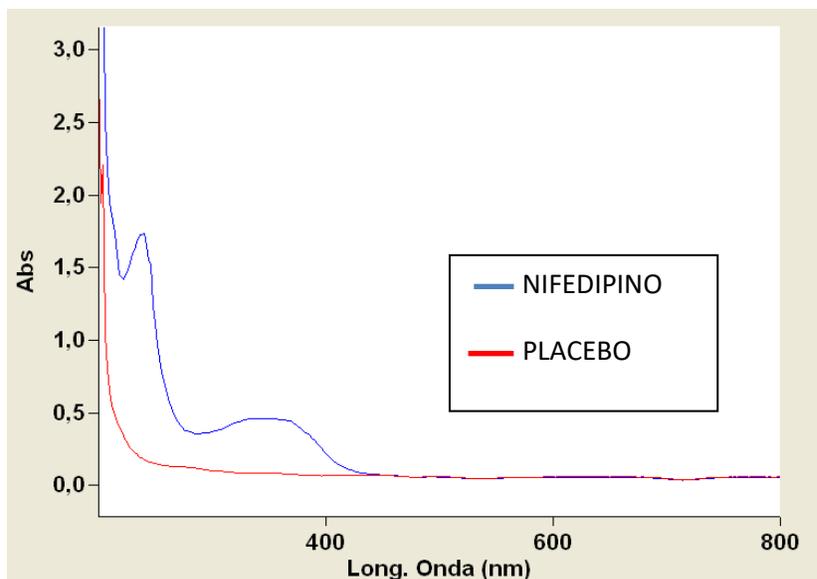


Figura 7: Prueba de especificidad.

Tabla 19: Resultados de la prueba de exactitud

Muestra	Peso del estándar (mg)	Concentración de estudio	Absorbancia media	Recobro (mg)	Recobro (%)
1	30.17	80	0.4158	24.96	82.74
		100	0.4670	31.09	103.06
		120	0.6159	37.53	124.39
2	30.17	80	0.4203	25.23	83.64
		100	0.4498	29.94	99.26
		120	0.6170	37.59	124.61
3	30.08	80	0.3972	23.85	79.29
		100	0.4496	29.93	99.52
		120	0.5954	36.27	120.60
estándar	30.14	80	0.4016		
		100	0.4527		
		120	0.5936		

Tabla 20: Resultados de la prueba estadística t-Student para la prueba de exactitud

Concentración de estudio	t	Grados de libertad	Significancia bilateral	Diferencia de medias	Intervalo de confianza (95%)	
					Inferior	Superior
Co_80	1.427	2	0.290	1.89	-3.81	7.60
Co_100	0.504	2	0.664	0.616	-4.64	5.88
Co_120	2.458	2	0.133	3.20	-2.40	8.81

Linealidad

La linealidad fue estudiada en un intervalo de concentraciones del 60 al 120 % de la concentración total de trabajo (0.030 mg/mL), por lo que se preparó una curva de calibración espectrofotométrica en base a lo indicado en la tabla 11

Los resultados obtenidos para linealidad se muestran en la tabla 21, mientras que en la figura 8 se presenta el gráfico de regresión con su respectivo coeficiente de correlación (r^2), y la ecuación del modelo. Se obtuvo una desviación vertical de 0.008. En base a estos resultados se determinó que el método analítico es lineal en la concentración de estudio

Tabla 21: Resultados de la prueba de linealidad

Muestra	%respuesta	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia media
1	60	21.70	0.3052
2	80	28.93	0.4016
3	100	36.17	0.4988
4	120	43.40	0.6170
5	140	50.64	0.7226

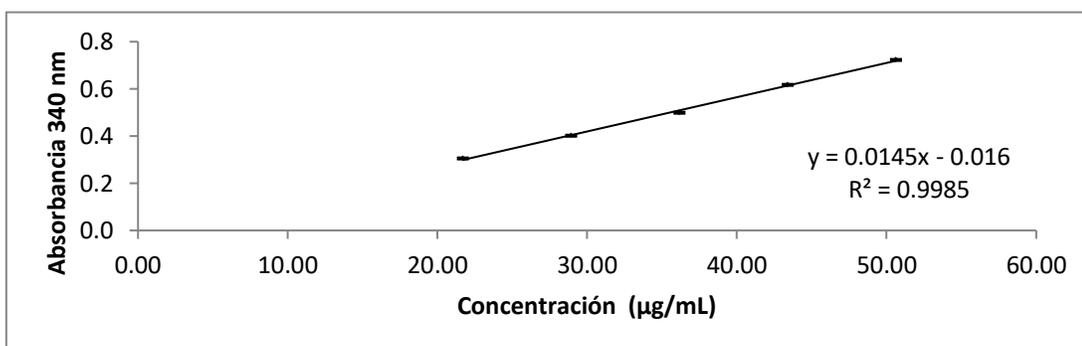


Figura 8: Representación gráfica de la linealidad

Los límites de detección, y cuantificación se determinaron mediante las ecuaciones 11 y 12 respectivamente, obteniéndose un valor de 1.82 µg/mL para el límite de detección y de 5.52 µg/mL para el límite de cuantificación

Precisión

Repetibilidad:

Durante la prueba de repetibilidad se prepararon 6 repeticiones individuales del método analítico con materia prima de nifedipino de pureza conocida a una concentración de estudio del 100 % (30 µg/mL). Dado que el coeficiente de variación es menor al 2%, se considera que el método es preciso. Los resultados se muestran en la tabla 22.

Tabla 22: Resultados de la prueba de precisión

Muestra	Peso (mg)	Absorbancia media	Recobro (mg)	Recobro (%)
Estándar	30.14	0.4527		
1	30.63	0.4669	31.08	101.48
2	30.08	0.4452	29.64	98.54
3	30.17	0.4634	30.85	102.26
4.	30.65	0.4754	31.65	103.27
5	30.08	0.4497	29.94	99.52
6	30.17	0.4499	29.95	99.27

Precisión intermedia

La precisión intermedia del método fue determinada mediante la evaluación del recobro de nifedipino de 3 placebos cargados con exactamente 30 mg de nifedipino, obtenido por dos analistas en dos días diferentes; al evaluar los datos mediante la prueba estadística análisis de varianza de 1 factor, se concluye que no existe diferencia significativa entre los resultados obtenidos por cada analista; los resultados se muestran en la tabla 23, mientras que los resultados de la prueba ANOVA de un factor se muestran en la tabla 24

Tabla 23: Resultados de la prueba de Precisión intermedia

Analista	Peso del estándar (mg)	Peso del placebo (mg)	Absorbancia media	Recobro (%)	Media Recobro (%)	CV (%)
1	30.63	299.5	0.4669	101.48	100.76	1.59
	30.08	299.8	0.4452	98.54		
	30.17	297.4	0.4634	102.26		
Estandar1	30.14	-	0.4527	-		
2	30.12	299.5	0.4381	102.22	102.14	1.43
	30.06	294.4	0.4443	103.89		
	30.05	296.3	0.4288	100.30		
Estandar2	30.08		0.4280	-		

Tabla 24: Análisis de Varianza del recobro entre analistas

Recobro Entre Analistas (ANOVA)					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	2.844	1	2.844	0.805	0.420
Dentro de grupos	14.132	4	3.533		
Total	16.976	5			

8.3 Validación de la prueba de disolución

Exactitud

No existe diferencia significativa entre las medias teóricas y prácticas al ser analizadas por la prueba t-student. Los resultados se muestran en las tablas 25 y 26:

Tabla 25: Resultados de la prueba de exactitud

Concentración de estudio (%)	Peso del placebo (mg)	Peso del estándar (mg)	Absorbancia media	Concentración (mg/mL)	Recobro (mg)	Recobro (%)
80	296.7	24.05	1.7225	0.0297	25.27	84.06
	302.8		1.6563	0.0286	24.32	80.89
	302.6		1.7138	0.0296	25.14	83.64
100	297.9	30.10	2.0801	0.0358	31.77	105.53
	303.2		2.0003	0.0344	30.57	101.55
	300.6		2.0228	0.0348	30.91	102.68
120	303.4	36.07	2.3383	0.0401	35.64	118.57
	301.5		2.4204	0.0415	36.87	122.67
	297.1		2.3969	0.0411	36.52	121.50

Tabla 26: Resultados de la prueba t-student aplicada al recobro obtenido en la prueba de disolución

Concentración de estudio %	Estadístico t	Grados de libertad	Significancia (bilateral)	Diferencia de medias 95% de intervalo de confianza de la diferencia		
				Media	Inferior	Superior
Conc80	2.884	2	0.102	2.8655	-1.4096	7.1406
Conc100	2.747	2	0.111	3.2543	-1.8428	8.3514
Conc120	0.746	2	0.533	0.90913	-4.3346	6.1529

Repetibilidad

Dado que el CV es menor al 2 %, se considera que el método es repetible. Los resultados se muestran en la tabla 27

Tabla 27: Resultados de la prueba de repetibilidad para la disolución de nifedipino.

Muestra	Peso Placebo (mg)	Peso estándar (mg)	Absorbancia media	Concentración final	Recobro (mg)	Recobro (%)
1	297.9	30.10	2.0801	0.0358	31.84	105.77
2	303.2	30.10	2.0003	0.0344	30.64	101.78
3	300.6	30.10	2.0228	0.0348	30.98	102.91
4	299.5	30.10	2.0705	0.0356	31.69	105.29
5	300.1	30.10	2.0496	0.0353	31.38	104.25
6	302.0	30.10	2.0431	0.0351	31.28	103.92
					Media	103.99
					Desv Est	1.48
					CV	1.43

Linealidad del método

Se obtiene un coeficiente de correlación r^2 igual a 0.9991, por lo que se considera el método lineal. En la figura 9, se presenta el gráfico obtenido para la linealidad junto con la ecuación de dicha gráfica. Por otra parte, en la tabla 28 se presentan los datos del gráfico, así como el límite de detección y cuantificación del método.

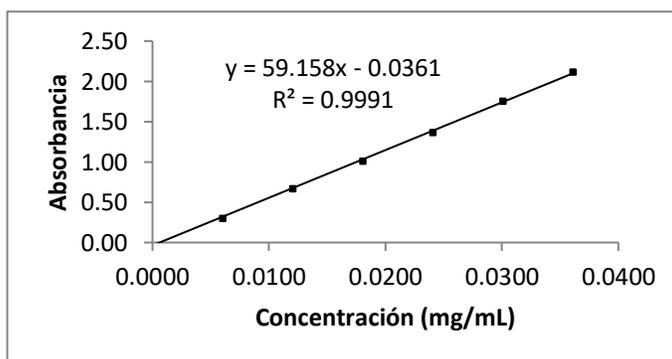


Figura 9: Curva de regresión ajustada. Se indica la ecuación y el valor de r^2

Tabla 28: Resultados de la prueba de linealidad para la disolución

%Cnc	Cnc (mg/mL)	abs media
0	0.0000	-0.0004
20	0.0060	0.3019
40	0.0120	0.6666
60	0.0180	1.0104
80	0.0240	1.3663
100	0.0301	1.7523
120	0.0361	2.1189
LD	0.61 µg / mL (2%)	
LC	1.85 µg / mL (6.7%)	

8.4 Fabricación de comprimidos osmóticos bicompartimentales.

Los pesos reales con los cuales se realizaron las compresiones de los 100 núcleos de las 5 formulaciones se especifican en la tabla 29, así mismo se muestran los rendimientos obtenidos para la producción de los núcleos.

Tabla 29: Pesos reales de materia prima y rendimientos de la fabricación

Materia prima (g)	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4	Formulación 5
Capa de fármaco					
Nifedipino (g)	3.3044	3.3012	3.3037	3.3034	3.3011
Cloruro de sodio	0.4008	0.4021	0.4077	0.4026	0.4045
Óxido de polietileno(POLYOX™ WSR N-80)	15.2014	14.2031	15.2060	14.0067	13.2015
Hidroxiopropilmetilcelulosa (Methocel HPMC K4M CR)	1.4016	1.4025	1.4010	1.4007	1.4018
Crospovidona	0	1.0002	0	1.0033	2.0007
Capa de empuje					
Óxido de polietileno (POLYOX™ WSR Coagulant)	7.0053	6.9018	6.4009	6.4034	5.9012
Cloruro de sodio	3.0035	3.0006	3.0089	3.0012	3.0004
Crospovidona	0	0	0.5005	0.5009	1.0012
Colorante	0	0.1080	0.1011	0.1061	0.1062
Rendimiento %	93	95	97	96	97

*Los rendimientos se calculan en base a la cantidad real de núcleos obtenidos

Los comprimidos fabricados mostraron buenos rendimientos, en todos los casos superiores al 90 % además, de una buena resistencia mecánica ya que, la friabilidad en todas las formulaciones resultó ser nula (0%), demostrando ser óptimas para el proceso de recubrimiento en bombo convencional. En cuanto a sus dimensiones mostraron un diámetro de 9.0848 ± 0.02794 mm y una altura 4.5932 ± 0.06320 mm. Por otra parte, su dureza fue de 20.03 ± 1.30364 kg y un peso promedio de 303.1120 ± 2.58272 mg.

8.4.1 Proceso de recubrimiento de película

Durante el proceso de recubrimiento, el principal inconveniente fue que el polímero de la suspensión realizada con Opadry® CA bloqueaba el mecanismo de la pistola de recubrimiento, debido en mayor medida a la continua evaporación del disolvente,

por lo que se procedió en etapas para completar el recubrimiento de los núcleos. Entre cada etapa se realizó una limpieza profunda del mecanismo de la pistola de aspersión. Mediante este procedimiento se obtuvieron rendimientos aceptables, de 94.0 % en la primera etapa, y de 88.04 % en la segunda etapa. En la tabla 30 se especifican los resultados obtenidos para cada etapa

Tabla 30: Cantidad de materiales para el proceso de recubrimiento en bombo convencional

Etapa 1		Etapa 2	
Solución de recubrimiento			
Opadry CA (g)	100	Opadry CA (g)	92
Acetona (g)	1092.3	Acetona (g)	1005.1
Agua (g)	57.7	Agua (g)	52.9
Resultados del proceso			
Peso inicial (g)	1000	Peso inicial (g)	1094
Peso final (g)	1094	Peso final (g)	1175
Tiempo (min)	102	Tiempo (min)	90
Rendimiento %	94.0	Rendimiento %	88.04

8.5 Control de calidad de comprimidos osmóticos bicompartimentales

8.5.1 Pruebas Físicas.

Los resultados derivados de las pruebas de resistencia a la fractura, dimensiones, y variación de peso se muestran en la tabla 30. Se observa que los resultados son homogéneos entorno a su media y desviación estándar.

8.5.2 Friabilidad

Los núcleos preparados tienen una alta resistencia al estrés mecánico, ya que el resultado de friabilidad para las formulaciones preparadas resultó ser del 0 % en cada caso.

Tabla 31: resultados estadísticos para las pruebas físicas

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	
					inferior	superior			
Peso (mg)	F1	10	303.95	1.75	0.55	302.70	305.20	301.20	306.20
	F2	10	304.27	2.12	0.67	302.75	305.79	301.60	307.40
	F3	10	301.45	2.00	0.63	300.02	302.88	299.00	304.90
	F4	10	304.23	3.22	1.02	301.93	306.53	300.10	307.80
	F5	10	301.66	2.30	0.73	300.01	303.31	298.50	305.80
	Total	50	303.11	2.58	0.37	302.38	303.85	298.50	307.80
Diámetro (mm)	F1	10	9.08	0.02	0.01	9.06	9.10	9.04	9.12
	F2	10	9.07	0.02	0.01	9.06	9.09	9.04	9.09
	F3	10	9.08	0.03	0.01	9.06	9.10	9.04	9.14
	F4	10	9.09	0.03	0.01	9.06	9.11	9.06	9.16
	F5	10	9.11	0.02	0.01	9.09	9.13	9.09	9.16
	Total	50	9.08	0.03	0.00	9.08	9.09	9.04	9.16
Altura (mm)	F1	10	4.62	0.08	0.02	4.56	4.67	4.50	4.74
	F2	10	4.59	0.04	0.01	4.56	4.63	4.52	4.66
	F3	10	4.55	0.05	0.02	4.51	4.58	4.48	4.63
	F4	10	4.60	0.05	0.02	4.56	4.64	4.54	4.70
	F5	10	4.61	0.07	0.02	4.56	4.66	4.48	4.68
	Total	50	4.59	0.06	0.01	4.58	4.61	4.48	4.74
Dureza (kg)	F1	10	20.66	0.72	0.23	20.14	21.17	19.84	21.84
	F2	10	20.19	1.70	0.54	18.98	21.41	16.05	22.23
	F3	10	19.71	1.36	0.43	18.74	20.67	17.88	21.58
	F4	10	19.89	1.21	0.38	19.02	20.76	18.01	21.80
	F5	10	19.70	1.34	0.42	18.74	20.66	17.58	21.93
	Total	50	20.03	1.30	0.18	19.66	20.40	16.05	22.23

8.5.3 Valoración

Los resultados de la valoración obtenidos muestran un contenido variable entre las 5 formulaciones, ubicándose en el intervalo de 86.44 a 101.53 %, dicha variación puede ser mejorada al estudiar los mecanismos de mezclado de los materiales involucrados, sin embargo, las concentraciones obtenidas se encuentran dentro de los límites farmacopeicos adecuados, así mismo el trabajo en estos intervalos de contenido no representa una problemática para el objetivo de este trabajo. Los resultados individuales de cada formulación se muestran en la tabla 32.

Tabla 32: Resultados individuales de la valoración de cada formulación

Formulación	Cnc estándar*	Absorbancia media	Cnc 1	Cnc 2	Recobro (%)
F1 CF/CE 0%	0.03008	0.3821	0.0264	5.2788	87.98
Estándar 1		0.4355			
F2 CF 5%	0.03004	0.4370	0.0283	5.6649	94.42
Estándar 2		0.4635			
F3 CE 5%	0.03	0.4077	0.0259	5.1867	86.44
Estándar 3		0.4716			
F4 CF/CE 5%	0.03004	0.4032	0.0261	5.2272	87.12
Estándar 4		0.4635			
F5 CF/CE 10%	0.030052	0.4107	0.0305	6.0920	101.53
Estándar 5		0.4052			

*En la tabla 32, Cnc es la concentración obtenida en mg/mL, y la absorbancia obtenida a 340 nm

8.5.4 Perfiles de disolución

Los perfiles de disolución obtenidos se resumen en la tabla 33, mientras que en la figura 10 se muestra el gráfico de las medias \pm 1 desviación estándar obtenidas para cada formulación, así mismo se muestran los datos obtenidos para el producto comercial Adalat Oros® 30 mg, y el límite de cuantificación del método.

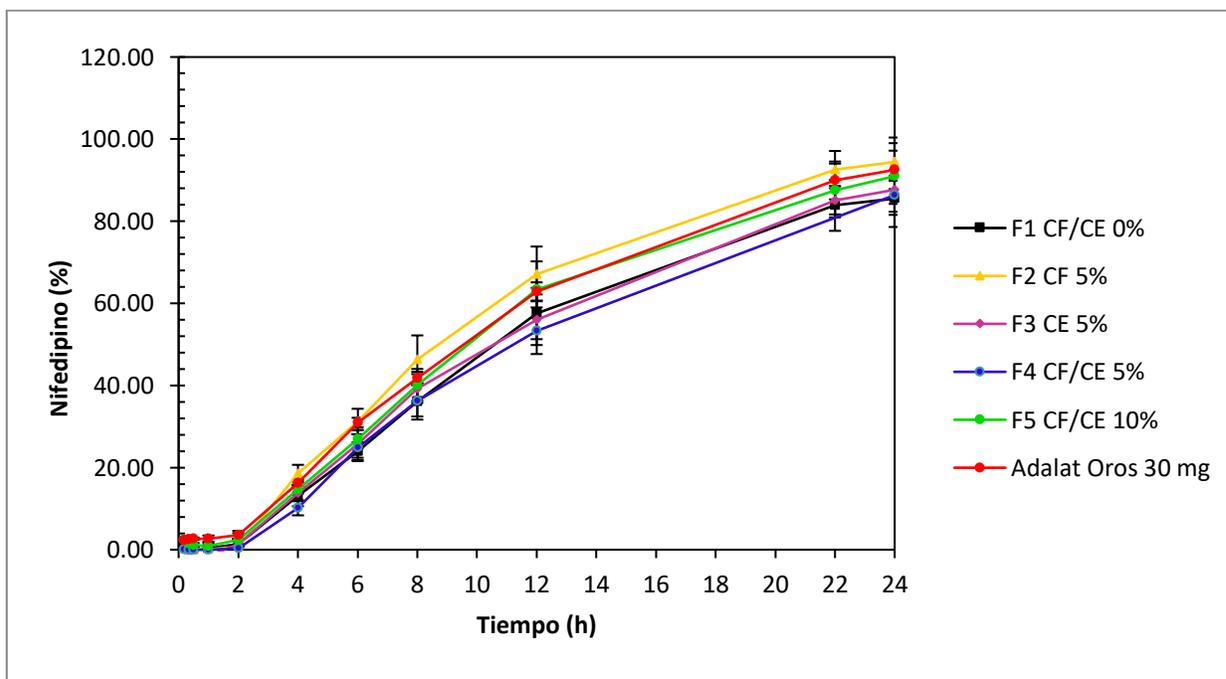


Figura 10: gráfica de los perfiles de disolución de las diferentes formulaciones

Tabla 33: Fracciones de dosis de nifedipino liberado

Tiempo (h)	Fracción de dosis disuelta (%)											
	F1 CF/CE 0%		F2 CF 5%		F3 CE 5%		F4 CF/CE 5%		F5 CF/CE 10%		Adalat Oros® 30 mg	
	Media	σ	Media	σ	Media	σ	Media	σ	Media	σ	Media	σ
0.166	0.93	0.81	0.35	0.14	0.00	0.46	0.09	0.88	2.36	0.59	2.29	0.58
0.3333	0.06	0.70	0.00	0.22	0.00	0.48	0.00	0.10	1.56	0.96	2.52	0.54
0.5	0.05	0.27	0.19	0.49	0.00	0.44	0.00	0.17	1.07	0.55	2.68	0.28
1	0.30	0.81	0.03	0.24	0.00	0.18	0.00	0.42	0.88	0.75	2.69	0.77
2	1.41	0.76	0.69	1.92	1.37	1.34	0.28	0.82	2.46	1.58	3.58	1.00
4	13.14	2.55	18.57	2.10	13.76	1.95	10.21	1.84	14.73	1.06	16.28	0.73
6	24.03	2.18	31.20	3.12	25.79	3.39	24.85	3.27	26.94	2.18	30.98	1.15
8	36.12	4.42	46.38	5.82	39.27	3.49	36.24	3.79	40.16	3.87	41.83	1.49
12	57.52	6.25	67.17	6.67	56.01	6.16	53.33	5.68	63.35	6.87	62.90	2.22
22	83.86	6.20	92.58	4.54	85.13	3.46	86.37	4.06	87.49	6.55	89.94	4.61
24	85.52	6.92	94.44	4.58	87.66	3.43	86.37	4.06	90.97	9.42	92.52	4.67

Así mismo, se realizaron las comparaciones de los perfiles obtenidos mediante el factor de similitud f2, calculado a través del complemento ddsolver para Microsoft Excel 2010®. Se obtiene f2 en comparación de las formulaciones respecto de la formulación 1 (la cual no contiene el superdisgregante) y respecto del producto Adalat Oros® 30 mg (Tablas 34 y 35).

Tabla 34: Factor de similitud respecto de la formulación 1

F1 CF/CE 0%	
Formulación	F2
F2 CF 5%	60.52
F3 CE 5%	87.69
F4 CF/CE 5%	85.21
F5 CF/CE 10%	67.02

Tabla 35: Factor de similitud respecto de Adalat Oros® 30 mg

Adalat Oros® 30 mg	
Formulación	F2
F1 CF/CE 0%	66.54
F2 CF 5%	76.67
F3 CE 5%	69.92
F4 CF/CE 5%	63.87
F5 CF/CE 10%	70.75

Finalmente se ajustaron los datos obtenidos en el intervalo de 2 a 12 horas a una cinética de liberación de orden cero (dicho intervalo exhibe en el gráfico de liberación de nifedipino una tendencia lineal para cada formulación estudiada) ,. Los resultados del modelo se especifican en la tabla 36.

Como se observó en la figura 10, la adición de crospovidona en diferentes concentraciones tanto en la capa de fármaco como en la capa de empuje, produjo liberaciones de nifedipino similares a los distintos tiempos observados. Los resultados presentados en la tabla 35 indican el factor de similitud (f2) respecto del producto comercial Adalat Oros® 30 mg; para las 5 formulaciones estudiadas, y en todos los casos no se observó diferencia entre los distintos perfiles de liberación y el producto de referencia, sin embargo, la formulación 2 es la que presenta un mayor factor de similitud.

Así mismo, en la tabla 34 se muestran los factores de similitud (f2) calculados respecto de la formulación 1, la cual no incluyó crospovidona, obteniéndose que, la formulación 2 es la que presenta menor similitud.

Tabla 36: Resultados del ajuste de los perfiles de disolución a una cinética de orden cero

Formulación	Parámetro	media	Desviación estándar
F1 CF/CE 0%	k0	5.617	0.589
	Tlag	1.668	0.447
F2 CF 5%	k0	6.556	0.640
	Tlag	1.377	0.271
F3 CE 5%	k0	5.524	0.496
	Tlag	1.473	0.213
F4 CF/CE 5%	k0	5.405	0.521
	Tlag	1.766	0.265
F5CF/CE10%	k0	6.116	0.662
	Tlag	1.563	0.183
Adalat Oros 30 mg	k0	5.945	0.174
	Tlag	1.167	0.103

Tlag representa el tiempo de retardo en horas y k0 la velocidad de liberación en % / h

Los perfiles de liberación se ajustan a un modelo de orden cero en el intervalo de las 2 a las 12 horas, dichos resultados se muestran en la tabla 36, así mismo muestran un buen ajuste ya que los distintos valores obtenidos para el coeficiente de determinación (R^2) en cada caso se encuentran en un intervalo de 0.9475 a 0.9992. Por lo que las medias de los tiempos de latencia calculados para cada caso van de 1.17 horas, (Adalat Oros® 30 mg), hasta 1.67 horas (formulación 1). Dichos parámetros concuerdan con lo reportado en la literatura científica^{18, 24}, por otra parte se observa concordancia respecto del perfil de liberación del medicamento Adalat Oros® 30 mg⁴⁵ siendo característico del producto tener una fase de retardo entre 1 y 2 horas.

8.5.4.1 Análisis Estadístico de los perfiles de disolución

Los datos de las constantes de liberación de nifedipino se analizaron mediante un análisis de varianza de un factor, siendo la formulación el factor mediante el cual se agrupan los datos obtenidos; en seguida se realizó la prueba de Tukey para determinar entre cuales grupos se obtiene una media estadísticamente diferente³⁶. Dichos resultados se resumen en la tabla 37 y 38 respectivamente. Todos los datos se analizaron mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics v.22

Tabla 37: Análisis de varianza de un factor de las constantes de liberación de nifedipino

	Suma de cuadrados	df	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	5.570	4	1.392	4.067	0.011
intergrupos	8.559	25	0.342		
Total	14.128	29			

La tabla 37 indica que existe diferencia estadísticamente significativa para la velocidad de liberación de fármaco, en el conjunto de las formulaciones probadas, por lo que es importante contrastar las formulaciones que son diferentes estadísticamente, respecto de la formulación 1 la cual no contenía nuestro factor de estudio (concentración de crospovidona); para ello se propone la prueba estadística de Dunnett, la cual presenta una buena sensibilidad para demostrar si existe significancia estadística entre las diferencias de las medias de grupos individuales respecto de un grupo control.

Tabla 38: Resultados de la prueba de Dunnett aplicada a las medias de las constantes de liberación de nifedipino

Variable dependiente: K0 (%/h)

Dunnett t (2 vías)^a

(I) Formulación	(J) Formulación	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Significancia	95% intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
F2 CF 5%	F1 CF/CE 0%	0.9388*	0.3368	0.0168	0.1729	1.8168
F3 CE 5%	F1 CF/CE 0%	-0.0942	0.3368	0.8783	-0.8601	0.7838
F4 CF/CE 5%	F1 CF/CE 0%	-0.2125	0.3368	0.9419	-0.9784	0.6654
F5 CF/CE 10%	F1 CF/CE 0%	0.6342	0.3368	0.1047	-0.1318	1.5121

*. La diferencia de las medias es significativa a nivel de $p=0.05$

a. la prueba t de Dunnett toma un grupo como control y compara los otros contra dicho control

La tabla 38 muestra que existe diferencia estadísticamente significativa para la tasa de liberación de fármaco entre la formulación que incluye crospovidona en la capa de fármaco (formulación 2) respecto de la formulación control la cual no incluye dicho superdisgregante, así mismo se obtiene que incluir crospovidona en la capa de empuje o en ambas capas del comprimido bicompartimental no incrementa ni retarda la tasa de liberación de fármaco respecto de la formulación 1 (control)

La figura 11 contrasta las medias de las constantes de liberación (K_0 %/h) las cuales indican la tasa a la que el fármaco es expulsado del interior del comprimido. Se observó que éstas son mayores para las formulaciones 2 y 5, y los resultados obtenidos en la tabla 37 indican que existe diferencia estadísticamente significativa, por otra parte, tras realizar la prueba de Dunnett, (tabla 38) se observó diferencia estadísticamente significativa entre las constantes de liberación obtenidas para la formulación con crospovidona en la capa de fármaco respecto de la formulación sin crospovidona, observándose una mayor tasa de liberación de nifedipino en la formulación 2; lo cual puede deberse a que el superdisgregante genera una rápida distribución del medio de disolución entrante a través de la estructura del óxido de polietileno de 200 kD, la cual presenta unas características de baja viscosidad y alta solubilidad, en contraste al incorporar el superdisgregante en la capa de empuje (formulación 3) no se observa dicho efecto probablemente a que el óxido de polietileno de 6000 kD sufre una hidratación constante e independiente, debido a que su elevada viscosidad dificulta la acción del superdisgregante crospovidona; respecto del fenómeno observado en la formulación 4 (crospovidona en capa de fármaco, y capa de empuje), puede deberse al empleo de una menor proporción de óxido de polietileno de 6000 kD en la capa de empuje; sin embargo para comprobar dichas afirmaciones es importante ampliar el diseño experimental respecto, y realizar perfiles de captación de agua de las mezclas de óxido de polietileno de 6000 kDa y crospovidona

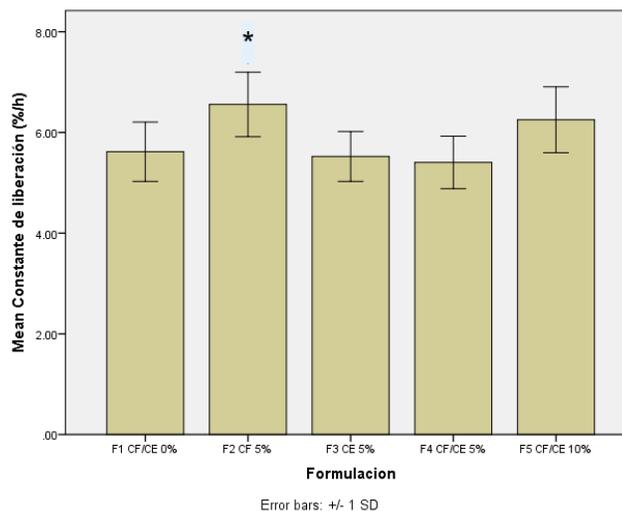


Figura 11: Medias de las constantes de liberación de nifedipino en cada formulación

Tabla 39 Análisis de varianza de las medias de los tiempos de latencia de las distintas formulaciones fabricadas

	Suma de cuadrados	df	Media cuadrada	F	Sig.
Entre grupos	0.570	4	0.143	1.689	0.184
intergrupos	2.110	25	0.084		
Total	2.681	29			

Los resultados de la tabla 39 no muestran diferencia estadísticamente significativa entre los tiempos de latencia de las formulaciones propuestas. Dado que el método analítico posee su límite de cuantificación próximo a las etapas iniciales de la liberación de nifedipino (primeras 2 horas) es difícil establecer con precisión el momento exacto en el que este inicia, y dado que los datos calculados bajo el modelo de orden cero no muestran diferencia significativa se establece que la adición del superdisgregante crospovidona no contribuye a acelerar el inicio de la liberación de nifedipino.

La estructura molecular de la crospovidona corresponde con una red polimérica porosa con un alto grado de inter cruzamiento la cual la hace un polímero con alta capacidad hinchable, y con una baja resistencia a la penetración de agua^{41,42, 43}. Debido a estas características es empleado como superdisgregante en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata. Sin embargo, en un comprimido osmótico bicompartimental se espera que aumente la capacidad de humectación del núcleo y que permita una rápida penetración de líquido hacia el interior. Acorde con la literatura uno de los factores que mayormente influye sobre la liberación del fármaco en comprimidos osmóticos bicompartimentales, es el peso molecular del polímero empleado en la capa de fármaco para modular la viscosidad de la suspensión expulsada hacia el exterior; así mismo la adición de HPMC de distintos pesos moleculares suele reducir la velocidad de liberación en una proporción similar a la observada cuando se varia el óxido de polietileno de 200 kDa por uno de peso molecular alrededor de 300 kDa en la capa de fármaco¹⁸. El HPMC presenta una estructura polimérica sin entrecruzamiento y libre de poros, resultando en una capacidad hinchable menor, y una resistencia mayor a la penetración de agua, por lo que se espera que su contraparte, una estructura molecular con un alto grado de

entrecruzamiento, altamente porosa (como lo es la crospovidona) acelere la velocidad de liberación^{41, 42}, sin embargo bajo las concentraciones de estudio propuestas no se evidencia dicho efecto sobre las velocidades de liberación de nifedipino.

8.6 Efecto de la disminución del grosor de la membrana semipermeable

8.6.1 Selección excipientes adecuados, los cuales generen una presión interior que pueda ser contenida por la membrana semipermeable.

Por otra parte, el tiempo de latencia de los comprimidos osmóticos bicompartimentales puede ser atribuido a dos factores principales; el primero es el tiempo que tarda en penetrar el medio de disolución por la membrana semipermeable (grosor y composición de la membrana) y el segundo se encuentra en la homogénea humectación de los componentes del núcleo (peso molecular, viscosidad, y solubilidad del fármaco)^{17, 18}. La membrana resulta ser el regulador de la entrada de agua hacia el interior, por lo que su espesor y su composición determinan la velocidad de flujo del medio de disolución hacia el comprimido interno¹⁷. Al reducir el grosor de la membrana semipermeable, se aumenta la velocidad de liberación de fármaco. Si el espesor de la membrana se reduce a la mitad en las formulaciones originales, esta es incapaz de resistir la presión generada por la capa de empuje constituida en su mayoría por Polyox Coagulant. Por lo que se debe buscar una alternativa que produzca una presión tolerable por la membrana semipermeable. Para ello se estudió la capacidad hinchable a través de la técnica de captación de agua de distintos grados de HPMC, y óxidos de polietileno de alto y bajo peso molecular, dichos resultados se observan en la gráfica 12. Los resultados de la prueba de hinchamiento mediante la técnica de ganancia de peso se muestran en la figura 12. Se observó que el Polyox Coagulant presenta la mayor capacidad de hinchamiento, mientras que la capacidad de hinchamiento de los HPMC K4M, K15M, y K100 M son similares en el intervalo de las 2 a las 8 horas³⁸.

Por otra parte el HPMC K100LV, presentó la menor capacidad hinchable de los HPMC estudiados. El Polyox WSR N- 80 comienza a disolverse alrededor de las 3 horas, encontrándose en disolución totalmente después de 4 horas.

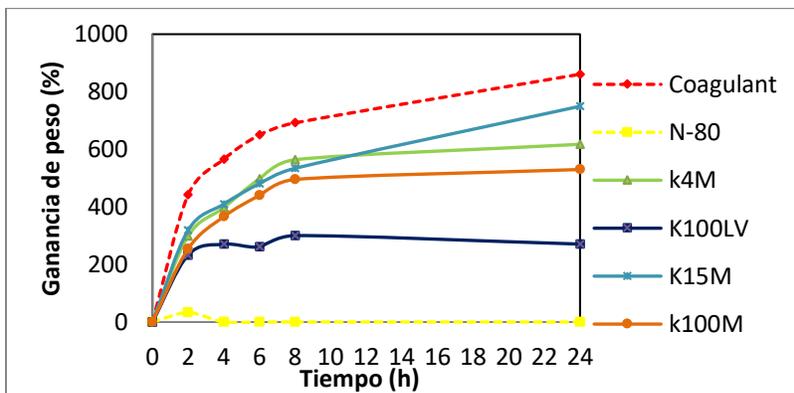


Figura 12: Perfil de hinchamiento de diferentes HPMC y Polyox, los resultados se obtuvieron mediante la técnica de ganancia en peso

Se seleccionaron los HPMC K 100 M y K 100 LV como componentes principales de la capa de empuje ya que son los que menor presión interna generan manteniendo así la integridad de la membrana semipermeable.

8.6.2 Obtención de membranas semipermeables de 30 mg en peso

En la segunda etapa de formulación, el recubrimiento se realizó mediante la técnica de recubrimiento por inmersión ya que nos permitió ahorrar material y recursos a nivel laboratorio. La figura 13 muestra el aumento en peso (mg) de los comprimidos al ser sumergidos en distintas sucesiones en una solución de Opadry® CA al 4 %. Se observó que el aumento promedio por sumersión es alrededor de 3 mg (aumento unitario medio).

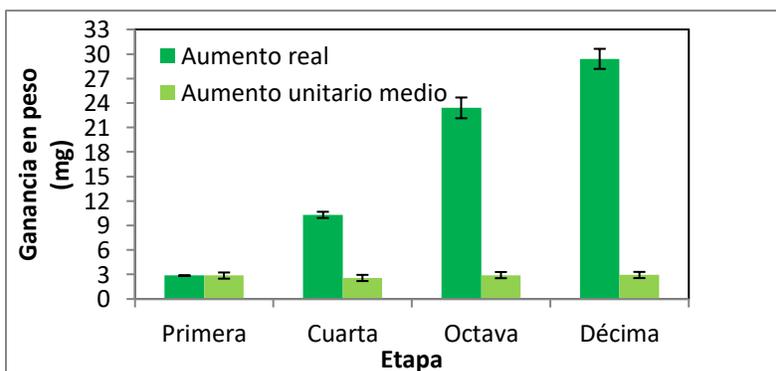


Figura 13: Ganancia en peso durante distintas sumersiones en el proceso de recubrimiento pellicular

En la tabla 40 se especifica la composición de la dispersión de recubrimiento empleada.

Tabla 40: Dispersión para el proceso de recubrimiento por sumersión

Componente	Proporción
Opadry® CA	4.1 g
Acetona	100 mL
Agua	5.2 mL

8.6.3 Modulación de la liberación de fármaco hasta alcanzar la máxima concentración en un mínimo de 12 horas.

En la decisión de las formulaciones finales se probaron distintas combinaciones de HPMC K100M, y K100LV en la capa de empuje, así mismo se probaron distintos HPMC en la capa de fármaco en combinación con Polyox WSR N-80, con el objetivo de modular la liberación de fármaco a un máximo de 12 horas. Los resultados se observan en la tabla 41, siendo la mejor combinación HPMC K 100 M en la capa de empuje, y HPMC K 15 M en la capa de fármaco; el retardo en la liberación puede atribuirse al aumento de la viscosidad en dicha capa. Un factor importante que permite modular la liberación de fármaco es el peso molecular del polímero empleado en la capa de fármaco, obteniéndose resultados equiparables al incrementar el peso molecular del óxido de polietileno en dicha capa y al adicionar concentraciones entre 3 y 7 % de HPMC ¹⁸. La formulación final de los comprimidos elaborados se resume en la tabla 42.

Tabla 41: Tiempos de liberación de la capa de empuje bajo distintos HPMC en la capa de fármaco

CF \ CE		0%	HPMC K 4 M 7 %	HPMC K 15 M 3 %
HPMC K 100 M NaCl	(70 mg) (30 mg)	6 h		
HPMC K 100 M NaCl	(35 mg) (15 mg)		10 h	10.7 h
HPMC K 100 LV NaCl	(70 mg) (30 mg)	6 h		
HPMC K 100 LV NaCl	(35 mg) (15 mg)		8 h **	

**Se observa que la liberación se detiene en este tiempo, sin embargo, en el interior del comprimido osmótico bicompartimental quedaba una fracción de la capa de fármaco

8.6.4 Formulaciones finales 6 y 7

La formulación final se especifica en la tabla 42. Se produjeron 25 comprimidos de cada una de las mismas, mediante la compresión a 500 psi por 5 segundos en una matriz de 9 mm de diámetro, como se especifica en la figura 4.

Tabla 42: Composición de comprimidos osmóticos con membranas semipermeables de 30 mg

Componente	F6 (%)	F7 (%)
Capa de fármaco (200 mg)		
Nifedipino	15	15
POLYOX™ WSR N 80	80	75
Methocel K 15 M	5	5
Crospovidona NF	0	5
Capa de empuje (50 mg)		
Methocel K 100 M	70	70
Cloruro de sodio	30	30

8.6.4.1 Control de calidad de las formulaciones 6 y 7

Pruebas físicas de formulaciones 6 y 7

Los resultados derivados de las pruebas de resistencia a la fractura, dimensiones, y variación de peso se muestran en la tabla 43. Se observa que los resultados son homogéneos entorno a su media y desviación estándar.

Tabla 43: Resultados estadísticos para las pruebas físicas y mecánicas (F6 y F7)

		N	Media	Desviación estándar
Dureza (kgf)	F6 0%	10	14.0340	.68610
	F7 5% CE	10	13.9190	.69998
	Total	20	13.9765	.67716
Peso (mg)	F6 0%	10	251.1200	2.06225
	F7 5% CE	10	251.6400	2.31718
	Total	20	251.3800	2.15152
Diámetro (mm)	F6 0%	10	9.1250	.00972
	F7 5% CE	10	9.1240	.01075
	Total	20	9.1245	.00999
Altura (mm)	F6 0%	10	4.0330	.03335
	F7 5% CE	10	4.0280	.02348
	Total	20	4.0305	.02819

Valoración formulaciones 6 y 7.

Se obtuvo una media de 91.50 ± 5.78 % para el contenido de las 5 formulaciones.

Los resultados individuales de cada formulación se muestran en la tabla 44.

Tabla 44: Resultados individuales de la valoración de cada formulación

Formulación	Cnc est	Media	Cnc 1	Cnc2	Recobro
F1 CF/CE 0%		0.4085	0.0277	5.5478	92.46
Estandar1	0.0301	0.4439			
F2 CF 5%		0.4041	0.0272	5.4324	90.54
Estándar 2	0.0301	0.4484			

8.6.4.2 Perfiles de disolución de las formulaciones 6 y 7

Los perfiles de disolución obtenidos se resumen en la tabla 45, mientras que en la figura 14 se grafican las medias ± 1 desviación estándar obtenidos para las formulaciones 6 y 7, así mismo en la figura 14, se muestran los datos obtenidos para el producto comercial Adalat Oros® 30 mg.

Tabla 45: Fracciones de dosis de nifedipino liberado formulaciones 6 y 7

Tiempo (h)	F6 0 %CPVD		F7 5 % CPVD	
	Media	σ	Media	σ
0.166	1.90	0.54	-0.95	0.35
0.3333	2.85	0.39	-0.43	0.44
0.5	3.75	0.85	-0.17	0.56
1	10.42	2.28	5.52	1.98
2	27.23	2.86	25.45	4.23
4	59.04	3.65	56.59	4.86
5	69.51	3.09	65.57	5.83
6	73.07	5.32	67.97	5.88
8	76.47	3.46	70.81	6.18
10	77.71	3.32	72.73	6.33
12	79.39	3.03	74.67	5.74

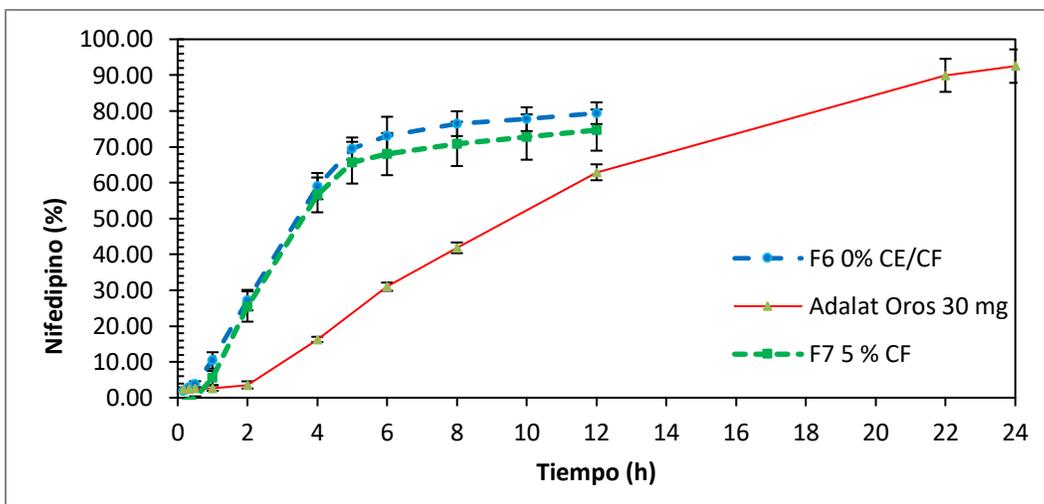


Figura 14: Perfiles de disolución de las formulaciones 6 y 7

Los perfiles de disolución obtenidos de las formulaciones 6 y 7 se ilustran en la figura 14, donde se observa que conservaban la linealidad en el lapso de 0 a 5 horas, para después cambiar drásticamente la pendiente de la liberación, siendo más lenta en el intervalo de las 6 a las 12 horas. Por otra parte, no se observó la expulsión total de la capa de fármaco en el punto de las 12 horas, ya que dicha capa se encontraba inaccesible al orificio de liberación por impedimento de la capa de empuje. Para garantizar la expulsión total de la capa de fármaco es necesario tener un balance adecuado entre las capacidades de hinchamiento y la viscosidad de los polímeros constituyentes tanto de la capa de fármaco, como de la capa de empuje; así pues como representa la figura 12 al emplear un HPMC de mayor peso molecular en la capa de fármaco respecto al empleado en la capa de empuje, se generara un efecto que desencadene una disminución en la liberación de fármaco, sin embargo la presión ejercida por ambas capas desencadena que la capa de empuje desplace a la capa de fármaco del medio circundante al orificio de liberación impidiendo la expulsión completa de dicha capa^{1, 18}.

Dado que las velocidades de liberación son mucho mayores en las formulaciones 6 y 7, el factor de similitud respecto del medicamento Adalat Oros® 30 mg, se encuentran por debajo del límite de aceptación. Por otra parte los parámetros calculados a través del modelo de orden cero, mostraron tiempos de latencia menores cuya media es de 0.25 h. Mientras que las constantes de liberación

presentan una media de 14.67 %/h, un aumento de alrededor de 263 % respecto de la formulación 1. Por lo tanto al disminuir en 50 % la membrana semipermeable se obtiene un aumento 2 veces mayor respecto de la liberación de fármaco ^{18, 24}.

En la Tabla 46 se muestra el factor de similitud calculado para la formulación conteniendo 5 % de crospovidona respecto de la formulación sin crospovidona y respecto de Adalat® Oros 30 mg. No se observa similitud respecto del fármaco de referencia ya que el disminuir la membrana semipermeable en un 50 % incremento drásticamente la velocidad a la que se libera el nifedipino ^{18, 24, 45}

Tabla 46: Factor de similitud de la formulación F7

Factor de Similitud (F2)	Formulación F6 (0%)	Adalat Oros® 30 mg
Formulación F7 (5% CF)	69.09	32.56

El modelo de cinética de liberación de orden cero con tiempo de retardo fue empleado para determinar la constante de liberación y el tiempo de retardo asociado a las formulaciones 6 y 7, los resultados se muestran en la tabla 47

Tabla 47: Tiempos de latencia y constantes de liberación de las formulaciones 6 y 7

Muestra	F6 0%		F7 5% CF	
	K0	Tlag	K0	Tlag
1	13.671	0.042	15.559	0.327
2	15.046	0.196	15.866	0.367
3	15.534	0.224	12.580	0.431
4	15.028	0.123	15.545	0.379
5	13.658	0.200	14.415	0.393
6	15.339	0.171	13.977	0.291

*Tlag representa el tiempo de retardo en horas, y K0 la constante de liberación en %/h

8.6.4.3 Análisis estadístico de los perfiles de liberación de las formulaciones 6 y 7

Los parámetros de la constante de liberación y tiempo de retardo obtenidos mediante el modelo de orden cero se analizaron mediante la prueba estadística análisis de varianza de un factor para determinar si las medias obtenidas de dichos parámetros son estadísticamente significativas. La tabla 48 presenta los resultados de dicha prueba para las constantes de liberación y tiempos de retardo de las formulaciones 1, 6 y 7; se obtuvo significancia estadística. Derivado del análisis de

varianza se realizó la prueba de Tukey para determinar los grupos en los que se encuentra la diferencia estadística. Dichos resultados se presentan en la tabla 49.

Tabla 48: ANOVA para las constantes de liberación y los tiempos de retardo de las formulaciones 1, 6 y 7.

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
k0	Entre grupos	328.875	2	164.438	188.190	0.000
	Dentro de grupos	13.107	15	0.874		
	Total	341.982	17			
Tlag	Entre grupos	8.038	2	4.019	58.321	0.000
	Dentro de grupos	1.034	15	0.069		
	Total	9.071	17			

Tabla 49: Resultados de la prueba de Tukey para las variables constante de liberación y tiempo de retardo entre las formulaciones 1, 6 y 7

Variable dependiente	(I) Formulación	(J) Formulación	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
k0	F1 0% M 60 mg	F6 0% M 30 mg	-9.09517*	0.53969	0.000	-10.4970	-7.6933
		F7 5% M 30 mg	-9.03950*	0.53969	0.000	-10.4413	-7.6377
	F6 0% M 30 mg	F1 0% M 60 mg	9.09517*	0.53969	0.000	7.6933	10.4970
		F7 5% M 30 mg	.05567	0.53969	0.994	-1.3462	1.4575
	F7 5% M 30 mg	F1 0% M 60 mg	9.03950*	0.53969	0.000	7.6377	10.4413
		F6 0% M 30 mg	-.05567	0.53969	0.994	-1.4575	1.3462
Tlag	F1 0% M 60 mg	F6 0% M 30 mg	1.50900*	0.15156	0.000	1.1153	1.9027
		F7 5% M 30 mg	1.30367*	0.15156	0.000	0.9100	1.6973
	F6 0% M 30 mg	F1 0% M 60 mg	-1.50900*	0.15156	0.000	-1.9027	-1.1153
		F7 5% M 30 mg	-.20533	0.15156	0.388	-0.5990	0.1883
	F7 5% M 30 mg	F1 0% M 60 mg	-1.30367*	0.15156	0.000	-1.6973	-.9100
		F6 0% M 30 mg	0.20533	0.15156	0.388	-0.1883	0.5990

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel $p \leq 0.05$.

Se observó que existe diferencia estadísticamente significativa entre las formulaciones 6 y 7 respecto de la formulación 1, siendo los tiempos de latencia

comparativamente menores en las primeras, así mismo dichas formulaciones demostraron tener una mayor velocidad de liberación de fármaco.

El diseño de comprimidos osmóticos bicompartimentales está ampliamente relacionado con el balance de 4 factores específicos, los cuales son el tipo de polímero de la capa de fármaco, el espesor de la membrana semipermeable, el agente osmótico empleado, y el área superficial del comprimido^{18, 24}; sin embargo, el tamaño del orificio de liberación, ha demostrado ser una variable a considerar durante el diseño de este tipo de tecnologías. Así mismo la naturaleza polimérica y capacidad de hinchamiento de la capa de empuje también juega un papel importante que impactó tanto en los tiempos de latencia como en la velocidad de liberación, por lo que se debe tener una capacidad de hinchamiento adecuada, de tal manera que esta sea menor en la capa de fármaco respecto de la capa de empuje para alcanzar los requerimientos terapéuticos necesarios para los comprimidos osmóticos bicompartimentales.

9.0 CONCLUSIONES

1. La incorporación de crospovidona en un intervalo del 5 al 10 % de contenido no disminuyó el tiempo de latencia en la liberación de nifedipino de comprimidos osmóticos bicompartimentales
2. La inclusión de un 5 % de crospovidona en la capa de fármaco, en la capa de empuje, o en ambas capas, no disminuyó el tiempo de latencia en la disolución de comprimidos osmóticos bicompartimentales
3. La inclusión de un 5 % de crospovidona en la capa de fármaco aumenta la tasa de liberación de nifedipino en comprimidos osmóticos bicompartimentales.
4. Las formulaciones 1 a 5 fueron similares respecto al medicamento Adalat Oros® 30 mg siendo la formulación 2 la que mayor similitud presentó.
5. Las membranas semipermeables de Opadry CA de 30 mg en peso, producen una fase de retardo de alrededor de 0.25 h (aproximadamente 15 minutos).

6. Las membranas semipermeables de Opadry CA de 30 mg de aumento en peso, produjeron una liberación rápida de fármaco, la cual fue de alrededor de 14.67 %/h

7. El espesor de la membrana, la capacidad de hinchamiento de la capa de fármaco, y la capa de empuje, fueron factores cuyo balance determinó la tasa de liberación y el tiempo de retardo en los comprimidos osmóticos bicompartimentales.

10.0 BIBLIOGRAFÍA

1. G. Leon Rosario, L. M. Melgoza Contreras (2012). Comprimidos osmóticos bicompartimentales. *Industria Farmacéutica* 168 (1). España
2. J. M. Suñé Negre, J. R. Ticó, E. García Montoya (1996) Diseño y elaboración de nuevas formas farmacéuticas. En *Viñas M: La recerca a la Facultat de Farmàcia de Barcelona*. PPU, SA. Barcelona, 487-497.
3. N. Ahuja, V. Kumar, P. Rathee (2012) Osmotic-Controlled Release Oral Delivery System: An Advanced Oral Delivery Form. *The Pharma Journal* 1(7) p 116-124.
4. Herrera Ruiz (2005). ¿Qué sabe usted... del sistema de clasificación biofarmacéutico?. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 36 (4), pp. 56-58
5. J. E. Hernandez-Torres, L. M. Melgoza-Contreras (2014). Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, Vol. 43(2), 234-247,
6. Shrivastava, Priyanka, Sethi, Vandana (2013), "A Review Article On: Superdisintegrants", *International Journal of Drug Research and Technology*, Vol. 3 (4), 76-87.
7. DrugBank 4.0: shedding new light on drug metabolism. Law V, Knox C, Djoumbou Y, Jewison T, Guo AC, Liu Y, Maciejewski A, Arndt D, Wilson M, Neveu V, Tang A, Gabriel G, Ly C, Adamjee S, Dame ZT, Han B, Zhou Y, Wishart DS. *Nucleic Acids Res.* 2014 Jan 1;42(1):D1091-7. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01115> Visitada el 02 jul 2015 a las 13:22 hrs
8. Gordon, V. Hans Lennernás, J. Shah, R. Crison (1995). A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, Vol. 12,(3).
9. Siepmann, F., Siepmann, J., Walther, M., MacRae, R. J., & Bodmeier, R. (2008). Polymer blends for controlled release coatings. *Journal of Controlled Release*, 125(1), 1-15.
10. Qiu, Y. (2009). Rational Design of Oral Modified-release Drug Delivery Systems. en: Y. Qiu, Y. Chen and G. Zhang, ed., *Developing solid oral dosage forms*, 1st ed. UK: Elsevier, pp.469-499.
11. Kataria, M., and Anil Bhandari. "Formulation And Evaluation Of Solid Dispersion For Dissolution Enhancement Of Nifedipine." *World journal of pharmaceutical science* 2.3 (2014): 224-226.
12. Lippman, M. (1995) On set of analgesic agent revisited. *Clin. Pharmacol. Ther.*57: 366.
13. . Ghosh, T., & Ghosh, A. (2011). Drug delivery through osmotic systems—an overview. *Journal of applied pharmaceutical science*, 1(02), 38-49.
14. . Chang, R., Zugazagoitia Herranz, R., Reza, J. and Jasso Hernán D'Bourneville, E. (2007). *Química*. México: McGraw-Hill/Interamericana.
15. . Harnish, P., Upendra, P., Hire, K., Bhavin, B., Dhiren, D., & Glianshyam, P. (2012). A review on osmotic drug delivery system. *international research journal of pharmacy*, 3(4), 88-94.
16. Patra, C. N., Swain, S., Sruti, J., Patro, A. P., Panigrahi, K. C., Beg, S., & Rao, M. E. (2013). Osmotic drug delivery systems: basics and design approaches. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 7(2), 150-161.

17. Thombre AG, Zenter GM, Himmelstein KJ. Mechanism of water transport in controlled porosity osmotic devices, *J Memb Sci.* 1989; 40: 279-310.
18. Malaterre, V., Ogorka, J., Loggia, N. and Gurny, R. (2009). Approach to design push–pull osmotic pumps. *International Journal of Pharmaceutics*, 376(1-2), pp.56-62.
19. Agrawal, A. and Pandey, P. (2015). Scale Up of Pan Coating Process Using Quality by Design Principles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(11), pp.3589-3611.
20. Gennaro, A., Remington, J. and Belluci, S. (2003). *Remington farmacia*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
21. Vila Jato, J. and Lastres García, J. (1997). *Tecnología farmacéutica*. Madrid: Síntesis.
22. Shrivastava, P. (2012). A review article on: superdisintegrants. *Journal of Global Pharma Technology*, 4(10), 15-20.
23. Vimal V.V, Aarathi T.S, Anuja, Soumya Baby John. (2013). Superdisintegrants in fast disintegrating drug delivery systems: a brief review. *International Journal of Pharmacy*, 3(2): 380-385
24. Malaterre, V., Ogorka, J., Loggia, N., & Gurny, R. (2009). Evaluation of the tablet core factors influencing the release kinetics and the loadability of push–pull osmotic systems. *Drug development and industrial pharmacy*, 35(4), 433-439.
25. Lorenzo-Velázquez, B. and Lorenzo Fernández, P. (2008). *Farmacología básica y clínica*. Madrid: Médica Panamericana.
26. Ahmad, M., Ahmad, T., Sultan, R. and Murtaza, G. (2009). Pharmacokinetic Study of Nifedipine in Healthy Adult Male Human Volunteers. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(5).
27. Brown, M., Palmer, C., Castaigne, A., de Leeuw, P., Mancina, G., Rosenthal, T. and Ruilope, L. (2000). Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *The Lancet*, 356(9227), pp.366-372.
28. Florey, K. (1989). *Analytical profiles of drug substances*. Vol 18. San Diego: Academic Press.
29. Harris, D. & Berenguer Navarro, V. (2007). *Análisis químico cuantitativo*. Barcelona: Reverté.
30. ICH (2005) validation of analytical procedures: text and methodology q2(r1)
31. Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*, 67(3), 217-23.
32. Ramteke, K., Dighe, P., Kharat, A., & Patil, S. (2014). Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. *Scholars Academic Journal Of Pharmacy (SAJP)*, 3(5), 388-396.
33. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 8a Edición, 2004 vol I – II
34. USP 31. *Farmacopea de los Estados Unidos de América*. NF 26. Formulario naciona
35. Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Zou, A., Li, W., Yao, C., & Xie, S. (2010). DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. *The AAPS journal*, 12(3), 263-271.
36. Montgomery, D. (2005). *Design and analysis of experiments*. New York: John Wiley & Sons.
37. Ramakrishna, N. and Mishra, B. (2002). Plasticizer Effect and Comparative Evaluation of Cellulose Acetate and Ethylcellulose–Hpmc Combination Coatings as Semipermeable

- Membranes for Oral Osmotic Pumps of Naproxen Sodium. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28(4), pp.403-412.
38. Garcia Todd, P., Sheick, M. and L'Hote-Gaston, J. (2008). Comparison of Swelling, Erosion, and Gel Strength of Polyethylene Oxide and Hypromellose. Annual Meeting and Exposition of the American Association of Pharmaceutical Scientists.
 39. Lachman, L. and Liebermann, H. (2013). *The Theory and practice of industrial pharmacy*. New Delhi: CBS Publishers & Distributors Pvt. Ltd.
 40. Shokri, J., Ahmadi, P., Rashidi, P., Shahsavari, M., Rajabi-Siahboomi, A. and Nokhodchi, A. (2008). Swellable elementary osmotic pump (SEOP): An effective device for delivery of poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68(2), pp.289-297.
 41. Bühler, V. (2005). *Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
 42. Omidian, H. and Park, K. (2008). Swelling agents and devices in oral drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 18(2), pp.83-93.
 43. Mohamed, M. B., Talari, M. K., Tripathy, M., & MAJEED, A. (2012). Pharmaceutical applications of crospovidone: a review. *Int. J. Drug Form. Res*, 3, 13-28.
 44. Rowe, R., Sheskey, P. and Owen, S. (2005). *Pharmaceutical excipients*. London: Pharmaceutical Press.
 45. Garbacz, G., Golke, B., Wedemeyer, R. S., Axell, M., Söderlind, E., Abrahamsson, B., & Weitschies, W. (2009). Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38(2), 147-155.