

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

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

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACEÚTICAS

**LINEA DE INVESTIGACIÓN:
DISEÑO Y PRODUCCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS**

**“EVALUACIÓN DEL RECUBRIMIENTO PELICULAR DE TRES PRODUCTOS
OPADRY® CA EN LA LIBERACIÓN DE COMPRIMIDOS OSMÓTICOS
BICOMPARTIMENTALES”**

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

PRESENTA

JOSÉ EDUARDO HERNÁNDEZ TORRES

COMITÉ TUTORAL

Tutor: Dra. Luz María Melgoza Contreras

Asesor: Dra. María Josefa Bernad Bernad

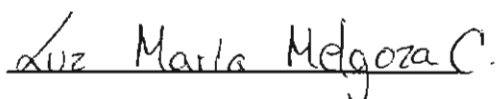
Asesor: Dr. Efrén Hernández Baltazar

AGOSTO, 2013

**EVALUACIÓN DEL RECUBRIMIENTO PELICULAR DE TRES PRODUCTOS
OPADRY® CA EN LA LIBERACIÓN DE COMPRIMIDOS OSMÓTICOS
BICOMPARTIMENTALES**

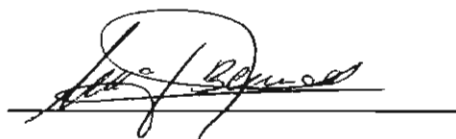
COMITÉ TUTORAL

TUTOR



DRA. LUZ MARÍA MELGOZA CONTRERAS

ASESORES

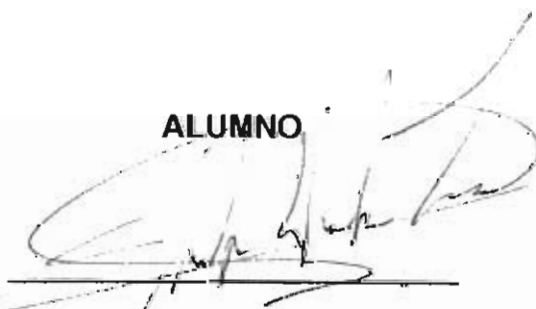


DRA. MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD



DR. EFRÉN HERNÁNDEZ BALTAZAR

ALUMNO



QFB. JOSÉ EDUARDO HERNÁNDEZ TORRES

MATRICULA 2112800514

**EVALUACIÓN DEL RECUBRIMIENTO PELICULAR DE TRES PRODUCTOS
OPADRY® CA EN LA LIBERACIÓN DE COMPRIMIDOS OSMÓTICOS
BICOMPARTIMENTALES**

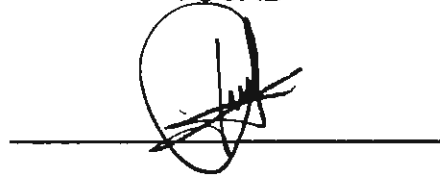
JURADO

PRESIDENTE

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'A' followed by a horizontal line and a diagonal stroke.

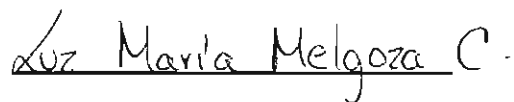
DRA. ADRIANA GANEM RONDERO

VOCAL

A handwritten signature in black ink, featuring a large, circular 'J' followed by a horizontal line and a diagonal stroke.

DR. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ

SECRETARIO

A handwritten signature in black ink, reading 'Luz María Melgoza C.' with a horizontal line underneath.

DRA. LUZ MARÍA MELGOZA CONTRERAS

Resumen

Las bombas osmóticas bicompartimentales son un diseño para fármacos con solubilidades intermedias y bajas. Se encuentran constituidos por dos capas una que contiene el fármaco y otra que empuja al fármaco, rodeado por una membrana semipermeable constituida por un polímero hidrofílico y plastificante. La liberación del principio activo se logra por el empuje de éste a través de un orificio en la membrana. El fármaco modelo del presente trabajo es el nifedipino (NP). La adición de superdisgregantes promueve la ruptura de los comprimidos en un ambiente acuoso para poder incrementar la liberación del fármaco. El Objetivo del presente proyecto fue evaluar el efecto del recubrimiento pelicular del excipiente Opadry® CA clear con concentraciones de polietilenglicol al 10, 20 y 30% con base en la liberación *in vitro* de nifedipino comparado con el producto comercial Adalat OROS®. Así como observar el comportamiento de los superdisgregantes en la formulación. Para ello se realizaron pruebas de identificación del NP. Se determinaron propiedades de flujo de las mezclas a comprimir. Los comprimidos se elaboraron con un diámetro de 9mm y se comprimieron sus capas en una prensa hidráulica (Carver, mod.3912). El control de calidad consistió en pruebas de dimensiones, variación de peso, friabilidad y resistencia a la fractura. El recubrimiento pelicular se realizó con el excipiente Opadry® CA, el proceso fue hecho en un bombo convencional de 12" a una temperatura de 28°C. La perforación de los comprimidos se realizó con un taladro mecánico (Pros Kit IPK-500) con broca de 1.0 y 0.5 mm. Para la prueba de disolución *In vitro*, se utilizó como medio de disolución buffer de fosfatos 0.05 M, pH 7.5 utilizando un disolutor Hanson Research 72L a 100 rpm por 12 horas. El NP liberado se determinó en un espectrofotómetro de UV Cary 50 a una longitud de onda 238nm. La identificación del NP resultó satisfactoria. Se comprobó que no existe diferencia significativa en los perfiles de liberación con perforaciones de 1 mm y 0.5 mm. El perfil de liberación con el recubrimiento pelicular Opadry® CA-10 y 20 fue similar al producto de referencia, por otro lado, la adición de superdisgregantes a la formulación es responsable del aumento de la liberación de nifedipino en menor tiempo.

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Autónoma Metropolitana por haberme permitido continuar mis estudios de posgrado.

A la Maestría en Ciencias Farmacéuticas y profesores por los conocimientos adquiridos en mi estancia en dicho programa.

Al CONACyT, por haberme brindado una beca, la cual me permitió seguir los objetivos propuestos (ref: 403687).

A la compañía Colorcon Inc. por donarme los productos necesarios para la realización de este proyecto.

Al laboratorio de Microscopía de la Facultad de Química de la UNAM, en especial al Ing. Iván Puente.

Al laboratorio de Farmacotecnia por haberme brindado todo lo necesario para la ejecución de este proyecto.

A mi tutora, la Dra. Luz María Melgoza por su apoyo incondicional, su confianza y sus conocimientos.

Agradezco a mis asesores la Dra. María Josefa Bernad Bernad y al Dr. Efrén Hernández Baltazar, por su tiempo, sus conocimientos y su disposición.

Índice general

Páginas

Índice de Tablas

Índice de Figuras

I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	2
III.	Marco teórico	
3.1.	Ósmosis	4
3.2.	Desarrollo histórico de los sistemas osmóticos	4
3.3.	Comprimidos osmóticos	6
3.4.	Bomba osmótica elemental (BOE)	7
3.5.	Factores que afectan la velocidad de liberación	8
3.5.1.	Solubilidad	
3.5.2.	Presión osmótica	
3.5.3.	Tamaño de orificio	
3.5.4.	Membrana pelicular	
3.6.	Bombas osmóticas multicompartimentales (BOM)	11
3.6.1.	Bomba osmótica bicompartimental (BOB) o " <i>push-pull</i> "	
3.6.1.1.	Modelo matemático para liberación osmótica bicompartimental	
3.6.1.2.	Tiempo de latencia (t_{lag})	
3.6.1.3.	Proceso general de elaboración	
3.7.	Ventajas y limitaciones de los sistemas osmóticos	16
3.8.	Patentes y estatus en el mercado	17
4.	Recubrimiento pelicular	
4.1.	Mecanismos de formación pelicular	18
4.2.	Formadores de película	19
4.3.	Plastificantes	20
4.4.	Recubrimiento pelicular a través de bombo convencional	20
4.5.	Parámetros del proceso	22
4.5.1.	Velocidad de flujo de aire	

4.5.2.	Presión de atomizado	
4.5.3.	Velocidad de flujo de la solución de recubrimiento	
4.5.4.	Temperatura del bombo	
4.5.5.	Velocidad de rotación del bombo	
5.	Nifedipino	
5.1.	Nomenclatura y estructura química	23
5.2.	Propiedades físicas y químicas	24
5.3.	Farmacología	29
5.3.1.	Mecanismo de acción	
5.3.2.	Farmacocinética	
5.4.	Formas de dosificación disponibles en el mercado mexicano	31
6.	Superdisgregantes	
6.1.	Definición	31
6.2.	Mecanismo de acción por hinchamiento	32
6.3.	Superdisgregantes sintéticos	33
6.3.1.	Polivinilpirrolidona (crospovidona)	
6.3.2.	Croscarmelosa sódica	
6.3.3.	Glicolato sódico de almidón	
6.4.	Ventajas y desventajas de los superdesintegrantes sintéticos	36
7.	Estudios de preformulación	
7.1.	Densidad aparente	37
7.2.	Densidad compactada	37
7.3.	Determinación del Índice de Compresibilidad de Carr (porcentaje de compresibilidad) y de Hausner	38
7.4.	Ángulo de reposo	39
8.	Control de calidad sobre comprimidos	
8.1.	Tamaño (Diámetro y altura)	39
8.2.	Variación de peso	40
8.3.	Resistencia a la fractura	41
8.4.	Friabilidad	41
8.5.	Disolución	42

8.5.1. Cinética de disolución	
8.5.1.1. Modelos para el ajuste de cinéticas de liberación	
8.5.1.2. Modelo de cinética orden cero	
8.5.1.3. Modelo de cinética orden uno	
8.5.1.4. Modelo de Higuchi o de la raíz cuadrada	
IX. Planteamiento del problema	47
X. Hipótesis	48
XI. Objetivos	49
11.1. Objetivo general	
11.2. Objetivos específicos	
XII. Materiales y métodos	
12.1. Pruebas de identificación del principio activo	50
12.1.1. Titulación	
12.1.2. Punto de fusión	
12.1.3. Infrarrojo	
12.1.4. Ultravioleta	
12.2. Estudios de preformulación	52
12.2.1. Ángulo de reposo	
12.2.2. Determinación de índice de Carr y de Hausner	
12.3. Elaboración de comprimidos osmóticos bicompartimentales	53
12.4. Control de calidad de los comprimidos	56
12.4.1. Medición de altura y diámetro	
12.4.2. Variación de peso	
12.4.3. Resistencia a la fractura y friabilidad	
12.5. Recubrimiento pelicular	57
12.6. Perforación	59
12.7. Captación de agua	59
12.8. Uniformidad de contenido	60
12.9. Calificación de disolutor	61
12.10. Validación de método analítico	63

12.10.1.	Precisión del sistema	
12.10.2.	Linealidad del sistema	
12.10.3.	Especificidad para métodos de liberación de control de calidad	
12.10.4.	Especificidad para métodos indicativos de estabilidad	
12.10.5.	Linealidad del método	
12.10.6.	Exactitud y precisión del método	
12.10.7.	Precisión intermedia	
12.11.	Perfil de disolución	65
XIII.	Resultados y discusión	69
XIV.	Conclusiones	131
XV.	Referencias	132
XVI.	Anexos	142

Índice de Tablas

Tabla 1. Desarrollo histórico de la evolución de los sistemas osmóticos más representativos.

Tabla 2. Asignaciones estructurales designadas del NP a partir de sus respectivas frecuencias en el espectro IR.

Tabla 3. Parámetros de descomposición K, t 50 y t 90 de una solución alcohólica de NP; fotodegradación con diferentes fuentes de luz.

Tabla 4. Nifedipino comercializado actualmente en México (PLM, 2011).

Tabla 5. Principales propiedades de los superdisgregantes más utilizados actualmente.

Tabla 6. Capacidad de flujo de polvos de acuerdo al índice de Carr.

Tabla 7. Formulaciones propuestas para el desarrollo experimental.

Tabla 8. Condiciones experimentales del recubrimiento pelicular a controlar.

Tabla 9. Condiciones de disolución de la prueba de calificación de disolutor.

Tabla 10. Límites del test de verificación de la calibración de disolutor (estos valores sólo son aplicables al lote Q0H398); * porcentaje de la cantidad etiquetada de prednisona disuelta por 30 min a 50 rpm.

Tabla 11. Condiciones de disolución de la prueba de perfil de disolución.

Tabla 12. Datos obtenidos de la prueba de titulación.

Tabla 13. Puntos de fusión obtenidos.

Tabla 14. Asignaciones estructurales designadas a partir de sus respectivas frecuencias de la muestra, el estándar y lo reportado por Florey para el espectro infrarrojo de NP.

Tabla 15. Datos obtenidos de las propiedades de flujo para cada formulación.

Tabla 16. Rendimientos obtenidos de la producción de núcleos bicompartimentales.

Tabla 17. Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, antes del proceso de recubrimiento (n=10). Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Tabla 18. Resultados obtenidos del recubrimiento con Opadry® CA-PEG 10.

Tabla 19. Resultados obtenidos del recubrimiento con Opadry® CA-PEG 20.

Tabla 20. Resultados obtenidos del recubrimiento con Opadry® CA-PEG 30.

Tabla 21. Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-10 PEG (n=10). Donde se muestra el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación (CV).

Tabla 22. Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-20 PEG (n=10). Donde se muestra el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación (CV).

Tabla 23. Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-30 PEG (n=10). Donde se muestra el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación (CV).

Tabla 24. Pruebas de calidad del medicamento de referencia Adalat Oros® (n=10). Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Tabla 25. Prueba de uniformidad de contenido de los comprimidos fabricados.

Tabla 26. Resultados obtenidos en el aparato 2. Logaritmo natural (Ln), media geométrica (GM) y coeficiente de variación (CV).

Tabla 27. Resultados obtenidos para la prueba de precisión del sistema. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Tabla 28. Resultados obtenidos para la prueba de linealidad del sistema. Desviación estándar (DE).

Tabla 29. Resultados obtenidos para la prueba de linealidad del método. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Tabla 30. Resultados obtenidos para la prueba de exactitud y precisión del método. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Tabla 31. Resultados obtenidos para la prueba de precisión intermedia.

Tabla 32. Prueba de F para varianzas de dos muestras para la prueba de precisión intermedia.

Tabla 33. Factor de similitud (f_2) obtenido al comparar todas las formulaciones realizadas, con un tamaño de orificio diferente 0.5 mm y 1 mm.

Tabla 34. Factores de similitud (f_2) obtenidos de las diferentes formulaciones con Opadry® CA.

Tabla 35. Factores de similitud (f_2) obtenidos de las diferentes formulaciones con Opadry® CA y superdisgregantes.

Tabla 36. Valores obtenidos de R^2 de las diferentes formulaciones, para las cinéticas de orden cero y uno. Con perforación de 0.5 mm.

Índice de Figuras

Figura 1. Bomba osmótica elemental (BOE).

Figura 2. Bomba osmótica bicompartimental o *push-pull*.

Figura 3. Comportamiento de un comprimido osmótico bicompartimental durante la liberación de un fármaco.

Figura 4. Esquema del proceso de elaboración de comprimidos osmóticos bicompartimentales.

Figura 5. Formación de película de una dispersión polimérica acuosa.

Figura 6. Aditamento de un bombo convencional, usado para el recubrimiento pelicular.

Figura 7. Estructura química del nifedipino.

Figura 8. Espectro UV del nifedipino en diferentes solventes. Donde, – Metanol; -- 0.1 N HCl; --- 0.1 N NaOH.

Figura 9. Espectro IR del nifedipino.

Figura 10. Productos de degradación del nifedipino ocasionados por la luz y agentes oxidantes de forma *in vitro*.

Figura 11. Mecanismo de disgregación a través del hinchamiento.

Figura 12. Estructura química de la Crospovidona.

Figura 13. Estructura química de la Croscarmelosa sódica.

Figura 14. Estructura química del glicolato sódico de almidón.

Figura 15. Esquema general de la elaboración de los comprimidos osmóticos bicompartimentales.

Figura 16. Componentes utilizados durante el proceso de recubrimiento pelicular.

Figura 17. Espectro infrarrojo de estándar de nifedipino.

Figura 18. Espectro infrarrojo de muestra de nifedipino.

Figura 19. Espectro UV obtenido de la solución estándar.

Figura 20. Espectro UV obtenido de la solución muestra.

Figura 21. Microfotografía electrónica de barrido de un corte transversal de una tableta de Adalat OROS®.

Figura 22. Microfotografía electrónica de barrido de corte transversal de una tableta con Opadry® CA-PEG 10, con perforación con broca de 1mm.

Figura 23. Microfotografía electrónica de barrido de corte transversal de una tableta con Opadry® CA-PEG 10, con perforación con broca de 0.5 mm.

Figura 24. Microfotografía electrónica de barrido donde se muestra el espesor de la película con el producto Opadry® CA-PEG 10.

Figura 25. Microfotografía electrónica de barrido donde se muestra el espesor de la película con el producto Opadry® CA-PEG 20 en corte transversal de un comprimido perteneciente a la formulación 1.

Figura 26. Microfotografía electrónica de barrido donde se muestra el espesor de la película con el producto Opadry® CA-PEG 20 en corte transversal de un comprimido perteneciente a la formulación 2.

Figura 27. Microfotografía electrónica de barrido donde se muestra el espesor de la película con el producto Opadry® CA-PEG 20.

Figura 28. Microfotografía electrónica de barrido donde se muestra el espesor de la película con el producto Opadry® CA-PEG 30.

Figura 29. Microfotografía electrónica de barrido donde se muestra el espesor de la película con el producto Opadry® CA-PEG 30 en corte transversal de un comprimido perteneciente a la formulación 1.

Figura 30. Orificio del medicamento de referencia Adalat OROS®.

Figura 31. Diámetro del orificio del medicamento de referencia Adalat OROS®.

Figura 32. Corte transversal del medicamento de referencia Adalat OROS®.

Figura 33. Corte transversal del medicamento de referencia Adalat OROS® en la parte de la perforación realizada.

Figura 34. Diámetro de la perforación con broca de 1 mm a través de taladro mecánico de una tableta con Opadry® CA-PEG 10 sin superdisgregante.

Figura 35. Diámetro de la perforación con broca de 1 mm a través de taladro mecánico de una tableta con Opadry® CA-PEG 20 sin superdisgregante.

Figura 36. Diámetro de la perforación con broca de 0.5 mm a través de taladro mecánico de una tableta con Opadry® CA-PEG 10 sin superdisgregante.

Figura 37. Diámetro de la perforación con broca de 0.5 mm a través de taladro mecánico de una tableta con Opadry® CA-PEG 20 sin superdisgregante.

Figura 38. Corte transversal de la perforación de 1 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opadry® CA-PEG 10 sin superdisgregante.

Figura 39. Corte transversal de la perforación de 1 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opadry® CA-PEG 10 sin superdisgregante.

Figura 40. Corte transversal de la perforación de 0.5 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opadry® CA-PEG 10 sin superdisgregante.

Figura 41. Corte transversal de la perforación de 0.5 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opadry® CA-PEG 20 sin superdisgregante.

Figura 42. Corte transversal de la perforación de 0.5 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opadry® CA-PEG 20 sin superdisgregante.

Figura 43. Corte transversal de la perforación de 1 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opadry® CA-PEG 30 sin superdisgregante.

Figura 44. Corte transversal de la perforación de 0.5 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opadry® CA-PEG 30 sin superdisgregante.

Figura 45. Por ciento de captación de agua de las 3 diferentes membranas peliculares utilizadas. n=3.

Figura 46. Curva de calibración obtenida para la prueba de linealidad del sistema.

Figura 47. Espectro UV del blanco utilizado.

Figura 48. Espectro UV del placebo utilizado.

Figura 49. Espectro UV de la muestra (Línea roja), las líneas azul y violeta muestran la señal del blanco y placebo respectivamente.

Figura 50. Espectro UV de muestra de nifedipino, después de haber sido expuesto a la luz.

Figura 51. Curva obtenida para la prueba de linealidad del método.

Figura 52. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 10, con diferente tamaño de orificio (n=6), sin superdisgregante.

Figura 53. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 10 con CPVP, con diferente tamaño de orificio (n=6).

Figura 54. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 10 con CS, con diferente tamaño de orificio (n=6).

Figura 55. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 10 con GSA, con diferente tamaño de orificio (n=6).

Figura 56. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 20, con diferente tamaño de orificio (n=6), sin superdisgregante.

Figura 57. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 20 con CPVP, con diferente tamaño de orificio (n=6).

Figura 58. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 20 con CS, con diferente tamaño de orificio (n=6).

Figura 59. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 20 con GSA, con diferente tamaño de orificio (n=6).

Figura 60. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 30 con diferente tamaño de orificio (n=6), sin superdisgregante.

Figura 61. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 30 con CPVP, con diferente tamaño de orificio (n=6).

Figura 62. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 30 con CS, con diferente tamaño de orificio (n=6).

Figura 63. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 30 con GSA, con diferente tamaño de orificio (n=6).

Figura 64. Perfil de liberación de nifedipino, con recubrimiento con ganancia en peso del 18%, usando proporciones diferentes de PEG en la composición de la membrana semipermeable (n=6) con perforación de 0.5 mm.

Figura 65. Perfil de liberación de nifedipino, con cospovidona (CPVP) y usando proporciones diferentes de PEG en la composición de la membrana semipermeable (n=6). Con perforación de 0.5 mm.

Figura 66. Perfil de liberación de nifedipino, con Croscarmelosa sódica (CS) y usando proporciones diferentes de PEG en la composición de la membrana semipermeable (n=6). Con perforación de 0.5 mm.

Figura 67. Perfil de liberación de nifedipino, con Glicolato sódico de almidón (GSA) y usando proporciones diferentes de PEG en la composición de la membrana semipermeable (n=6). Con perforación de 0.5 mm.

Figura 68. Perfil de liberación de nifedipino, con el producto Opadry® CA-PEG 10 con los diferentes superdisgregantes utilizados. (n=6) Con perforación de 0.5 mm.

Figura 69. Perfil de liberación de nifedipino, con el producto Opadry® CA-PEG 20 con los diferentes superdisgregantes utilizados. (n=6) Con perforación de 0.5 mm.

Figura 70. Perfil de liberación de nifedipino, con el producto Opadry® CA-PEG 30 con los diferentes superdisgregantes utilizados. (n=6) Con perforación de 0.5 mm.

I. Introducción

Las bombas osmóticas bicompartimentales son un diseño adecuado en la liberación de fármacos con solubilidades bajas y altas. Estos dispositivos pueden ser divididos en dos categorías principales, dependiendo si una de las cámaras se expande en la otra o si las cámaras son rígidas y mantienen su volumen constante, aun estando en funcionamiento.

La bomba osmótica bicompartimental conocido también como *push-pull OROS*[®] fue desarrollado para superar los problemas de formulación de fármacos insolubles que tiene la bomba osmótica elemental y consiste en dos compartimentos separados, recubiertos por una membrana semipermeable y un orificio en una de sus caras. La capa inferior contiene un agente polimérico capaz de formar un hidrogel expandible que empuja el compartimento superior, que contiene el fármaco. Este comprimido osmótico actúa mediante el efecto combinado de la hidratación de sus dos compartimentos de modo que, inicialmente el compartimiento de principio activo absorbe agua suficiente para formar una suspensión o solución que será expulsada a través del orificio de salida tan pronto como se inicie la formación de un fluido en su interior y se de la expansión y empuje por parte del compartimento inferior, previamente hidratado (Verma, 2000; Santus, 1995).

El objetivo de esta investigación fue el evaluar la membrana semipermeable en cuanto a la cantidad de plastificante, utilizando para este propósito los productos Opadry[®] CA, así como también analizar el comportamiento de los superdisgregantes dentro de los comprimidos osmóticos bicompartimentales, utilizando nifedipino como fármaco modelo. Los resultados muestran que tanto los productos Opadry[®] CA como los superdisgregantes influyen en la liberación del fármaco. Por lo que la utilización de estos excipientes es una forma eficaz de optimización de la formulación en cuanto a la velocidad de liberación del fármaco.

II. Antecedentes

El nifedipino (NP), es un antihipertensivo que pertenece a los bloqueadores de canales de calcio. Aproximadamente un cuarto de la población mundial está afectada por alguna enfermedad cardiovascular. La hipertensión es una enfermedad muy común y esta esencialmente asociada con el metabolismo anormal de lípidos y glucosa (Kannel, 1996; Weber, 1993; Corey, 2001). Por lo tanto, el manejo de las enfermedades cardiovasculares, en particular, la hipertensión se vuelve importante para mejorar el sistema de salud.

Aunque el NP se administra en una dosificación oral de liberación inmediata tiene una vida media de eliminación corta con fluctuaciones significativas en la concentración plasmática por lo que es necesario se formulen formas de dosificación de liberación modificadas. Desde un punto de vista técnico, el suministro controlado de NP es difícil ya que es prácticamente insoluble en agua y fluidos acuosos debido a su forma cristalina, que exhibe en consecuencia una pobre velocidad de disolución (Sorkin, 1985).

Por consecuencia, se ha observado que la liberación del fármaco en formulaciones convencionales tarda aproximadamente de 2 a 3 horas, después de la administración del medicamento, esta situación se puede reducir usando en las formulaciones los llamados superdisgregantes. Comúnmente los superdisgregantes más utilizados son la crospovidona, la croscarmelosa sódica y el glicolato sódico de almidón, los cuales son muy eficientes en bajos niveles de concentración (2–5 p/p%) en la formulación de comprimidos, facilitando la velocidad y grado de desintegración de la tableta (Patel, 2011).

Un diseño adecuado para la liberación controlada de fármacos con bajas solubilidades, son los sistemas osmóticamente controlados, los cuales utilizan el principio de la presión osmótica y puede ser un gran avance hacia la superación de algunos de estos problemas que tienen los sistemas de liberación inmediata, debido a que el suministro de fármacos en los sistemas osmóticos no se ven influenciados por los diferentes factores fisiológicos existentes, así como las

características de liberación, las cuales se pueden predecir fácilmente a partir de las propiedades conocidas del fármaco y la forma de dosificación modulando las propiedades del mismo sistema (Gupta, 2011, Verma, 2000).

III. Marco teórico

3.1. Ósmosis

La ósmosis es definida como el movimiento de agua a través de una membrana semipermeable selectiva impulsada por una diferencia en la presión osmótica a través de la membrana la cual permite el paso de agua pero no así de solutos o iones; o bien ósmosis se refiere al proceso del movimiento de las moléculas de solvente de concentración baja a una concentración alta a través de una membrana semipermeable (Kill, 1982; Cath, 2006).

Una presión osmótica y una afluencia constante de agua pueden lograr un sistema de liberación constante de soluto, que se ajusta a una cinética de orden cero. El flujo de agua a través de una membrana es tomada de la ecuación (1).

$$\frac{dv}{dt} = \frac{AQ\Delta\pi}{L} \quad (1)$$

Donde $\frac{dv}{dt}$ es el flujo de agua a través del área de una membrana, A es el área en cm^2 , L el espesor, Q la permeabilidad y $\Delta\pi$ es la diferencia de presión osmótica en las dos soluciones de ambos lados de la membrana. Esta ecuación es aplicable cuando se utiliza una membrana permeable selectiva, es decir, permeable al agua pero completamente impermeable al agente osmótico (Gupta, 2011).

3.2. Desarrollo histórico de los sistemas osmóticos

En 1955 Rose y Nelson utilizaron el principio de presión osmótica en la liberación de fármacos por primera vez. Describieron dos sistemas, uno que liberaba 0.2 mL/día y otro que liberaba 0.5 mL/día, ambos usados en la investigación farmacológica. El dispositivo consistía en tres cámaras: una de fármaco, otra contenía sal en exceso y por último una cámara de agua. El dispositivo contaba con un diafragma de látex que separaba la cámara de sal con la de fármaco; también contaba con una membrana semipermeable que separaba las cámaras de agua y de sal. La diferencia en la presión osmótica entre estas dos cámaras movía el agua desde la cámara de agua hasta la cámara de sal a través de la

membrana. El volumen de la cámara de sal, al mismo tiempo se incrementaba formando un flujo de agua, distendiendo el diafragma de látex, liberando el fármaco al exterior del dispositivo (Rose, 1955). Sin embargo el uso de estos dispositivos fue limitado, pues debido a su complejidad en cuanto al diseño, se dificultó su producción a gran escala.

Para los años 70's, Higuchi y Leeper propusieron una serie de variaciones de la bomba de Rose y Nelson (Higuchi, 1973a; 1973b; 1976) y Theeuwes modificó aún más lo existente hasta diseñar la bomba osmótica elemental (BOE) (Theeuwes, 1975; Cortese, 1982; Wong, 1986). Esto último dio pie a una serie de otras patentes, provenientes la mayor parte de la firma Alza Corporation (aproximadamente un 90% de las patentes existentes son de su propiedad) para diferentes sistemas de liberación, que recurren a la presión osmótica como fuente impulsora (Verma, 2000, Ghosh, 2011). Sin embargo, muchas de estas patentes han expirado y otras están próximas a hacerlo, lo que ha incrementado el interés en el desarrollo de bombas osmóticas.

Al paso del tiempo se han desarrollado diversos dispositivos, así como modificaciones, que actúan a partir de la presión osmótica. En la tabla 1 se presentan los avances más significativos en sus inicios de los primeros dispositivos osmóticos hasta la actualidad.

Año	Descripción
1955	Primera bomba osmótica desarrollada por Rose & Nelson (Rose, 1955)
1973	Higuchi- Leeper introducen una nueva versión de la bomba Rose-Nelson (Higuchi, 1973a)
1975	Se introduce la primera bomba osmótica oral: La bomba osmótica elemental (Theeuwes, 1975)
1982	La patente es otorgada por el diseño a Alzet, la cual es ampliamente utilizada en investigación en animales
1984	Nueva patente de sistema osmótico la cual consiste en la adición una capa de un fluido hinchable capaz de liberar fármacos muy insolubles (Cortese, 1984a)
1984	Primer reporte de una terapia que utiliza la bomba osmótica bicompartimental (<i>push-pull</i>) (Cortese, 1984b)
1991	Es desarrollada la bomba osmótica controlada por porosidad (Zentner, 1991)
1995	Se desarrolla la bomba osmótica <i>push-pull</i> de nifedipino (Procardia XL) por Pfizer el cual es el producto cardiovascular más vendido en USA desde 1995.
1995	Nueva patente de dosificación osmótica a partir de la liberación de un fármaco líquido (Verma, 2002)
1999	La capsula de membrana asimétrica es introducida para liberar los fármacos a través de presión osmótica (Verma, 2002)
2000	La compañía de implantes DUROS crea un sistema osmótico implantable para humanos, el cual es aprobado por la FDA (Verma, 2002)
2001	Patente concedida para la forma de dosificación que comprende en la formulación fármaco líquido que puede emulsionar para mejorar la solubilidad, disolución, y biodisponibilidad del fármaco (Verma, 2002)

Tabla 1. Desarrollo histórico de la evolución de los sistemas osmóticos más representativos.

3.3. Comprimidos osmóticos

En este tipo de sistemas, la presión osmótica controla la liberación de los fármacos, fundamentándose en el aprovechamiento de esta propiedad coligativa de las sustancias no volátiles cuando están en solución. En esencia, todos los sistemas osmóticos se encuentran constituidos por un comprimido (núcleo) que contiene el fármaco, rodeado por una membrana semipermeable. La liberación del principio activo se logra por el empuje de éste a través de un orificio en la

membrana. De este modo se obtiene una cinética de liberación de orden cero (Verma, 2000). Si se formulan de manera adecuada tanto el núcleo como la membrana, se logra que el proceso de liberación sea independiente del pH del medio y de las condiciones de agitación (Verma, 2002).

3.4. Bomba Osmótica Elemental (BOE)

Este dispositivo fue inventado por Theeuwes en 1974 (figura 1) conocido como OROS® (Osmotic Release Oral System) el cual contiene esencialmente un agente osmótico que brinda una presión osmótica adecuada, asimismo se fabrica como un comprimido recubierto por una membrana semipermeable, por lo general acetato de celulosa y se perfora un orificio en una de sus caras (Theeuwes, 1975).

Al momento en que el comprimido se expone a un ambiente acuoso, la presión osmótica del fármaco y del agente osmótico aumenta, debido al paso de agua a través de la membrana semipermeable formando una solución acuosa saturada de fármaco en el interior del dispositivo. La membrana no se extiende y a consecuencia se ejerce un aumento en el volumen debido a la imbibición de agua lo que produce presión hidrostática en el interior de la tableta, llevando eventualmente la solución saturada del fármaco fuera del dispositivo a través del orificio realizado. Esto se puede representar con la ecuación (2).

$$\frac{dv}{dt} = \frac{A}{h} Lp(\sigma\Delta\pi - \Delta p)C \quad (2)$$

Donde $\frac{dv}{dt}$ es la velocidad de entrada del agua, A y h son el área y el espesor de la membrana, respectivamente, Lp es la permeabilidad mecánica de la membrana, σ es el factor de semipermeabilidad, $\Delta\pi$ y Δp son las diferencias de presión osmótica e hidrostática, respectivamente, mientras que C es la concentración de fármaco en solución. La ecuación (2) puede simplificarse, considerando un orificio que permita despreciar la presión hidrostática dentro del sistema y ejerciendo una presión osmótica en el núcleo mucho mayor que la externa ($\Delta\pi > \Delta p$), por tanto reemplazando Lp, p y σ por K, la cual se considera como constante de la permeabilidad de la membrana, obtenemos la ecuación (3).

$$\frac{dv}{dt} = \frac{A}{h} K \pi C \quad (3)$$

La velocidad de liberación definida por la ecuación (3) es de orden cero siempre y cuando los términos de la ecuación se mantengan constantes. Por lo tanto, para obtener una liberación de fármaco constante esta dependerá de la correcta selección de la membrana y de la formación de una solución saturada del fármaco dentro del núcleo, que permita obtener una concentración en solución constante (Gupta, 2011; Gupta, 2009).

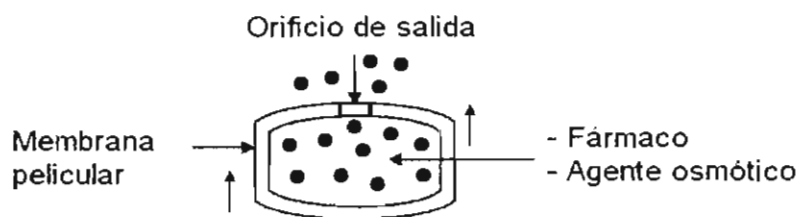


Figura 1. Bomba osmótica elemental (BOE).

3.5. Factores que afectan la velocidad de liberación

Los siguientes factores considerados, son aplicables a todos los tipos de sistemas osmóticos, tanto en su liberación como en su diseño.

3.5.1. Solubilidad

La cinética de liberación del fármaco en un sistema osmótico está directamente relacionada con su solubilidad en agua para la formación de la solución saturada correspondiente dentro del núcleo. Si se asume que este último está constituido por fármaco puro, es posible calcular la fracción de fármaco liberado con cinética de orden cero ($F(z)$), mostrado en la ecuación (4).

$$F(Z) = 1 - \frac{S}{\rho} \quad (4)$$

Donde S es la solubilidad del fármaco (g/mL) y ρ es la densidad del núcleo de la tableta (g/mL). De acuerdo con la ecuación (4), fármacos con una solubilidad menor de 0.05 g/mL deberían ser liberados en más de un 95% con cinética de

orden cero, pero considerando la ecuación (3) su velocidad de liberación sería muy baja, debido al bajo gradiente osmótico que se generaría. Por el contrario, fármacos altamente solubles en agua serían liberados en baja proporción, siguiendo una cinética de orden cero (Verma, 2002). De ahí la importancia de considerar el valor de la solubilidad intrínseca del fármaco para buscar alternativas de formulación, como incluir excipientes auxiliares que permitan modular su solubilidad en el núcleo.

Tales alternativas, pueden ser la co-compresión del fármaco con otros excipientes (McClelland, 1991), excipientes encapsulados recubiertos con membranas asimétricas para liberar fármacos poco solubles (Thombre, 1999), polímeros hinchables después de absorber el agua y que empujan el fármaco difícilmente soluble en agua desde el orificio en forma de una suspensión finamente dividida (Cortese, 1982), mezclas efervescentes usadas para incrementar la velocidad de fármacos poco solubles (Theeuwes, 1977) y derivados de ciclodextrinas (Okimoto, 1999a; 1999b) entre otros (Verma, 2002).

3.5.2. Presión osmótica

La liberación de un fármaco de un sistema osmótico es directamente proporcional a la presión osmótica del núcleo. Para garantizar una liberación adecuada, es necesario optimizar el gradiente de presión osmótica entre el núcleo y el exterior, lo que se logra con una solución saturada del fármaco. En el caso de que su solubilidad sea muy baja se debe adicionar un compuesto osmóticamente activo, pero farmacológicamente inerte, hasta alcanzar la concentración de saturación adecuada, consiguiendo de esta manera tener una presión osmótica mayor y constante (Gupta, 2009).

Siendo la presión osmótica la fuerza impulsora de la liberación, es necesario tener en cuenta que la osmolaridad a lo largo del tracto digestivo, se considera para efectos prácticos como una constante, con un valor aproximado de 300 mOsmol/kg (lo que corresponde a 8 atm), que en comparación con una solución saturada de un compuesto dentro del núcleo (por ejemplo 245 atm para el KCl),

conlleva a una diferencia neta de presión osmótica de 237 atm, suficiente para dar lugar a la liberación de un fármaco a una velocidad constante, siempre y cuando exista en su interior una solución saturada del mismo (Urquhart, 2000).

3.5.3. Tamaño de orificio

Los sistemas de liberación osmótica contienen por lo menos un orificio en su membrana semipermeable para que se pueda ejercer la liberación del fármaco. El diámetro del orificio debe ser optimizado para garantizar una liberación con cinética de orden cero. Un tamaño menor incrementa la presión hidrostática en el núcleo variando la cinética de liberación y un tamaño mayor puede permitir la difusión del fármaco a través de él modificando también la cinética (Keraliya, 2012).

Se ha demostrado, que dentro de ciertos límites, el diámetro del orificio no incide en la cinética de liberación del fármaco. Esto se puso en evidencia en el estudio realizado para el diseño de una bomba osmótica de nifedipino, en el que no se encontraron diferencias significativas entre los perfiles de liberación del fármaco para diámetros comprendidos entre 0.25-1.41 mm (Liu, 2000). De la misma manera se evaluó la incidencia del tamaño del orificio en la cinética de liberación de una BOE de KCl, encontrando que este factor no tenía incidencia a velocidades de agitación bajas, mientras se tornaba significativo cuando se incrementaba la agitación (Ramadan, 1987).

Algunos de los métodos empleados para crear el orificio de liberación son el rayo láser, el taladro mecánico, los punzones modificados y el uso de sustancias solubles que permiten la formación de orificios (Verma, 2000).

3.5.4. Membrana pelicular

La membrana es un aspecto muy importante para poder controlar la liberación del fármaco. La liberación de los fármacos en los sistemas osmóticos es independiente del pH y la agitación del tracto gastrointestinal. Esto es debido a la selectividad de la membrana y a la efectiva aislación del proceso de disolución del

ambiente intestinal. La membrana en los sistemas osmóticos, tiene que ser semipermeable, constituida principalmente por cualquier polímero que sea permeable al agua pero impermeable al soluto (fármaco, iones orgánicos e inorgánicos) (Ghosh, 2011).

Entre los principales polímeros utilizados para este fin están la etilcelulosa, copolímeros derivados de ácido metacrílico, ésteres de celulosa (acetato, triacetato, propionato y butirato de celulosa, entre otros) los cuales su permeabilidad dependerá de su grado de acetilación (Guittard, 1987; Seminoff, 1992).

En cuanto a los derivados de celulosa, estos pueden incrementar su permeabilidad al agua con la adición de agentes plastificantes o de agentes hidrofílicos como los polietilenglicoles PEG 300, 400, 600, 1500, 4000 y 6000 (Santus, 1995). La etilcelulosa pura tiene un uso limitado como membrana de recubrimiento de sistemas osmóticos, debido a su baja permeabilidad al agua, pero combinada con hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) mejora esta propiedad (Lindstedt, 1989).

Para asegurar que la membrana sea capaz de resistir la presión dentro del dispositivo, el espesor de esta debe estar en el intervalo de 200 a 300 μm (Okimoto, 1999a). Sin embargo, esto puede ser un problema en los casos donde el fármaco posee una baja presión osmótica, lo cual conduce a una liberación lenta. Seleccionando membranas que son altamente permeables pueden ser la solución a este tipo de problemas. El espesor de la membrana es proporcional a la velocidad de liberación del fármaco, puesto que si existe un espesor grande, la liberación será más lenta.

3.6. Bombas osmóticas multicompartimentales (BOM)

La BOE es un diseño simple y adecuado para fármacos con solubilidades intermedias hasta altas; sin embargo, existen muchos fármacos con muy bajas y altas solubilidades que difícilmente podrían ser incluidos en este tipo de diseños. Esta fue la razón que llevó al desarrollo de bombas osmóticas

multicompartimentales. Estos dispositivos pueden ser divididos en dos categorías principales, dependiendo si una de las cámaras se expande en la otra (sistema bicompartimental o *push-pull*) o si las cámaras son rígidas y mantienen su volumen constante, aun estando en funcionamiento.

3.6.1. Bomba osmótica bicompartimental (BOB) o “*push-pull*”

Este sistema es conocido como *push-pull* OROS® el cual consiste en dos compartimentos separados, recubiertos por una membrana semipermeable. La capa inferior o “*push*” contiene un polímero hidrófilo (agente polimérico) capaz de formar un hidrogel expandible que empuja el compartimento superior o “*pull*”, que contiene el fármaco (Figura 2). Este comprimido osmótico actúa mediante el efecto combinado de la hidratación de sus dos compartimentos de modo que, inicialmente, el compartimento de principio activo absorbe agua suficiente para formar una suspensión o solución que será expulsada a través del orificio de salida tan pronto como se inicie la formación de un fluido en su interior y se de la expansión y empuje por parte del compartimento inferior, previamente hidratado (Figura 3). La capa del fármaco corresponde al 60-80% del peso de la tableta, mientras que la capa de empuje tiene entre un 20-40% (Theeuwes, 1983; Malaterre, 2008).

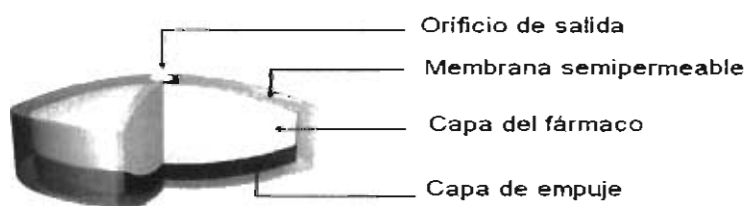


Figura 2. Bomba osmótica bicompartimental o *push-pull* (Malaterre, 2008).

En el caso de los principios activos utilizados en este tipo de sistemas, se encuentran los principios activos muy solubles, en el cual el agua atraviesa la membrana semipermeable, disolviendo el principio activo contenido en la capa *pull*, siendo expulsado a una velocidad dependiente de la presión osmótica del mismo principio activo y la expansión del hidrogel que va formando en la capa

push. Cuando el principio activo está disuelto completamente y la solución en la capa *pull* deja de ser saturada, el hidrogel de la capa *push* continuará expandiéndose y compensará en cierta medida la pérdida de presión osmótica en la capa *pull*. En los principios activos poco solubles, la capa *pull* debe formularse de tal manera que se forme una suspensión al momento de la entrada de agua (Malaterre, 2008; 2009a; 2009b).



Figura 3. Comportamiento de un comprimido osmótico bicompartimental durante la liberación de un fármaco (Malaterre, 2008).

Los hidrogeles utilizados deben expandirse lo suficiente para expulsar la totalidad del fármaco contenido, sin producir ruptura en la membrana. Esto se consigue empleando polímeros con pesos moleculares diferentes, sean químicamente diferentes o no; utilizando el de mayor peso molecular en la capa *push*, siendo necesario la incorporación de agentes osmóticos para acelerar la absorción de agua. Es importante contar con este balance, así como la solubilidad del fármaco, ya que en caso de que no se obtuviera la viscosidad de la capa *pull* esta se vería afectada; puesto que al no tener una capa *push* ideal conlleva a una ruptura a través de la capa *pull* debido a una baja viscosidad, provocando el desplazamiento de la capa *pull* a los extremos y bloqueando el orificio de salida con la capa *push*. Así también, al no tener una capa de empuje ideal y tener una mayor viscosidad en la capa *pull*, conlleva a un desplazamiento de la capa *push* sobre la capa *pull* sin generar la presión osmótica requerida para que el fármaco pueda salir, esto debido a la viscosidad mayor que hay en la capa *pull* (Malaterre, 2008; Malaterre, 2009a).

3.6.1.1. Modelo matemático de liberación osmótica bicompartimental

Existen varios modelos matemáticos que predicen la velocidad de liberación del fármaco de acuerdo a la ecuación (2) de difusión de fluidos, a través de la

membrana semipermeable, basado en el producto del resultado de variables como el espesor de la membrana (h), la superficie (A), la permeabilidad del agua (L_p), la diferencia de presión hidrostática (ΔP) y el gradiente osmótico ($\sigma \cdot \Delta \pi$). Sin embargo en los sistemas bicompartimentales entran en juego otros factores, teniendo que agregar más variables a la ecuación (2) tal como lo indica la ecuación (5).

$$\frac{dV}{dt} = \frac{L_p}{h} [A_p(H)\pi_p + (A - A_p(H)) \cdot \pi_d - \Delta P(H)] \quad (5)$$

Donde el grado de hidratación (H) es un factor importante en cuanto a la superficie de la capa de empuje o push (A_p). La adaptación de este modelo fue propuesto tomando cuantitativamente el área de superficie de cada capa e introduciendo el grado de hidratación. La permeabilidad del agua a través de la membrana semipermeable esta correlacionada con la cantidad del polímero en la composición de la membrana el cual es independiente de las propiedades formadoras de poros (Malaterre, 2009a).

La presión osmótica como se mencionó anteriormente puede ser estimada usando la ley de Van't Hoff como una función de la proporción del agente iónico en el núcleo de la tableta. La velocidad de flujo a través del orificio, también puede ser estimada usando la ley del poder de fluidos de Ostwald-de Waele, asumiendo que se presente un flujo no newtoniano, incompresible o laminar como un producto de viscosidad dinámica (η), el radio del orificio (R), la profundidad del núcleo de la tableta (h) y el valor del índice de flujo (n). Si el índice de comportamiento del flujo es cercano a 1, la ecuación corresponde a la ley de Hagen-Poiseuille usada para los fluidos newtonianos. Sin embargo, el comportamiento newtoniano es solo aplicable para bajas concentraciones de polímero. El comportamiento del índice de flujo decrece por altas concentraciones de polímero ya sea en solución o en dispersión está por debajo de 0.7; pero en el caso de las bombas osmóticas *push-pull*, el comportamiento reológico de una dispersión saturada de polímero/fármaco es difícil de estimar (Malaterre, 2009a).

La aplicabilidad de este modelo aparentemente es limitada debido a la complejidad de este tipo de sistemas debido a que proporciona datos insuficientes para una investigación sistemática de todos los factores involucrados dentro de la formulación. Por ejemplo, es conocido que el diámetro del orificio no afecta significativamente el perfil de liberación del fármaco, a pesar de ello el modelo predice que esto tendría una mayor influencia en la liberación.

3.6.1.2. Tiempo de latencia (t_{lag})

Los factores más importantes que propician la aparición de un tiempo de latencia en este tipo de sistemas engloban a) el espesor de la membrana semipermeable; b) la cantidad de polietilenglicol (PEG) en la membrana pelicular, ya que este crea poros e incrementa la permeabilidad de la membrana, lo que conlleva al grado de porosidad, tamaño de poro y área de contacto del mismo; c) la hidratación de la tableta la cual depende de la proporción de agente osmótico y el área superficial de la tableta y por último d) la disolución del fármaco (Malaterre, 2009a).

3.6.1.3. Proceso general de elaboración

La figura 4 muestra un esquema general para la elaboración de los sistemas osmóticos bicompartimentales.



Figura 4. Esquema del proceso de elaboración de comprimidos osmóticos bicompartimentales.

3.7. Ventajas y limitaciones de los sistemas osmóticos

Los sistemas osmóticos para uso oral ofrecen distintas ventajas sobre otros medios de entrega de fármacos (Gupta 2010; Malaterre, 2009c).

Las siguientes ventajas han contribuido a la popularidad de este tipo de sistemas:

1. La liberación de los medicamentos es independiente del pH gástrico y la condición hidrodinámica.
2. La liberación de los sistemas osmóticos es mínimamente afectada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal.
3. Suelen dar un perfil de liberación de orden cero después de un tiempo de latencia (t_{lag}) inicial.
4. Sus mecanismos de acción están caracterizados y comprendidos.
5. Los mecanismos de liberación no son dependientes del fármaco.
6. Estos sistemas permiten formular fármacos de una amplia gama de solubilidades debido a su gran versatilidad.

7. La velocidad de liberación de los sistemas osmóticos es altamente predecible y se puede programar mediante la modulación de los parámetros de control de la liberación.
8. Poseen un alto grado de correlación *in vitro* e *in vivo*.

Dentro de las principales limitaciones propias de este tipo de sistemas encontramos que son formulaciones costosas, sumando que si el proceso de recubrimiento no está bien controlado existe el riesgo de defectos en la membrana, lo que resulta en velocidad de liberación impredecible, vaciado de la dosis y a consecuencia la aparición de efectos secundarios (Malaterre, 2009c; Gupta, 2011; Verma, 2000).

Se han reportado limitaciones y efectos adversos en este tipo de sistemas. Uno de estos casos reportó que durante el control de calidad aplicado a tabletas de nifedipino, algunos lotes mostraban diferentes patrones de liberación del fármaco. Usando imágenes obtenidas por resonancia magnética nuclear, se encontró que el recubrimiento pelicular alrededor de la tableta producía diferentes espesores de membrana, lo cual fue la causa principal de los diferentes patrones de velocidad de liberación entre los diferentes lotes (Shapiro, 1996).

A pesar de la aparición de este tipo de casos, los sistemas de liberación osmótica han mostrado beneficios clínicos significativos en una amplia variedad de áreas terapéuticas, puesto que han potenciado la eficacia terapéutica, y por consecuencia han incrementado su uso.

3.7. Patentes y estatus en el mercado

Se han desarrollado 31 productos basados en esta tecnología y se encuentran actualmente en el mercado. Estos productos cubren principalmente 4 áreas terapéuticas: la cardiovascular (35%), neurológica (25%), enfermedades de temporada (25%) y desordenes metabólicos (15%). (Malaterre, 2009b).

Existían alrededor de 240 patentes en USA de sistemas de liberación osmóticos hasta 1993, de los cuales más del 50% eran sistemas orales. La compañía Alza

Corp, es la que más ha registrado patentes, compañías como Pfizer, Merck solo tienen algunas. El incremento del número de productos en el mercado se ha traducido en dos veces su incremento en los últimos 5 años resultando en ventas de 3 billones de dólares alrededor del mundo. Los sistemas osmóticos representan el 6.2% del total de ventas de todos los sistemas de liberación oral en 2007 contra solo el 3% en el 2002 (Malaterre, 2009c).

4. Recubrimiento pelicular

El recubrimiento de comprimidos es un proceso donde se aplica un material de cobertura de naturaleza variable sobre el exterior de la formulación con el objeto de aportar ciertas ventajas sobre los sistemas no recubiertos. Actualmente, la tecnología de recubrimiento no solo alcanza a los comprimidos sino que se utiliza en sistemas multiparticulados y cápsulas de liberación modificada.

4.1. Mecanismos de formación pelicular

La aplicación de recubrimientos peliculares acuosos es en solución o en dispersión, dependiendo de la solubilidad del polímero formador de la película. La formación de la película a través de la solución del polímero ocurre a través de una serie de fases. Cuando la solución del polímero es aplicada en la superficie de la tableta, las fuerzas de cohesión forman un enlace entre las moléculas del polímero. Para obtener una alta cohesión, la fuerza cohesiva de las moléculas del polímero debe ser relativamente alta y la superficie continua del material de la película debe coalescer. La coalescencia de las capas moleculares del polímero adyacente o de la superficie ocurre a través de difusión. Cuando el agua se evapora, la viscosidad de la solución incrementa y permite que las cadenas del polímero se aproximen una a la otra y sea depositada sobre una previa capa polimérica. Si la atracción cohesiva es adecuada entre las moléculas y la difusión y la coalescencia son suficientemente completas habrá una evaporación del agua residual, lo que provocará que las cadenas poliméricas individuales se alineen por sí mismas para formar una película cohesiva (Harris, 1997).

La formación de la película por dispersión ocurre cuando las partículas poliméricas coalescen para formar una película continua (figura 5), siendo un mecanismo más complejo comparado con la formación de película en solución.

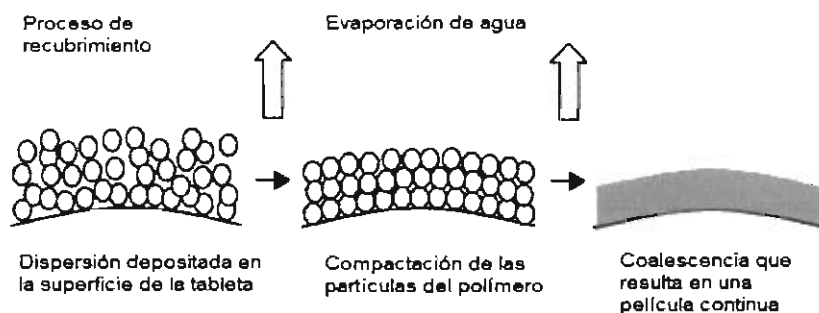


Figura 5. Formación de película de una dispersión polimérica acuosa.

La coalescencia ocurre cuando las fuerzas promovidas son más grandes que las fuerzas de resistencia de las partículas. Las fuerzas que promueven las partículas en la coalescencia incluyen una presión capilar (tensión interfacial agua-aire), tal como partícula-aire y partícula-tensión interfacial del agua. Finalmente, la coalescencia de las partículas poliméricas es adicionalmente complementada por la inter-difusión de las cadenas poliméricas que ocurre a través de las interfaces de las partículas, haciendo la película más homogénea.

La formación de la película, en lo que respecta a la coalescencia, es un complejo proceso y dependiente en el recubrimiento de condiciones de almacenamiento, el polímero, el peso molecular del polímero, tamaño de partícula, líquidos constituyentes del recubrimiento y propiedades como la viscosidad y la tensión superficial. La temperatura y la evaporación del agua son consideradas como los factores que más afectan las propiedades de los recubrimientos (Harris, 1997).

4.2. Formadores de película

Los materiales de recubrimiento acuosos de formas de dosificación sólidas pueden ser divididas en: solubles en agua, dependientes al pH (entéricas) e insolubles en agua (liberación controlada). Los polímeros más comúnmente usados son el HPMC, derivados de celulosa y polivinil pirrolidona. En el caso de

los polímeros insolubles en agua los más usados son la etilcelulosa y copolímeros de ácido metacrílico para el control de la liberación por hinchamiento en agua y formadores de membranas permeables (Yang, 1990).

4.3. Plastificantes

Los recubrimientos peliculares hechos de solo polímero tienden a la fragilidad y a agrietarse al secarse. La adición de plastificantes en el recubrimiento líquido decrece las fuerzas intermoleculares a lo largo de las cadenas poliméricas por lo que disminuye la rigidez molecular. Las moléculas de los plastificantes son interpuestas por sí mismas entre las cadenas poliméricas individuales, por lo que rompe las interacciones poliméricas, haciendo que las cadenas poliméricas se muevan entre sí.

Los plastificantes mejoran la flexibilidad y reduce la fragilidad de la película y por consecuencia aumenta la resistencia mecánica durante el proceso de recubrimiento. Los plastificantes acuosos típicos son el glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y la triacetina (Yang, 1990).

4.4. Recubrimiento pelicular a través de bombo convencional

El recubrimiento pelicular de tabletas es un proceso complejo y multivariado, consecuentemente la técnica de manufactura es muy sensible. La calidad farmacéutica al final de proceso es difícil de controlar, ya que tiene influencia en la reproducibilidad de los lotes. En la industria farmacéutica, el recubrimiento de las tabletas está diseñado para realizarse en un aparato de recubrimiento a base de aire suspendido (lecho fluido) o por diferentes tipos de bombos perforados o no (figura 6).

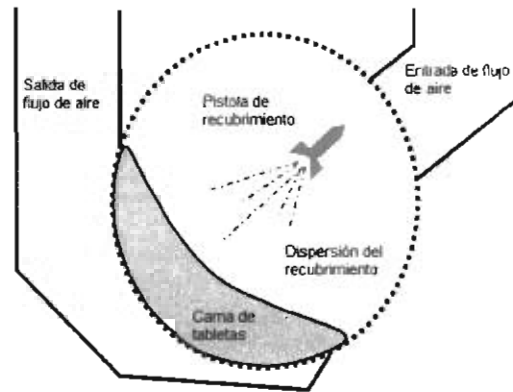


Figura 6. Aditamento de un bombo convencional, usado para el recubrimiento pelicular.

La técnica del bombo convencional es una de las más utilizadas debido a su rapidez y eficiencia en la producción de recubrimientos acuosos a tabletas. En este tipo de sistema, el aire comprimido pasa a través del bombo para asegurar su continuidad y sean consistentes las condiciones de secado. La construcción de un bombo giratorio asegura un completo mezclado de las tabletas. El recubrimiento líquido es comúnmente aplicado por sistemas de espray, donde la presión del espray dispersa el líquido de recubrimiento con apropiados tamaños de gotas.

Los parámetros críticos de este proceso son generalmente identificables. Sin embargo, debido a la falta de una efectiva instrumentación y sistemas automatizados, los efectos de las variables del proceso no se encuentran suficientemente caracterizados y comprendidos. Por lo tanto, instrumentos especializados y procesos controlados óptimos podrían ser muy benéficos al proceso.

La instrumentación y automatización incluye la medición, monitoreo y control de los parámetros críticos del proceso, tales como el aire (temperatura, humedad, velocidad de flujo), velocidad de flujo de la dispersión, presión del espray y velocidad rotativa del bombo. Con estas condiciones en un estado ideal, se puede mantener el recubrimiento constante, lo que promoverá la reproducibilidad y la

eficiencia del proceso y se asegurara una alta calidad y seguridad del producto final.

4.5. Parámetros del proceso

4.5.1. Velocidad de flujo de aire

El aire de secado es un elemento esencial en el recubrimiento. Se ha encontrado que el incremento de flujo de aire causa un incremento lineal en la temperatura de la cama de tabletas, incrementando la capacidad de evaporación de la unidad de recubrimiento y eliminando problemas de sobre-humectación de las tabletas (Cole, 1983).

4.5.2. Presión de atomizado

La presión de atomizado tiende a afectar el tamaño de gota, lo que provoca que la penetración hacia las tabletas por parte de la dispersión tenga problemas. Para la formación de una adecuada y adhesiva película, el atomizado tiene que ser homogéneo y cubrir completamente la superficie de las tabletas. Si se incrementa la presión del atomizado esta produce pequeñas gotas y se incrementa la velocidad, en ese momento aumenta el atomizado y por lo tanto la velocidad del secado, lo que en consecuencia reduce el grado de penetración de la solución en el sustrato (Juslin, 1995).

En general, el incremento de la presión del atomizado decrece la rugosidad de la superficie y produce densas y delgadas películas. Por otro lado, si la presión es insuficiente, se tiende a tener problemas con el espesor de la película. Sumando que esta baja presión produce gotas muy grandes, provocará que la tabletas se adhieran unas con otras (Tobiska, 2003).

4.5.3. Velocidad de flujo de la solución de recubrimiento

Durante el proceso, la velocidad de flujo del líquido de recubrimiento es igual a la velocidad de la evaporación del agua de la superficie de las tabletas. Si se incrementa la velocidad de flujo, permite que un gran número de gotas sea

atomizado sobre la cama de tabletas por unidad de tiempo, incrementando el tamaño de gota. Resultando en una sobre-humectación de la superficie de la tableta generando problemas de pegamiento. La velocidad de flujo es un importante parámetro ya que impacta el contenido de la humedad que se forma en el proceso (Ruotsalainen, 2002).

Una baja velocidad de flujo causa coalescencia incompleta del polímero provocando una insuficiente humectación, lo que resulta en películas frágiles.

4.5.4. Temperatura del bombo

La temperatura del bombo influye en la eficiencia del secado, es decir, la evaporación del agua, afectando la uniformidad del recubrimiento. Una excesiva temperatura incrementa el secado prematuro del spray durante el atomizado, decayendo la eficiencia del recubrimiento. La medición de la temperatura del bombo ayuda al control del proceso para que se mantenga en condiciones óptimas durante el proceso y consecuentemente poder predecir problemas de secado prematuro o de sobre-humectación (Ruotsalainen, 2002).

4.5.5. Velocidad de rotación del bombo

Este parámetro que funciona principalmente para el mezclado de las tabletas, tiende a afectar en el tiempo en que estén expuestas dichas tabletas al atomizado, ya que si va muy rápido la distribución homogénea del atomizado se vería afectada, variando el espesor y la uniformidad del recubrimiento (Ruotsalainen, 2002).

5. Nifedipino

5.1. Nomenclatura y estructura química

De acuerdo a la IUPAC el nombre del compuesto es el siguiente: dimetil 2,6-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihidropiridine-3,5-dicarboxilato.

La estructura del nifedipino es ilustrada en figura 7.

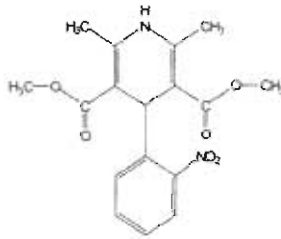


Figura 7. Estructura química del nifedipino.

5.3. Propiedades físicas y químicas

Fórmula y peso molecular

$C_{17}H_{18}N_2O_6$; 346.3 g/mol

Apariencia, color y olor

Es un polvo cristalino de color amarillo, sin olor e insípido; es un compuesto muy termoestable y no es higroscópico (Florey, 1989).

Solubilidad

El nifedipino (NP) puede ser disuelto en dimetil sulfoxido (DMSO) a 50 mg/mL. Es ligeramente soluble en etanol absoluto. El NP es soluble (g/L, a 20°C) en los siguientes solventes: acetona (250); cloruro de metilo (160); cloroformo (140); acetato de etilo (50); metanol (26); etanol (17.4). Es prácticamente insoluble en agua. Las solubilidades a 37°C en soluciones buffer o amortiguadoras de diferentes pH son: pH 4, 0.0058 g/L; pH 7, 0.0056 g/L; pH 9.0, 0.0078 g/L; pH 13, 0.006 g/L.4 (Florey, 1989).

Punto de fusión

Su punto de fusión comprende un intervalo entre 171-175°C (Caira, 2003).

Sensibilidad a la luz

Las soluciones del NP son inestables y extremadamente fotosensibles. El compuesto es convertido a un derivado de nitrosofenilpiridina cuando es expuesto

a la luz solar o longitudes de onda de luz artificial; la exposición a luz UV puede convertirlo en un derivado de nitrofenilpiridina. Las soluciones de este compuesto deben ser preparadas inmediatamente antes de su uso en la oscuridad o bajo una luz con longitudes de onda no mayores a 420 nm.

En soluciones de electrolitos indican que el NP se degrada más rápidamente a 25°C que a 4°C en soluciones protegidas a la luz. La concentración de las soluciones disminuye un 90% del valor original después de 6 horas de haberlas preparado (Florey, 1989).

Sensibilidad a la temperatura

El NP no debe ser almacenado a temperaturas mayores de 25°C, debe estar protegido también de la escarcha. Por otro lado, para condiciones de almacenamiento en forma sólida, se espera que el NP sea estable hasta por dos años cuando se almacena de 2-8°C (Caira, 2003).

Estructura cristalina

En la red cristalina de casi todos los anillos de dihidropiridina son planos y se encuentran prácticamente en un ángulo perpendicular al grupo nitrofenil, mientras que el grupo orto-nitro está ubicado a espaldas del anillo de dihidropiridina (Triggle, 1980).

Espectro ultravioleta

El espectro ultravioleta del NP tomado con un espectrofotómetro UV Perkin-Elmer Lambda 5 a una concentración de 1 mg en 100 ml de metanol, 0.1 N HCL y 0.1 N de NaOH, muestra una máxima absorción a 235 y alrededor de 340 nm en la solución metanólica; y 238 nm y alrededor de 340 nm en la solución básica y ácida respectivamente (Florey, 1989). El espectro de UV del NP se muestra en la figura 8.

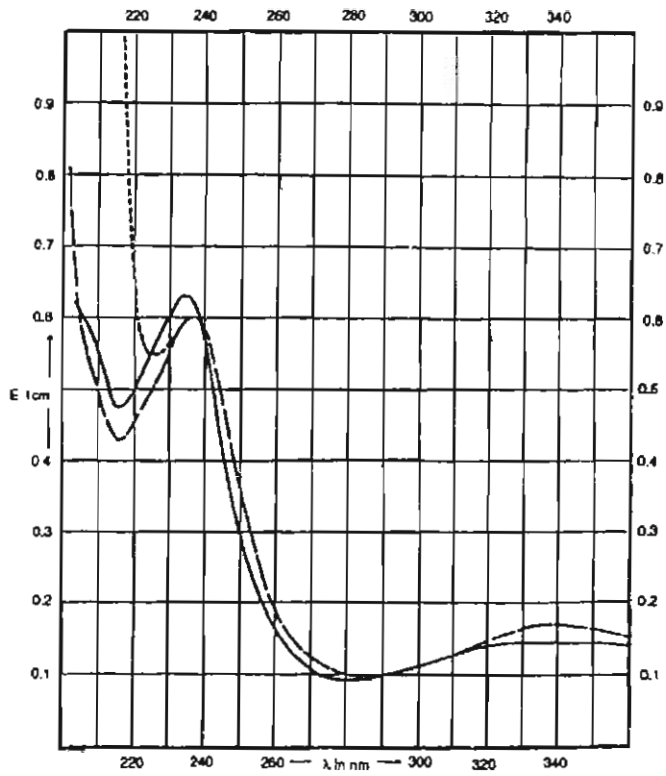


Figura 8. Espectro UV del nifedipino en diferentes solventes. Donde, — Metanol; --- 0.1 N HCl; -.- 0.1 N NaOH.

Espectro infrarrojo

El espectro infrarrojo del NP se muestra en la figura 9, el cual ha sido obtenido con un espectrofotómetro infrarrojo Perkin-Elmer 1420 a través de una pastilla de KBr (Florey, 1989). Las asignaciones estructurales están correlacionadas con las frecuencias señaladas en la tabla 2.

Frecuencia en cm^{-1}	Asignaciones estructurales
3331	Estiramiento NH
3102	CH- aromático
2931, 2842	CH- alifático
1689, 1679	C=O éster
1625	-C=C- aromático
1574, 1530, 1433	NO_2
1380, 1227	-C- CH_3
1121	-C-O- éster

Tabla 2. Asignaciones estructurales designadas del NP a partir de sus respectivas frecuencias en el espectro IR.

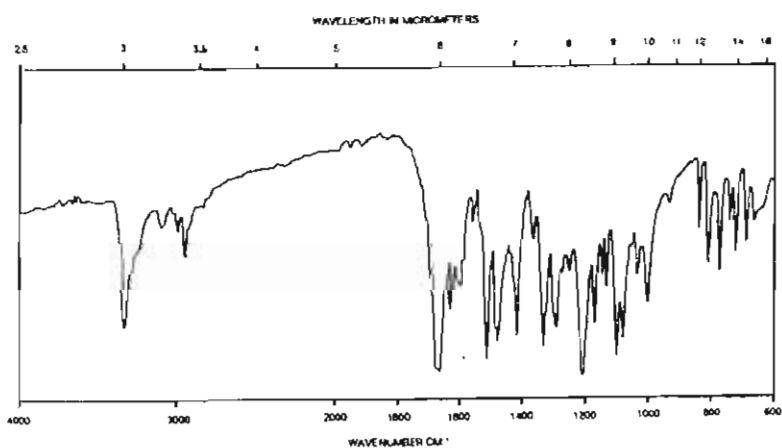


Figura 9. Espectro IR del nifedipino.

Estabilidad y degradación

El NP es un compuesto relativamente sensible. La exposición a la luz, a las altas temperaturas y la presencia de agentes oxidantes da como resultado predominantemente dos productos de degradación, esto se ve ilustrado en la figura 10, puesto que bajo la influencia de luz visible y ultravioleta el NP en solución es convertido en un compuesto nitroso y lo puede ser parcialmente cuando es expuesto a la luz solar entre los 5 a 30 minutos. Resultados similares se han encontrado cuando el NP es irradiado con luz UV a 254 nm y 366 nm (Florey, 1989).

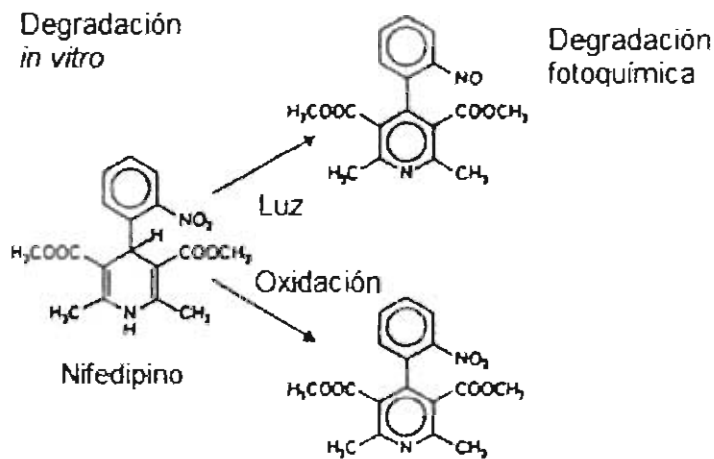


Figura 10. Productos de degradación del nifedipino ocasionados por la luz y agentes oxidantes de forma *in vitro* (Florey, 1989).

El nifedipino principalmente es afectado por la luz con longitudes de onda por debajo de los 450 nm. En la tabla 3 se muestran los parámetros de descomposición a través de la fotodegradación del NP bajo la influencia de diferentes fuentes de luz.

Fuente de luz	K (min ⁻¹)	t 50 (min)	t 90 (min)
Lámpara de xenón 700-372 nm	0.198	3.5	0.5
Lámpara de xenón 700-417 nm	0.040	17	2.5
Luz del sol (en el mes de noviembre)	0.015	45	7
Foco 40 W	0.005	135	20

Tabla 3. Parámetros de descomposición K, t 50 y t 90 de una solución alcohólica de nifedipino; fotodegradación con diferentes fuentes de luz.

Por otro lado, la foto-estabilidad del NP está influenciada por varios parámetros tales como longitudes de onda e intensidad de la luz al exponerse, concentración de las soluciones, efecto de solventes y calidad de los viales. De acuerdo a la forma cristalina, esta es un poco más estable (reaccionando el 20%) que en soluciones porque el efecto de la luz es un fenómeno de superficie, es decir, que la luz del sol le es más difícil penetrar la superficie cristalina. La temperatura, pH y fuerza iónica (entre valores de 2 y 12) no tienen influencia alguna en la estabilidad del mismo. En investigaciones con espectroscopia de IR se ha visto que la banda de vibración correspondiente al enlace N-H del anillo de la dihidropiridina desaparece después de la irradiación de luz (Florey, 1989).

5.4. Farmacología

5.4.1. Mecanismo de acción

El NP es un bloqueador de los canales lentos del calcio el cual inhibe el flujo transmembranal de los iones de calcio en el músculo cardíaco y en el músculo liso. La entrada de calcio extracelular tiene más importancia en el inicio de la contracción de las células miocárdicas, en tanto la liberación del calcio desde los sitios de almacenamiento intracelular también participa en la contracción del músculo liso vascular. Posee mayores propiedades vasodilatadoras en las arterias coronarias y a nivel arterial periférico que el verapamilo y con mínimos efectos en la capacidad venosa, además casi no presenta efecto depresor en el nodo

sinoauricular. El efecto antihipertensivo es provocado muy probablemente por la disminución de las resistencias periféricas y como consecuencia de ello puede haber una elevación en la frecuencia cardiaca, incremento en el gasto cardiaco y retención hídrica.

El NP está indicado para la hipertensión arterial, angina de pecho y síndrome de Raynaud. Este fármaco proporciona alivio sintomático en el vasoespasmio de la enfermedad de Raynaud. Así también mejora la oxigenación miocárdica por lo que es muy útil en el tratamiento de la angina de pecho. El NP, al igual que otros calcio-antagonista, produce vasodilatación cerebral (Grundy, 1996).

5.4.2. Farmacocinética

Las formulaciones orales de NP (capsulas de 5 o 10 mg) resulta en casi una completa absorción en el tracto GI aunque la biodisponibilidad alcanza valores de solo del 45 al 65% debido al metabolismo sistémico del NP de metabolitos inactivos. Este efecto de "primer paso" es atribuido a la enzima del citocromo P49 (CYP) 3A4 distribuida dentro de los hepatocitos del hígado. Sin embargo las enzimas con actividad metabólica dentro de los enterocitos de la pared del intestino puede ser otro factor que contribuya.

El promedio del volumen de distribución del NP después de una administración oral es de 1.32 L/Kg, y el fármaco es altamente afín a las proteínas plasmáticas, particularmente a la albumina (92-98%). El aclaramiento del NP ha sido reportado en un intervalo de 27 a 42 L/h, indicando que la velocidad de eliminación del metabolismo del fármaco depende de la actividad enzimática y del flujo de sangre hepático.

Farmacocinéticas lineales son observadas en los intervalos típicos de dosificación terapéutica empleadas para este fármaco. Se ha reportado una vida media $t_{1/2}$ que es altamente variable (1-17 h), debido principalmente a las diferentes rutas de administración y el tipo de formulación evaluada. Por ejemplo, la administración intravenosa tiene aproximadamente una $t_{1/2}$ de 1 a 2 h. Por lo tanto el $t_{1/2}$ más prolongado típicamente es mediante la administración oral, probablemente debido

a una baja velocidad de absorción debido a las formas farmacéuticas utilizadas, el efecto del “primer paso” y en dado caso por la variabilidad interindividual (Grundy, 1996).

5.5. Formas de dosificaciones disponibles en el mercado mexicano

A continuación se muestra en la tabla 4 los principales productos de NP comercializados en México.

Nombre comercial	Dosis	Forma farmacéutica	Fabricante
Adalat OROS®	30 mg, 60 mg	Tabletas	Bayer Schering Pharma AG
Difepar®	30 mg, 60 mg	Tabletas	Laboratorios Phoenix, S.A.I.C. y F.
Nifedipino, Elite Medical®	10 mg	Capsulas	Gelcaps exportadora de México, S. A. de C. V.
Nifezzard™	10 mg	Capsulas	Laboratorios Pizzard, S. A. de C. V.

Tabla 4. Nifedipino comercializado actualmente en México (PLM, 2011).

6. Superdisgregantes

6.1. Definición

Los agentes disgregantes son sustancias incluidas en formulaciones de tabletas con el fin de romper la masa compactada de las partículas para facilitar la disolución o la liberación de ingredientes activos cuando es puesto en un ambiente fluido. La función principal de disgregantes es oponerse a la eficiencia aglutinante de la tableta y fuerzas físicas que actúan bajo compresión para estructurar la tableta (Gupta, 2011b; Singh, 2011).

Estos materiales no se han planeado para absorber cantidades significativas de agua o fluidos acuosos, pero está previsto que se hinchan muy rápido. Los superdisgregantes se utilizan como debilitador estructural para las formas de dosificación sólidas desintegrables. Estas sustancias están físicamente dispersas

dentro de la matriz de la forma de dosificación y se expanden cuando la forma de dosificación es expuesta al ambiente húmedo (Gupta, 2011b).

La desintegración de las formas de dosificación depende de diversos factores físicos de los superdisgregantes (Shihora, 2011). Tal como se muestran a continuación:

1. Porcentaje de superdisgregantes presentes en la formulación.
2. La compatibilidad con otros excipientes.
3. Presencia de agentes tensoactivos.
4. La dureza de las tabletas.
5. La naturaleza de los fármacos.

Estas sustancias son más eficaces a concentraciones más bajas con una mayor eficacia de desintegración y resistencia mecánica. Los superdisgregantes se utilizan generalmente en un nivel bajo en la forma de dosificación sólida, típicamente 1 a 10% en peso respecto al peso total de la unidad de dosificación (Gupta, 2011b).

Todos ellos deben poseer las siguientes características: Pobre solubilidad en agua con una capacidad de una buena hidratación; pobre formación de gel; buenas propiedades de flujo; buena compresibilidad; inertes; no tóxicos y la exigencia de una menor cantidad usada (Shihora, 2011).

Las partículas son también compresibles lo que mejora la dureza de la tableta y su friabilidad, por tanto los superdisgregantes son muy eficaces ya que mejoran la compresibilidad, compatibilidad y no tienen ningún impacto negativo en la resistencia mecánica de las formulaciones que contienen altas dosis de fármaco (Kumar, 2011).

6.2. Mecanismo de acción por hinchamiento

Aunque la penetración de agua es necesaria como primer paso de la desintegración, el hinchamiento es probablemente el mecanismo más ampliamente aceptado para la desintegración de las tabletas. Las partículas del

desintegrante se hinchan al entrar en contacto con un medio adecuado por lo que estas fuerzas de hinchamiento llevan a cabo la ruptura de la matriz. Esto se ilustra en figura 11, en la cual se describe el mecanismo de ruptura de la tableta, teniendo como primer paso el hinchamiento de las moléculas de superdisgregantes cuando entran en contacto con el agua. A continuación las moléculas de superdisgregantes comienzan a debilitar la estructura de la tableta hasta llegar al momento en que se disgrega ésta.

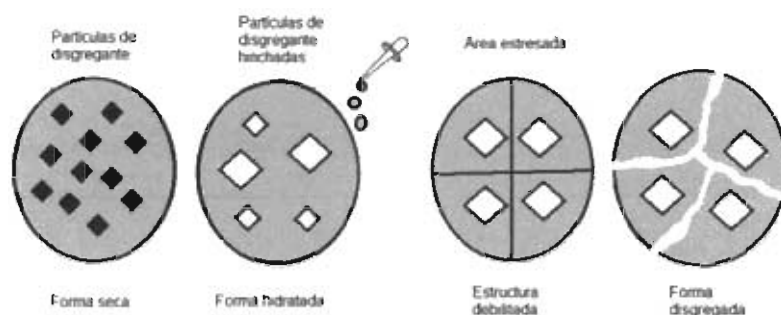


Figura 11. Mecanismo de disgregación a través del hinchamiento.

Se ha demostrado que tabletas con alta porosidad muestran pobre desintegración debido a un decremento de la fuerza hinchable. Por otro lado, la fuerza de hinchamiento es más fuerte cuando la tableta muestra menor porosidad. Vale la pena señalar que si la fracción empaquetada de fármaco-excipientes es muy alta, el líquido no puede penetrar en el comprimido y la desintegración se ralentiza (Gupta, 2011b; Singh, 2011; Mohanachandran, 2011).

6.3. Superdisgregantes sintéticos

6.3.1. Polivinilpirrolidona (crospovidona)

A diferencia de otros superdesintegrantes, que se basan principalmente en el hinchamiento para la desintegración, la crospovidona (CPVP) utiliza una combinación de hinchamiento y capilaridad. La estructura de la CPVP se muestra en la figura 12. Debido a su alta densidad de reticulación, esta se hincha rápidamente en agua sin gelificación (Mohanachandran, 2011). Las partículas de

la CPVP son altamente porosas lo que facilita la desintegración. Los disgregantes como la CPVP son materiales altamente compresibles como resultado de su morfología (Gupta, 2011b).

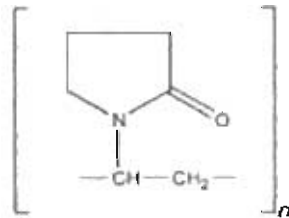


Figura 12. Estructura química de la Crospovidona.

6.3.2. Croscarmelosa sódica

Es un polímero reticulado internamente de carboximetilcelulosa sódica (figura 13). Tiene una alta capacidad de hinchamiento con una mínima gelificación lo que implica una rápida desintegración. Debido a la estructura fibrosa, las partículas de croscarmelosa también muestran acción de absorción (Mohanachandran, 2011). En formulaciones de tabletas, la croscarmelosa sódica (CS) se puede utilizar tanto en compresión directa como en los procesos de granulación húmeda. Cuando se utiliza en granulación húmeda, la CS debe añadirse tanto en las etapas secas y húmedas del proceso (intra y extra-granular), de modo que la capacidad de absorción y la hinchazón del disgregante sea mejor utilizada (Singh, 2011).

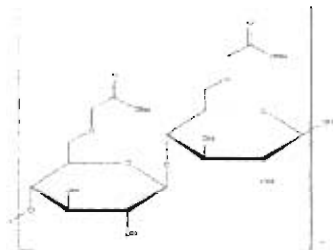


Figura 13. Estructura química de la Croscarmelosa sódica.

6.3.3. Glicolato sódico de almidón

El glicolato sódico de almidón (GSA) es la sal de sodio de un éter de almidón de carboximetilo (Figura 14). Estos son almidones modificados realizados por

reticulación de fécula de papa, ya que ofrece el producto con las mejores propiedades de desintegración. El grado de reticulación y la sustitución son factores importantes para determinar la eficacia de estos materiales como superdisgregantes. El efecto de la reticulación es reducir tanto la fracción soluble en agua del polímero y la viscosidad de la dispersión en agua. Los almidones naturales presecados se hinchan en agua en la medida de 10-20 por ciento y los almidones modificados aumentan en volumen por 200-300 por ciento en agua (Gupta, 2011b).

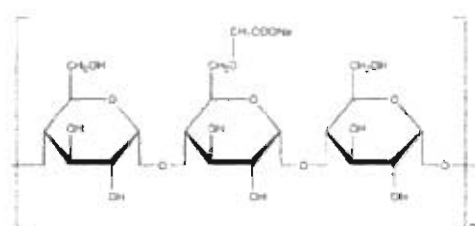


Figura 14. Estructura química del glicolato sódico de almidón.

El mecanismo por el cual esta acción se lleva a cabo, consiste en la absorción rápida de agua lo que provoca un enorme aumento en el volumen de los gránulos que dan lugar a una desintegración rápida y uniforme. Éstos están disponibles como Explotab y Primogel 24 (Gupta, 2011b). El efecto de la introducción de los grandes grupos carboximetilo hidrófilicos es interrumpir el enlace de hidrógeno dentro de la estructura del polímero. Esto permite que el agua penetre en la molécula y el polímero se vuelve soluble en agua fría (Singh, 2011).

A continuación se muestran en la tabla 5 las principales propiedades de estos superdisgregantes sintéticos.

Superdisgregantes sintéticos	Propiedades generales	Concentración efectiva para la desintegración
Crospovidona	<ul style="list-style-type: none"> - Es insoluble en agua - Rápidamente se dispersa y se hincha en agua - Posee la mayor área superficial - Disponible en grados micronizados - Índice de hinchamiento $58 \pm 1.5\%$ v/v <ul style="list-style-type: none"> - No iónico 	1-3% p/p
Croscarmelosa sódica	<ul style="list-style-type: none"> - Insoluble en agua - Índice de hinchamiento $65 \pm 1.7\%$ v/v <ul style="list-style-type: none"> - Aniónico 	2-5% p/p
Glicolato sódico de almidón	<ul style="list-style-type: none"> - Causa gelificación y pérdida de la desintegración - Índice de hinchamiento $52 \pm 1.2\%$ v/v <ul style="list-style-type: none"> - Aniónico 	4-6% p/p

Tabla 5. Principales propiedades de los superdisgregantes más utilizados actualmente.

6.4. Ventajas y desventajas de los superdisgregantes sintéticos (Gupta, 2011b)

1. Efectivos en concentraciones más bajas.
2. Menor efecto sobre la compresibilidad y la capacidad de flujo.
3. Más eficaces si se incorporan intragranularmente.

Sin embargo, hay una serie de limitaciones que en aplicaciones farmacéuticas, por ejemplo:

1. Higroscópicos (puede ser un problema con fármacos sensibles a la humedad)

2. Algunos son aniónicos y puede causar ligeros problemas en la unión *in vitro* con fármacos catiónicos (Gupta, 2011b).
3. Un medio ácido reduce significativamente la tasa de absorción de líquido y la capacidad de disgregación (Zhao, 2005).
4. El grado de hinchamiento de GSA y CPVP se reduce al mínimo por una formulación llevada por vía de granulación húmeda (Zhao, 2005).

7. Estudios de preformulación

7.1. Densidad Aparente

La densidad aparente ρ_a se define como la masa del polvo dividida entre el volumen aparente y se expresa como g/cm^3 . En la cual se toma una cantidad pesada de polvo en un probeta graduada y se anota el volumen inicial de los gránulos (Phani, 2008). Esto se calcula mediante la fórmula (6).

$$\rho_a = \frac{M}{V_b} \quad (6)$$

Donde, ρ_a es Densidad aparente, M corresponde al peso de la muestra en g y V_b es el volumen final de la mezcla en cm^3 .

7.2. Densidad compactada

Es la proporción de la masa total del polvo con respecto al volumen de polvo compactado. El volumen se mide tras golpear los gránulos 500 veces aproximadamente y se anota el volumen compactado (Phani, 2008). La densidad compactada se calcula mediante la fórmula (7).

$$\rho_c = \frac{M}{V_t} \quad (7)$$

Donde, ρ_c es la densidad compactada, M es el peso de la muestra en g, y V_t es el volumen compactado de la mezcla en cm^3 .

En función de estas dos densidades se calculan dos parámetros que darán una orientación significativa sobre las cualidades que presentan las formulaciones

pulverulentas frente a la compresión. Estos parámetros son: Índice de Carr o compresibilidad (%) y el Índice de Hausner

7.3. Determinación del Índice de Compresibilidad de Carr (porcentaje de compresibilidad) y de Hausner

Estos índices se expresan y se determinan mediante las fórmulas (8) y (9) (USP 32, 2008)

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\rho_c}{\rho_a} \quad (8)$$

$$\text{Índice de Carr} = \frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} (100) \quad (9)$$

Donde:

ρ_c : Densidad compactada, g/cm³

ρ_a : Densidad aparente, g/cm³

Los resultados del índice de Carr se sustentan de acuerdo a la siguiente tabla:

Índice de Carr como indicativo de la capacidad de flujo de un polvo	
Índice de Carr (%)	Tipo de flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Aceptable
23-35	Malo
33-38	Muy malo
≥40	Extremadamente malo

Tabla 6. Capacidad de flujo de polvos de acuerdo al índice de Carr.

Por otro lado el índice de Hausner que se utiliza para medir la capacidad de flujo de los polvos, indica que una fracción inferior a 1.25 es un flujo aceptable.

7.4. Ángulo de reposo

Conocer el ángulo de reposo es orientativo sobre las propiedades reológicas de los polvos. Incluso podemos prever posibles adherencias entre sus propias partículas o con las paredes de la tolva de la máquina de comprimir.

Se mide el diámetro del cono de polvo y se calcula el ángulo de reposo mediante la ecuación (10) (USP 32, 2008).

$$\tan \vartheta = \frac{\text{Cateto opuesto}}{\text{Cateto adyacente}} \quad (10)$$

Donde: ϑ = ángulo de reposo (°)

Cateto opuesto = altura del cono formado por la masa de polvos (cm)

Cateto adyacente = radio promedio de la circunferencia formada por la masa de polvos (cm)

En general, se acepta el criterio de que ángulos de reposo (de mezclas pulverulentas) superiores a 50° son indicativos de mala fluidez, mientras que valores cercanos a 25° para dicho ángulo indican mezclas de libre deslizamiento.

8. Control de calidad sobre comprimidos

8.1. Tamaño (Diámetro y altura)

Las dimensiones físicas del material junto con la densidad de los materiales en la formulación de las tabletas determinarán su peso. Las dimensiones (diámetro y altura) se acostumbran a medir con un vernier o un tornillo micrométrico que da lecturas en décimas de milímetro. Las medidas deben tener máximo una variación del 5% del valor estandarizado. Variaciones pequeñas de la altura o el diámetro no deben notarse a simple vista. Si se mantiene la presión de la tableteadora constante, el grosor cambiará según las variaciones durante el llenado de matrices reflejándose en el peso del comprimido. Los factores que influyen el grosor de las tabletas son:

1. Las propiedades físicas de las materias primas incluyendo la forma cristalina y la densidad verdadera y aparente.
2. Las longitudes de los punzones superiores e inferiores.
3. Las propiedades de granulación incluyendo la densidad, el tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula.

Indirectamente se controla el grosor, controlando las materias primas, condiciones de operación de la máquina, y las propiedades fundamentales del granulado. A veces el grosor de las tabletas se utiliza para medir las densidades bajo presiones estándar. Si se modifica una formulación haciendo más densa la tableta a cierta presión, provocará que estas tengan mayor fuerza mecánica y resistencia a la fractura, lo que conduce a que los tiempos de desintegración y de disolución se prolonguen.

8.2. Variación de peso

La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices. El mal mezclado del aglutinante influye también. Si el tamaño del gránulo es muy grande influye negativamente en el llenado de las matrices. Si el granulado tiene un amplio tamaño de distribución de partícula, tendrán localizadas no uniformidades y estratificación (poco mezclado o mucha vibración) en la tolva. Pequeñas diferencias en la longitud del punzón, y suciedad interior puede causar también variación de peso. Otras causas de la variación de peso son:

1. Tamaño y forma irregular del granulado
2. Exceso de finos
3. Humedad excesiva
4. Exceso de velocidad de compresión

5. Punzón inferior flojo

Como el peso se relaciona con las dimensiones de las tabletas, y como las tabletas contienen una cantidad de fármaco con respecto a la fórmula maestra, se puede chequear la cantidad de fármaco verificando durante el proceso el peso de un número establecido de tabletas (10 según la U.S.P) en forma individual (las utilizadas para el ensayo), hallando la media y comparando los pesos individuales con esta. No más de 2 tabletas deben quedar por fuera del límite de %, y ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite de porcentaje. La variación de peso puede deberse a la falta de uniformidad de los gránulos ya que el llenado siempre es volumétrico (USP 32, 2008).

8.3. Resistencia a la fractura

Este ensayo se engloba junto con los de resistencia a la abrasión o friabilidad, y resistencia a la deformación local o dureza dentro del apartado referente a las propiedades mecánicas de los comprimidos.

La resistencia a la fractura, tal y como su nombre indica, cumple con el objetivo de comprobar si el lote de comprimidos estudiado podrá resistir las diversas manipulaciones que ejercerán sobre él los siguientes pasos de procesado y acondicionamiento sin que se produzca la fractura de aquellos. El ensayo podemos definirlo como la fuerza mínima que es necesaria ejercer sobre el eje mayor del comprimido para fracturarlo (Konkel, 1997).

8.4. Friabilidad

Los comprimidos que presentan una tendencia a la pérdida de parte de su masa en forma de polvo o de partículas pequeñas como consecuencia del rozamiento y abrasión entre ellos y con los elementos que forman parte de la cadena de producción, carecen del aspecto y elegancia exigidos para su comercialización y además, pueden ocasionar una disminución en los niveles de aceptación por parte del paciente. También originan suciedad y contaminación de las áreas del procesado y manufactura, como son las dedicadas a procesos de recubrimiento,

acondicionado y empaquetamiento. Producen, igualmente, variaciones en la uniformidad de masa y contenido en principio activo del comprimido.

Este ensayo de friabilidad, expresa la resistencia que opone la superficie de los comprimidos sin cubierta a la pérdida de masa por erosión. La determinación de la friabilidad se lleva a cabo con aparatos que reciben el nombre de friabilómetros (Gilbert, 2002).

8.5. Disolución

Las normas de velocidad de disolución descritas por las distintas farmacopeas para un determinado número de principios activos presentados en diversas formas farmacéuticas orales, ha hecho necesario garantizar la liberación en el organismo mediante ensayos de disolución en función del tiempo, que vendrán a completar el estudio de disgregación.

El hecho de que un principio activo deba disolverse en los fluidos gastrointestinales con anterioridad a su distribución en diferentes compartimentos del organismo, es decir, su secuencia farmacocinética, ha motivado la puesta a punto de numerosos métodos que con frecuencia han sido realizados de forma paralela.

La aparición de nuevas formas farmacéuticas, como las de acción retardada, ha exigido el desarrollo de métodos de control más estrictos. La composición de estas formas farmacéuticas, sobre una matriz inerte, puede ser opuesta a cualquier tipo de disgregación, de manera que la biodisponibilidad del principio activo que se podría prever sería errónea. En el caso de un comprimido no recubierto, la disgregación es un proceso necesario pero no garantiza qué biodisponibilidad vamos a tener. Necesitamos por tanto un método simple, reproducible y normalizado para que, en el caso de que uno de los parámetros no estuviera suficientemente definido, no hubiera variaciones en la cinética de liberación de productos idénticos. Podemos añadir a las exigencias impuestas por las farmacopeas que el conocimiento de las condiciones de liberación a partir de todas las formas sólidas es la base del comportamiento biofarmacéutico.

8.5.1. Cinética de disolución

El control de la liberación del principio activo contenido en comprimidos obtenidos por compresión directa, se realiza por medio de una sola cinética, pudiéndose prever su biodisponibilidad.

En el caso de comprimidos multicapa o con varios núcleos, nos encontramos con la superposición de varias cinéticas, como son las de orden 0, orden 1, etc. Generalmente, el resultado final sólo es accesible para los métodos de medida que proporcionan la concentración de soluto en el medio de disolución.

La velocidad con que el principio activo se dispone a la disolución está condicionada por su solubilidad, la naturaleza física de la parte no soluble del comprimido, como la humectabilidad y porosidad, y las fuerzas de unión entre partículas del principio activo y de los excipientes insolubles. Cuando la composición del medio en términos de concentración de principio activo no varía o la variación sea tan pequeña que podamos considerarla bajo las condiciones "sink", el pH no cambia de forma significativa, y las condiciones hidrodinámicas también sean constantes, podremos afirmar que se trata de un fenómeno continuo.

Por último, la determinación de la cinética de disolución de un principio activo en un determinado medio de disolución, exige que el parámetro variable existente sea la concentración de principio activo liberado al medio (Wagner, 1969).

8.5.1.1. Modelos para el ajuste de cinéticas de liberación

La liberación de un fármaco es un fenómeno complejo, que dependerá entre otros factores como la cristalinidad, solubilidad, cantidad y tamaño de partícula del fármaco, de factores dependientes del medio donde tiene lugar la liberación, y por último, de los demás componentes de la formulación, del tipo de forma farmacéutica y del método de elaboración (Viseras, 2008).

8.5.1.2. Modelo de cinética orden cero

La denominación del modelo de orden cero surge de la base teórica desarrollada para el estudio cinético de reacciones químicas, en las que el término "orden" de reacción se refiere a la forma en que la concentración de una sustancia influye en la velocidad de una reacción química, de manera que se denomina "cinética de orden cero" aquella en la que la velocidad es independiente de la concentración.

La ecuación correspondiente al modelo cinético de orden cero, en el que la velocidad de disolución es constante e independiente de la cantidad de fármaco disuelto, asumiendo que el área desde la que se libera el fármaco sea constante (la forma farmacéutica no hincha, ni disgrega), se obtiene la ecuación (11).

$$Q_t = Q_0 + Kt \quad (11)$$

Donde Q_t es la cantidad de fármaco liberado a tiempo t y Q_0 es la cantidad inicial de fármaco en solución. Dado que Q_0 suele ser igual a 0, la ecuación suele expresarse como:

$$Q_t = Kt \quad (12)$$

Esta relación se emplea satisfactoriamente para el ajuste de datos de liberación obtenidos con sistemas de liberación modificada de tipo osmótico y reservorio (Viseras, 2008).

8.5.1.3. Modelo de cinética orden uno

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en el modelo cinético de orden uno la velocidad de disolución es proporcional a la primera potencia de la concentración de fármaco disuelto.

A partir de la ecuación de Brunner y Tolloczko (Ecuación 13), asumiendo condiciones sumidero o "sink" y que C_s sea constante para un fármaco dado, obtenemos la ecuación (14).

$$\frac{dC}{dt} = k_1 S (C_s - C) \quad (13)$$

Donde S es la superficie del sólido y k_1 una constante con dimensiones de longitud²/t. C_s es la concentración de fármaco en la superficie de la partícula y C es la concentración de fármaco en el medio de disolución.

$$\frac{dC}{dt} = kS \quad (14)$$

Donde k es igual a $k_1 C_s$.

Como hicimos anteriormente, basta multiplicar por el volumen de disolución para obtener la ecuación (15) que expresa la cantidad de fármaco liberado en el tiempo:

$$\frac{dQ}{dt} = kS \quad (15)$$

Asumiendo, como proponen Hixson y Crowell (1931) y Gibaldi y Feldman (1967), que durante la disolución la forma del sólido no cambia, su superficie (S) será proporcional a la cantidad de fármaco que quede por disolver:

$$S \propto (Q_\infty - Q_t) \quad (16)$$

Donde Q_∞ es la dosis de fármaco y Q_t es la cantidad de fármaco disuelto tiempo t.

Sustituyendo en la ecuación (16) y separando las variables, obtenemos:

$$-\frac{dQ}{Q_\infty - Q_t} = k l dt \quad (17)$$

Donde kl incluye la constante de proporcionalidad entre S y $(Q_\infty - Q_t)$ y el signo menos indica la disminución de la cantidad de sólido al disolverse.

Integrando entre t_0 y t (teniendo en cuenta el periodo de latencia (t_0)), se obtiene:

$$(Q_\infty - Q_t) = Q_\infty e^{-kl(t-t_0)} \quad (18)$$

Ecuación que podemos hacer lineal, tomando logaritmos. Por otra parte, despejando la cantidad disuelta en función del tiempo obtenemos la ecuación (19) representativa de un proceso de orden uno (Viseras, 2008).

$$Q_t = Q_\infty (1 - e^{-kl(t-t_0)}) \quad (19)$$

8.5.1.4. Modelo de Higuchi o de la raíz cuadrada

Higuchi planteó el empleo de su ecuación a la liberación desde matrices homogéneas y granulares. Cuando se trata de matrices no porosas (homogéneas), no hinchables y en las que el fármaco se encuentra uniformemente disperso, se asume que el fármaco se disuelve en el seno de la matriz y

posteriormente difunde a través de ésta hasta la superficie. Conforme el fármaco se va liberando, la distancia de difusión se hace mayor, de manera que la variación de concentración de fármaco liberado progresa.

Si la matriz presenta poros, primero debe entrar el medio de disolución a través de éstos, por lo que resulta necesario introducir un factor de tortuosidad en la ecuación. Presuponiendo que la concentración de fármaco en la matriz es menor que su solubilidad y que la liberación del fármaco tiene lugar por lenta disolución y posterior difusión a través de los poros formados en la matriz por el disolvente, la ecuación de Higuchi se puede expresar como:

$$Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2C - \varepsilon C_s)Cst} \quad (20)$$

Donde ε es la porosidad de la matriz y τ es el factor de tortuosidad del sistema. La ecuación (20) asume además que el sistema no esté recubierto y que la geometría de la matriz no cambie durante la liberación.

Posteriormente, Lapidus y Lordi describieron la liberación de fármacos solubles en agua desde matrices hidrófilas de liberación prolongada, obteniendo:

$$Q_t = Q_0(S/V)\sqrt{\frac{Dt}{\tau\pi}} \quad (21)$$

Donde Q_t es la cantidad de fármaco disuelto a tiempo t , Q_0 es la dosis de la matriz, S el área superficial, V el volumen del medio de disolución, D el coeficiente de difusión del fármaco en el medio y τ la tortuosidad de la matriz. De manera general, es posible agrupar las ecuaciones que genera el modelo de Higuchi en la "ecuación de la raíz cuadrada" o "modelo de Higuchi simplificado":

$$Q = KH\sqrt{t} \quad (22)$$

Donde KH es la constante de disolución de Higuchi. La ecuación (22) ha sido ampliamente usada para describir la liberación de fármacos desde distintos tipos de formas farmacéuticas, incluyendo sistemas transdérmicos y matrices de administración oral (Viseras, 2008).

IX. Planteamiento del problema

Más del 60% de nuevos fármacos que están actualmente en desarrollo son considerados como poco solubles. Por lo tanto, depende de la selección de excipientes en la formulación que participen en el aumento de la disolución de estos fármacos, lo que en consecuencia incrementaría la biodisponibilidad. La solubilidad del fármaco determina la subsecuente velocidad y grado de liberación (Balasubramaniam, 2009).

Se ha reportado que el perfil plasmático de NP en formas de dosificación de liberación modificada disminuyó la morbilidad y la mortalidad, previniendo el infarto al miocardio en pacientes con *diabetes mellitus* y reducción de la aterosclerosis (Samnu, 1986). Estos hechos justifican el interés por controlar la forma la liberación del fármaco. Un patrón de entrega de dosificación de liberación modificada son los sistemas osmóticos bicompartimentales que liberan el fármaco con una cinética de liberación de orden cero para producir niveles plasmáticos dentro del intervalo deseado. Diferentes variables de formulación han sido estudiadas y optimizadas para conseguir el perfil de liberación deseado. Además se puede predecir, el rendimiento *in vivo* de la formulación optimizada. Una de estas variables de la formulación es el recubrimiento pelicular pues es uno de los parámetros críticos en el diseño de sistemas osmóticos. Debe ser semipermeable y debe ser capaz de mantener estables la forma y las dimensiones del dispositivo para garantizar que su volumen sea constante; además, tiene que resistir las agresiones del tracto gastrointestinal, así como las relacionadas con el pH (Theeuwes, 1985). Modificando la cantidad de plastificante en la membrana semipermeable, así como la adición de superdisgregantes en la formulación son opciones disponibles para controlar su liberación, en comparación a las que actualmente se encuentran en el mercado. Asimismo el desarrollo de sistemas osmóticos tiene un fuerte potencial en el mercado, como se desprende de los productos comercializados y el número de patentes concedidas en los últimos años.

X. Hipótesis

El uso del Opadry® CA clear con diferentes concentraciones de polietilenglicol es una alternativa en el recubrimiento pelicular de comprimidos osmóticos bicompartimentales, que permitirá obtener cinéticas de liberación de orden cero del nifedipino. Asimismo la adición de superdisgregantes a la formulación de comprimidos osmóticos bicompartimentales permitirá reducir el tiempo de latencia en la liberación del fármaco.

XI. Objetivos

11.1. Objetivo general

Evaluar el efecto del recubrimiento pelicular del excipiente Opadry® CA clear con concentraciones de polietilenglicol al 10, 20 y 30% sobre la liberación *in vitro* de nifedipino a partir de comprimidos osmóticos bicompartimentales comparados con el comprimido osmótico comercial Adalat OROS®.

11.2. Objetivos específicos

- Caracterizar fisicoquímicamente el nifedipino.
- Elaborar comprimidos osmóticos bicompartimentales
- Realizar el recubrimiento pelicular a los comprimidos osmóticos bicompartimentales con tres diferentes productos Opadry® CA
- Perforar los comprimidos osmóticos bicompartimentales con taladro mecánico.
- Analizar mediante microscopía electrónica de barrido el recubrimiento pelicular y el orificio de los comprimidos elaborados.
- Comparar la liberación *in vitro* de nifedipino de acuerdo a lo establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 32) entre los comprimidos osmóticos producidos y el comprimido comercial Adalat OROS®.
- Determinar el comportamiento de los superdisgregantes en cada una de las formulaciones y su influencia en el tiempo de latencia en liberación del nifedipino.

XII. Materiales y métodos

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

El nifedipino (NP), los productos Opadry CA[®], la hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M Lote: WI23012N01) y los productos de óxido de polietileno (Polyox WSR-80NF Lote: VL1955S5I1 y Polyox Coagulant Lote: XG0855S5C3) fueron donados por la compañía Colorcon de México S.A. de C.V. y se utilizó Nifedipino Sustancia de Referencia (SR) (FEUM, Lote: 60116) con pureza del 99.46%.

Los superdisgregantes utilizados en el estudio: Explosol (Lote: 105019137), Polyplasdone XL (Lote: 03700177318) y Solutab (Lote: 18013/07) fueron proporcionados por el Laboratorio de Farmacotecnia.

Todos los reactivos utilizados en el proceso de identificación fisicoquímica de NP, validación y cuantificación de NP fueron de grado reactivo.

Debido a la fotosensibilidad del NP todos los procedimientos fueron realizados en condiciones de oscuridad total o parcial.

12.1. Pruebas de identificación del principio activo

12.1.1. Titulación

Se realizó la titulación por duplicado con ácido perclórico en la cual se pesaron 4 g del principio activo en un matraz erlenmeyer de 250 mL, los cuales se disolvieron en 160 mL de ácido acético glacial con ayuda de un baño ultrasónico, se agregaron tres gotas del sistema indicador (SI) Naftolbenzeína y se tituló con solución de ácido perclórico 0.1 N hasta que viró a color verde.

La especificación para obtener un resultado satisfactorio marca que por cada gramo de NP se consumen no más de 0.12 mL de solución 0.1 de ácido perclórico (FEUM, 2004).

Solución 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 disolvió posteriormente en ácido acético glacial en un matraz Erlenmayer de 250 mL; se agregaron dos gotas del SI cristal violeta y se tituló con la solución de ácido perclórico, hasta que el violeta viró 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 N.

12.1.2. Punto de fusión

Los puntos de fusión se obtuvieron en un Fisher Johns

Procedimiento

Se limpió perfectamente la platina metálica del aparato para determinar puntos de fusión. Se colocaron aproximadamente 0.05 g (3 ó 4 cristales pequeños) del nifedipino en un cubre objetos limpio, y fue llevado a la superficie de la platina metálica. 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.

12.1.3. Infrarrojo

El espectro IR del NP fue registrado en una frecuencia de 4000-450 cm^{-1} en un espectrofotómetro FT-IR Perkin Elmer Spectrum 100. Donde se corrigió y

normalizó la línea base. Posteriormente se comparó con los espectros reportados en la literatura.

12.1.4. Ultravioleta

Solución estándar

Se preparó una solución stock estándar con una concentración de 1 mg/mL de SR nifedipino en metanol. La preparación de la solución estándar fue de 0.1 mg/mL de la solución stock estándar en metanol

Solución muestra.

En un matraz volumétrico de 10 mL se adicionaron 14 mg de NP, se añadieron 1 mL de cloroformo y se aforó 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.

De acuerdo a la absorbancia obtenida por espectrofotometría de UV del pico mayor de la solución muestra, esta deberá corresponder a la de la solución estándar (USP 32, 2009).

12.2. Estudios de preformulación

12.2.1. Ángulo de reposo

Se realizaron las pruebas de preformulación a las mezclas de fármaco-excipientes y excipientes de la capa del fármaco y a la capa de empuje respectivamente a comprimir.

El ángulo de reposo se determinó mediante el método de embudo (Phani, 2008). Se tomó una muestra de 10g la cual fue pesada y se deslizó a través de un embudo. La altura del embudo se ajustó de forma que la punta del mismo simplemente tocara el montón de gránulos. Se dejó que el polvo pasara libremente por el embudo hasta la superficie. Se midió el diámetro del cono de polvo y se calculó el ángulo de reposo.

12.2.2. Determinación del Índice de Carr y de Hausner

Estas mediciones incluyeron la determinación previa de las densidades aparente y compactada.

Densidad Aparente: Se tomó una cantidad de 10g de polvo en una probeta graduada y se registró el volumen inicial de los gránulos (Phani, 2008).

Densidad compactada: El volumen se midió tras golpear los gránulos 500 veces aproximadamente, la probeta en la que se encontraba el polvo y se registró el volumen compactado (Phani, 2008).

Cuando se obtuvieron los datos de la densidad aparente y compacta se calcularon los índices de Carr y Hausner.

12.3. Elaboración de comprimidos osmóticos bicompartimentales

Se realizaron 4 lotes de 200 núcleos bicompartimentales, cada uno de ellos con una formulación diferente, tal como se muestra en la tabla 7.

Los superdisgregantes utilizados fueron glicolato sódico de almidón (GSA) "Explosol", croscaramelosa sódica (CS) "Solutab" y crospovidona (CPVP) "Polypasdone[®] XL)

Formulación	1	2	3	4	Fuente
Capa "pull"	(p/p%)	(p/p%)	(p/p%)	(p/p%)	
Nifedipino	15	15	15	15	Colorcon, Inc.
Cloruro de sodio (J.T. Baker)	2	2	2	2	
Óxido de polietileno(POLYOX™ WSR N-80)	76	71	71	71	Colorcon, Inc.
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel HPMC K4M CR)	7	7	7	7	Colorcon, Inc.
Superdisgregante		5 (CPVP)	5 (CS)	5 (GSA)	
Total	100	100	100	100	
Capa "push"					
Óxido de polietileno (POLYOX™ WSR Coagulant)	70	69	69	69	Colorcon, Inc.
Cloruro de sodio (J.T. Baker)	30	30	30	30	
Colorante		1	1	1	
Total	100	100	100	100	

Tabla 7. Formulaciones propuestas para el desarrollo experimental.

Elaboración capa del fármaco (*pull*)

Para la elaboración de la capa "*pull*" de los comprimidos se pesaron las materias primas en una balanza analítica (Mettler Toledo, mod. AB204-5/TAC). Se mezclaron los excipientes según su formulación para preparar la capa de cada formulación en un mezclador de pantalón por 8 minutos a 9 rpm.

De la mezcla obtenida para formar la capa "*pull*" de un comprimido se pesaron 200 mg; y se comprimió por 5 s en una prensa hidráulica (Carver, mod.3912) a 500 psi. Con punzones de 9 mm. Tal como se muestra en la figura 15.

Elaboración capa de empuje "*push*"

Para obtener la segunda capa se pesaron 100 mg de la mezcla correspondiente a cada formulación y se mezclaron de acuerdo a las condiciones anteriormente

descritas. La mezcla obtenida se colocó en la matriz de la prensa hidráulica, la cual fue acompañada de la capa "puff" y comprimida a 500 psi.

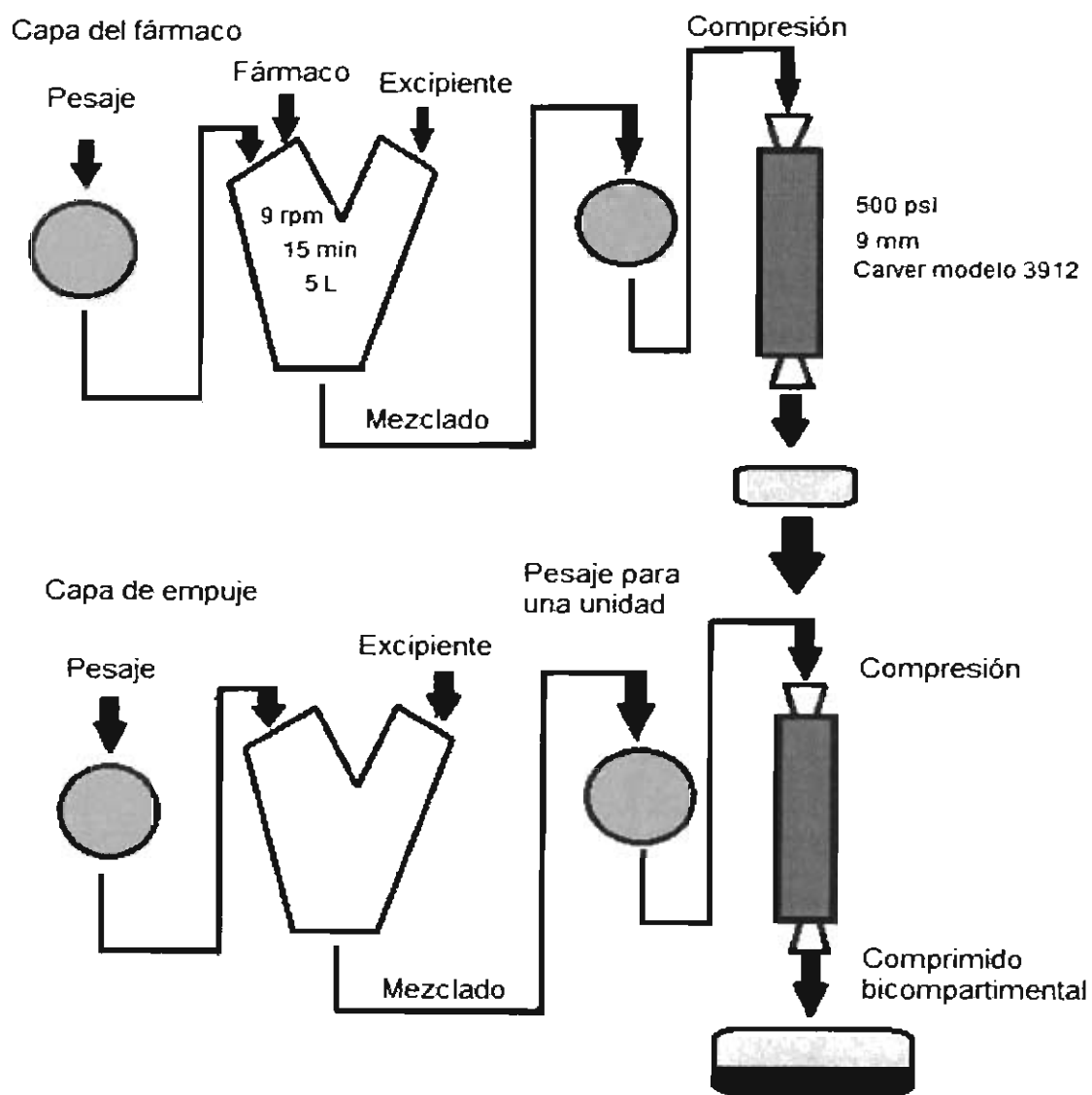


Figura 15. Esquema general de la elaboración de los comprimidos osmóticos bicompartimentales.

12.4. Control de calidad de los comprimidos

A los 4 lotes de comprimidos osmóticos bicompartimentales se les realizaron las siguientes pruebas para constatar su calidad ya fuese antes y después del proceso de recubrimiento pelicular. Asimismo, las pruebas también fueron aplicadas al medicamento de referencia Adalat Oros®.

12.4.1. Medición de altura y diámetro

Se seleccionaron aleatoriamente 10 comprimidos de cada formulación y se midieron con un vernier digital VWR Stainless hardened. Se registraron los valores de la media, \pm desviación estándar y coeficiente de variación (Kesavan, 2008).

12.4.2. Variación de peso

Se seleccionaron aleatoriamente 10 comprimidos de cada lote de cada formulación y se pesaron en una balanza digital Mettler Toledo, mod.AB204-5/TAC. Se registró la media, \pm desviación estándar y el coeficiente de variación (Kesavan, 2008).

12.4.3. Resistencia a la fractura y friabilidad

Se midió la resistencia al aplastamiento de las tabletas de las diferentes formulaciones utilizando un medidor de dureza Pharma Alliance Group Modelo: PAH 01.

La friabilidad se realizó con 6 g de cada formulación en un medidor de friabilidad TEMSA Modelo: JTR- 04. 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 (friabilidad). Se registraron los valores de la media, \pm desviación estándar y el coeficiente de variación (Kesavan, 2008).

12.5. Recubrimiento pelicular

El recubrimiento pelicular se realizó con los productos Opadry® CA a cada una de las formulaciones a través de bombo convencional. Estos productos identificados con la denominación 500F190004, 500F190005, 500F190006, los cuales contenían 10, 20 y 30% de proporción de polietilenglicol como plastificante respectivamente; el resto estaba conformado por acetato de celulosa.

Con el propósito de facilitar la identificación, dichos productos se nombraron de la siguiente manera: Opadry® CA-PEG 10, Opadry® CA-PEG 20 y Opadry® CA-PEG 30.

Para la realización del proceso de recubrimiento pelicular se utilizó un motor (Erweka, mod. AR 402) el cual sostenía un bombo de acero inoxidable con capacidad para 15L.

El tamaño de lote a recubrir fue de 1 kg, con inclusión de tabletas placebo. La ganancia en peso que se fijó para proceso de recubrimiento fue del 18%.

Para obtener la solución de recubrimiento, el producto Opadry® CA fue disuelto en solución acetona-agua (95:5), hasta obtener una solución.

Las condiciones del recubrimiento se muestran en la tabla 8.

Condiciones de recubrimiento	
Carga del bombo	1 kg
Velocidad de bombo (precalentado)	11 rpm
Velocidad de bombo (proceso)	16 rpm
Bomba peristáltica	5 rpm
Presión	25 psi
Temperatura de proceso	20-28°C
Distancia de pistola de aspersión (BINKS, mod.460)	12-13 cm

Tabla 8. Condiciones experimentales del recubrimiento pelicular a controlar.

Asimismo se utilizó una pistola de aspersión (BINKS, mod.460) con una abertura del abanico de 9.5cm sostenida por un soporte para la dosificación de la solución de recubrimiento, conectada a una bomba peristáltica (Watson Marlow, mod. Sci 323) y a una fuente aire comprimido.

Por otro lado, la solución de recubrimiento se mantuvo en constante agitación a través de una parrilla de agitación (Barnstead Thermo Lyne, mod. Gmare). La temperatura del proceso fue controlada por medio de una pistola de aire caliente y frío (Infiniti, mod. Conair) y se monitoreo con un termómetro infrarrojo (Oakton, mod InfraPro) a una distancia aproximadamente de 30cm de la cama de tabletas.

Para cuestiones de seguridad se contó con un extractor de polvos, que se hallaba en la parte superior del bombo con el fin de remover el polvo fino de la película seca y el disolvente que se volatiliza (Figura 16).

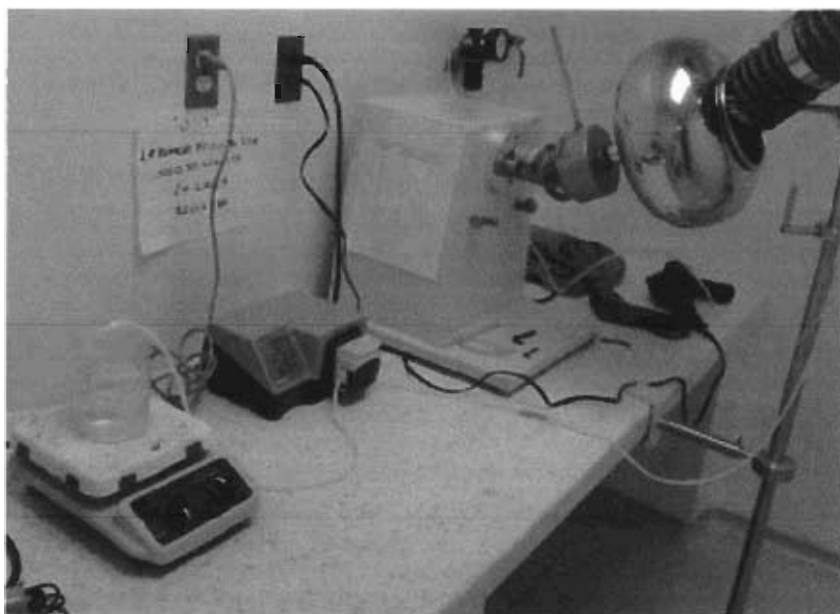


Figura 16. Componentes utilizados durante el proceso de recubrimiento pelicular.

Para la evaluación del proceso de recubrimiento pelicular se calculó el rendimiento, la eficiencia y el aumento en peso adquirido al término del mismo. Así también se analizó el grosor de la película mediante microscopía electrónica de

barrido con apoyo del laboratorio de espectroscopia de la Facultad de Química de la UNAM.

12.6. Perforación

La perforación de los comprimidos después del recubrimiento pelicular se llevó a cabo con un taladro mecánico (Pros Kit IPK-500), utilizando brocas de diámetro de 1mm y 0.5mm. El orificio realizado se analizó mediante microscopia electrónica de barrido.

12.7. Captación de agua

Con la finalidad de predecir el comportamiento de la película semipermeable en condiciones reales, se estudió la cantidad de agua retenida por el comprimido, en función del tiempo. Para ello, se colocaron en 30 ml de buffer de fosfatos 0.05 M pH 7.4 (SBF) tres tabletas recubiertas al azar, con los tres diferentes productos Opadry® CA sin perforación y no importando la formulación.

Se tomaron tiempos de muestreo de cada 15 minutos en la primera hora y posteriormente cada 30 minutos hasta llegar a las 6 horas o hasta que explotaran los comprimidos.

Toma de muestra

Al momento de sacar la tableta del SBF, fue removida la cantidad de agua en exceso a través de un papel absorbente, inmediatamente después, esta fue secada al vacío por medio de un desecador con vacío durante 5 min con el fin de quitar el exceso de agua en su superficie. Se tomó el peso de la muestra a través de una balanza analítica, de acuerdo a los tiempos de muestreo.

Análisis

Se calculó el porcentaje de agua retenida, a cada intervalo de tiempo, utilizando la ecuación (11).

$$W = \frac{w_f - w_o}{w_o} \times 100 \quad (23)$$

Donde:

W= Porcentaje de agua retenida

Wf= Peso final de la muestra

Wo= Peso inicial de la muestra

12.8. Uniformidad de contenido

La prueba de uniformidad de contenido se realizó con base a la USP 32.

Muestra

Se seleccionaron 10 tabletas aleatoriamente, las cuales fueron trituradas hasta obtener un polvo fino. El procedimiento fue aplicado a cada una de las tabletas.

Se tomó el polvo de cada tableta y se disolvieron en 50 ml de metanol, usando un matraz de 100 ml. La solución se agitó vigorosamente hasta obtener una solución; ésta se llevó a volumen y se filtró (poro de 11 μm).

Se midió su absorbancia a una longitud de onda de 238 nm con un espectrofotómetro UV Cary 50, usando como blanco metanol.

Estándar

Se utilizaron 7.5 mg de SR nifedipino disueltos en 250 ml de metanol. Con el fin de obtener una concentración de 0.3 mg/ml

Análisis

El contenido del principio activo en porcentaje fue calculado con base a la absorbancia de 0.03 mg/ml de nifedipino a partir de la fórmula (24).

$$\text{Resultado} = \left(\frac{r_u}{r_s}\right) \left(\frac{C_s}{C_u}\right) (100) \quad (24)$$

Donde:

r_u = Absorbancia de la solución muestra

r_s = Absorbancia de la solución estándar

C_s = Concentración de RS Nifedipino en la solución estándar (mg/ml)

C_u = concentración de nifedipino en la solución muestra (mg/ml)

Posteriormente se calculó la desviación estándar (s) y la desviación estándar relativa (RSD). De acuerdo a la USP 32 el porcentaje obtenido debe estar entre el rango de 85%-115% según lo que declara la etiqueta. Así también el valor de RSD deber ser igual o menor a 6.0%

12.9. Calificación de disolutor

La calificación del disolutor se llevó a cabo de acuerdo al test de verificación de rendimiento de la disolución de la USP; con tabletas de prednisona de 10 mg para el lote Q0H398. El periodo de validez de la prueba es hasta 28 de febrero de 2013. Las tabletas de prednisona de la USP están provistas para usarse en esta prueba para los aparatos 1 y 2 en las pruebas generales de la USP en el capítulo de disolución (USP 32, 2008).

Procedimiento

Para determinar la cantidad de prednisona, se realizó la prueba de disolución siguiendo las siguientes condiciones mostradas en la tabla 9.

Condiciones de disolución	
Aparato 2	Paletas
Medio	Agua 37°C
Revoluciones por minuto	50
Volumen	500 MI
Tiempo (min)	30
Condiciones espectrofotométricas	
Modo	Ultravioleta (UV)
Equipo	UV Cary 50
Longitud de onda	242 nm
Celda	1 cm

Tabla 9. Condiciones de disolución de la prueba de calificación de disolutor.

Al término de la disolución se tomó una alícuota por cada vaso y se filtró inmediatamente (poro de 45 μm), posteriormente se leyó en el espectrofotómetro UV y se comparó con una solución de concentración conocida de prednisona de referencia.

Análisis

Se calculó el porcentaje disuelto de prednisona al tiempo de muestreo especificada para el aparato 2 (paletas). Se transformaron los datos de porcentaje disuelto a escala de logaritmo natural, y se determinó la media y la varianza, esto se realizó por duplicado.

Se calculó entonces, el promedio de las dos medias, las dos varianzas obtenidas, la media geométrica (GM) y el coeficiente de variación (%CV). Los resultados se compararon con la tabla de aceptación de la USP para esta prueba (ver tabla 10).

Aparato	Numero de vasos	GM*	%CV
2 (paletas)	12	26-38	6.6

Tabla 10. Límites del test de verificación de la calibración de disolutor (estos valores sólo son aplicables al lote Q0H398); * porcentaje de la cantidad etiquetada de prednisona disuelta por 30 min a 50 rpm.

12.10. Validación de método analítico

Se realizó la validación del método analítico, tomando en cuenta los siguientes puntos:

1. Precisión del sistema
2. Linealidad del sistema
3. Especificidad para métodos de liberación de control de calidad
4. Especificidad para métodos indicativos de estabilidad
5. Linealidad del método
6. Exactitud y precisión del método
7. Precisión intermedia

12.10.1. Linealidad del sistema

Se determinaron 5 niveles de concentración, comprendidos entre el 60% y 140%, incluyendo el 100% de la concentración del analito de interés por triplicado.

Se preparó una solución stock conteniendo 30 mg de SR nifedipino disueltos en 100 mL de SBF. Se adicionó una cantidad de metanol menor al 20% del volumen total para solubilizar el fármaco.

A partir del stock se determinaron los niveles tomando, 1580, 1360, 1120, 900 y 680 μ L y llevándolos a volumen en matraces de 10 mL en SBF.

Se construyó una curva de concentración (x) contra la respuesta obtenida (y). Se calculó la pendiente, el intercepto, el coeficiente de determinación (r^2). Donde r^2 deberá ser ≥ 0.9800

12.10.2. Precisión del sistema

Se prepararon de manera independiente, seis soluciones que representaron el 100% de la concentración del analito (30 mg) en la muestra procesada para su medición.

A cada muestra se le adicionó 7.5 mg de SR nifedipino, los cuales fueron diluidos en 250 mL de SBF.

Se calculó el CV, el cual deberá de ser $\leq 1.5\%$

12.10.3. Especificidad para métodos de liberación de control de calidad

Se analizó el blanco, el placebo y el producto terminado conforme al método propuesto, donde se les aplicó un barrido con el espectrofotómetro UV.

Para el caso del placebo y producto terminado se tomó el polvo de cada tableta y se disolvieron en 50 ml de SBF, usando un matraz de 100 ml. La solución se agitó vigorosamente hasta obtener una solución traslúcida; la solución se llevó a volumen y se filtró (filtro de 11 μm).

Para aceptar la prueba, en el blanco no deberá existir señal que interfiera con la respuesta del analito, así también el placebo. Para el caso del producto terminado la respuesta deberá ser correspondiente a la sustancia de interés.

12.10.4. Especificidad para métodos indicativos de estabilidad

El NP fue degradado, al ser expuesto a la luz por 24 horas. Se analizó blanco, placebo y producto terminado. Ninguna señal de los productos de degradación generados debe interferir en la respuesta analítica.

12.10.5. Linealidad del método

Se realizó la cuantificación del fármaco. Se prepararon placebos y se le adicionó a cada uno de ellos el 60, 80, 100, 120 y 140% del fármaco respectivamente. A cada muestra se le realizó el método analítico. Se calculó la concentración real y se

graficaron los mg adicionados vs los mg recuperados. Se calculó el % de recobro para cada muestra, el promedio y el CV. En la gráfica se calculó el r^2 .

Para aceptar la prueba, el $r^2 \geq 0.98$; CV $\leq 6\%$ y el promedio del % de recobro tendrá que estar en el intervalo de 98% a 103%.

12.10.6. Exactitud y precisión del método

Se prepararon y analizaron 6 placebos cargados con una cantidad de NP conocida de 100% (30 mg). El promedio del % de recobro deberá estar incluido en el intervalo de 98% a 102% y un CV $\leq 2\%$.

12.10.7. Precisión intermedia

Se realizó el método analítico por duplicado por 2 analistas diferentes, 2 días diferentes del producto terminado. Para aceptar la prueba se realizó una prueba de F para varianzas de dos muestras y estas deben ser iguales o aproximadas para poder aceptar la prueba.

12.11. Perfil de disolución

En la prueba de disolución se utilizó un disolutor Hanson Research 72L siguiendo las condiciones que son descritas en la tabla 11.

Condiciones de perfil de disolución	
Aparato 2	Paletas
Medio	Buffer de fosfatos 0.05 M, pH 7.5 37°C
Revoluciones por minuto	100
Volumen	900 MI
Tiempos de muestreo (horas)	1, 2, 3, 4, 6, 8, 12
Condiciones espectrofotométricas	
Modo	Ultravioleta (UV)
Equipo	UV Cary 50
Longitud de onda	238 nm
Celda	1 cm

Tabla 11. Condiciones de disolución de la prueba de perfil de disolución.

Durante cada tiempo de muestreo, se transfirieron 5 mL de muestra para su lectura. Determinando la cantidad de nifedipino liberado usando proporciones filtradas de la solución muestra, y usando medio como blanco.

La cantidad de NP liberado, fue calculado de acuerdo a lo establecido en la FEUM.

Preparación de soluciones

Preparación medio de disolución

Buffer de fosfatos 0.05M pH 7.5

Se disolvieron 6.8 g de fosfato monobásico de potasio y 1 g de hidróxido de sodio en agua destilada, llevando a volumen para 1L. Posteriormente se ajustó el pH con solución 10 N de hidróxido de sodio hasta llegar a $\text{pH } 7.5 \pm 0.05$

El buffer fue desgasificado por baño ultrasónico antes de su uso, asimismo la temperatura fue de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Inicio de la prueba

Se colocaron 900 mL de medio de disolución en cada uno de los 6 vasos a utilizar (no sin antes el medio fuese desgasificado y llevado a la temperatura adecuada)

Se añadieron a los vasos de actinio las tabletas, acompañadas por sumergidores, tratando que sea en el menor tiempo posible; activando al término de esta operación el equipo de agitación.

Método y posición de muestreo

Para tomar la muestra en cada tiempo de muestreo, se realizó por medio de jeringas acompañadas de una manguera de aproximadamente de 10 cm de longitud.

Para la posición de muestreo, se tomó en cuenta la distancia media entre la superficie del medio y el fondo de la paleta y a menos de 1 cm de la pared del vaso.

La toma de muestra de todos los vasos se realizó lo más rápido posible. Al término de cada toma de muestra se repuso el medio de disolución ocupado.

Análisis UV

La muestra tomada fue filtrada por una malla de 45 μm , se colocó en la celda y se leyó directamente al espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 238 nm.

Análisis de resultados

Los resultados obtenidos fueron comparados con el producto comercial Adalat Oros[®] a través de la prueba de factor de similitud (f_2), de acuerdo a la fórmula (25).

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Pt)^2 \right] \right\}^{-0.5} \times 100 \quad (25)$$

Donde:

n = número de tiempos de muestreo

R_t = % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia

P_t = % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba

Para establecer que dos perfiles son similares, el resultado de la formula debe tener valores de 50-100, mientras que un valor obtenido por debajo de 50, resultará en que no hay similitud entre los perfiles de liberación.

XIII. Resultados y discusión

Pruebas de identificación del principio activo

Titulación

Para la estandarización de la solución de ácido perclórico en ácido acético 0.1N, se calculó la normalidad siendo esta de 0.11 N, considerando que cada 20.42 mg de biftalato de potasio son equivalentes a 1 ml de ácido perclórico 0.1N.

Conforme a la metodología descrita para la titulación de identificación del nifedipino se obtuvieron los datos mostrados en la tabla 12.

Muestras	Peso (g)	mL gastados
1	4.015	0.1
2	4.036	0.1

Tabla 12. Datos obtenidos de la prueba de titulación.

De acuerdo con lo especificado que por cada gramo de NP se consumen no más de 0.12 mL de solución 0.1 N de ácido perclórico, las muestras obtenidas entran en el intervalo de mL que exige la prueba, por tanto resulta satisfactoria a los requerimientos de la FEUM.

Punto de fusión

Para la determinación del punto de fusión se obtuvieron los resultados que se aprecian en la tabla 13.

Muestra	Punto de Fusión experimental
1	170°C
2	172°C
3	174°C

Tabla 13. Puntos de fusión obtenidos.

Con base, a los puntos de fusión sugeridos por Caira y por Florey (170-174°C), los valores presentados se encuentran en el intervalo de identificación de NP (Caira, 2003; Florey, 1989).

Infrarrojo

Los espectros de infrarrojo obtenidos, tanto de la muestra como del estándar utilizado se muestran a continuación en las figuras 17 y 18.

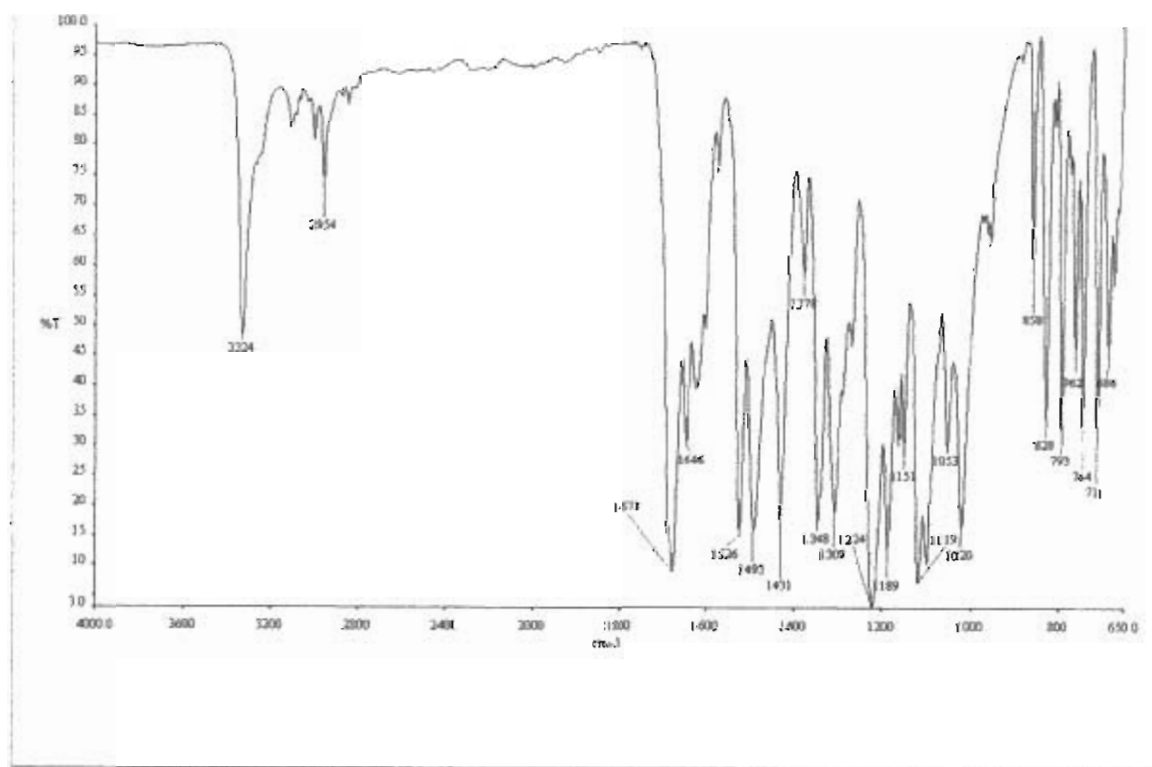


Figura 17. Espectro infrarrojo del estándar de nifedipino.

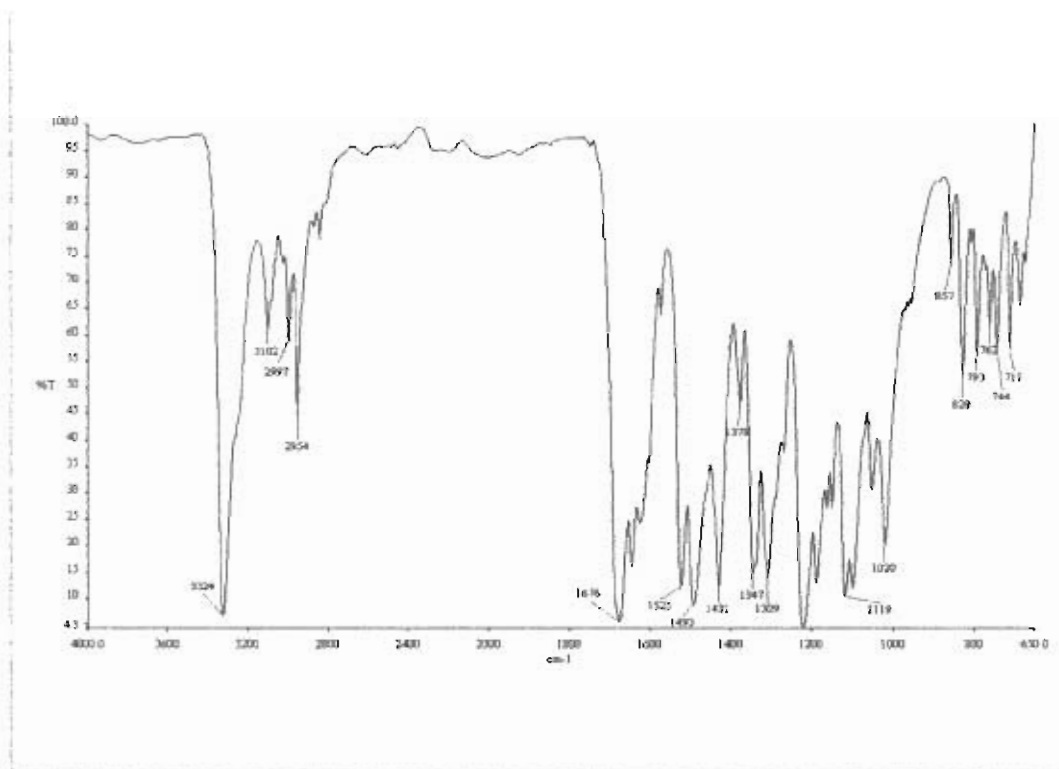


Figura 18. Espectro infrarrojo de la muestra de nifedipino.

De acuerdo a los espectros obtenidos, las asignaciones estructurales están relacionadas con las frecuencias señaladas para dicho compuesto, de acuerdo a Florey y Kanagathara (Florey, 1989; Kanagathara, 2011). Estas frecuencias se comparan en la tabla 14.

Asignaciones estructurales	Frecuencia en cm^{-1} para NP (Florey, 1989)	Frecuencias registradas en estándar	Frecuencias registradas en muestra
Estiramiento NH	3331	3324	3324
CH- aromático	3102	3102	3102
CH- alifático	2931, 2842	2954	2954
C=O éster	1689, 1679	1677	1676
-C=C- aromático	1625	1646	No registrado
NO ₂	1574, 1530, 1433	1526, 1493	1525, 1493
-C-CH ₃	1380, 1227	1378	1378
-C-O- éster	1121	1120	1120

Tabla 14. Asignaciones estructurales designadas a partir de sus respectivas frecuencias de la muestra, del estándar y de lo reportado por Florey para el espectro infrarrojo de NP.

Donde las banda de 3324 cm^{-1} en el espectro de la muestra y de la referencia respectivamente corresponden a una amina. La banda de 1676 y 1677 cm^{-1} es un estiramiento C=O de una amida secundaria. Las señales en 1525 , 1493 , 1526 , 1493 cm^{-1} corresponden al estiramiento aromático de N=O. Las bandas alrededor de las señales 1120 cm^{-1} son atribuidas al estiramiento de C-O-éster.

La molécula de nifedipino puro muestra siempre sus picos característicos los cuales son el estiramiento N-H alrededor de los 3431 cm^{-1} y una banda principal alrededor de los 1667 cm^{-1} indicando el estiramiento de C-O del grupo éster (Kanagathara, 2011).

Por tanto, las frecuencias obtenidas para la identificación del NP corresponden a lo reportado en la literatura.

Ultravioleta

De acuerdo a la USP 32, la absorbancia obtenida por espectrofotometría de UV del pico mayor de la solución muestra y de la solución de referencia, corresponden entre sí, alrededor de los 238 y 340 nm (Florey, 1989), con base a lo especificado. Los espectros se muestran en las figuras 19 y 20.

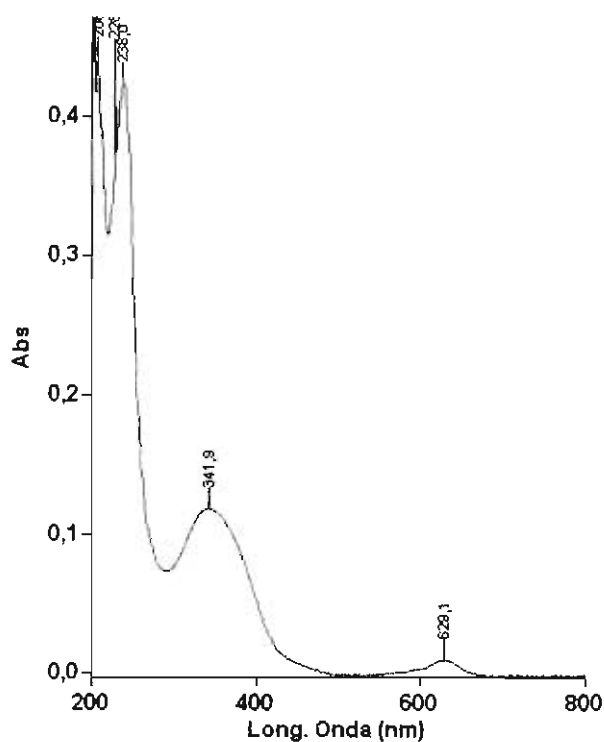


Figura 19. Espectro UV obtenido de la solución estándar.

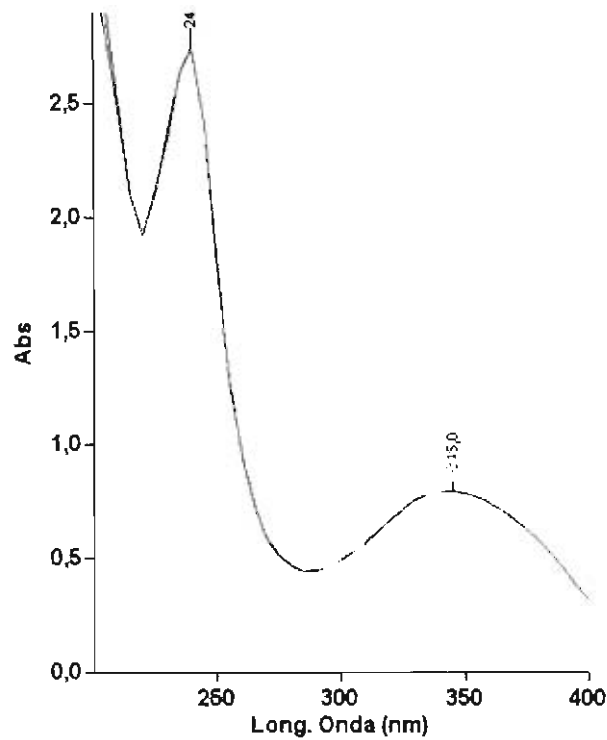


Figura 20. Espectro UV obtenido de la solución muestra.

La longitud de onda para nifedipino para su máxima absorción reportada por Florey en solución metanólica es alrededor de los 238 y 340 nm, correspondiente a la absorción de los anillos que presenta en su estructura química (Florey, 1989).

La longitud de onda obtenida cerca de los 240 y 345 nm en los espectros de la solución muestra y de referencia, coinciden con la reportada en la literatura, por lo que dicha prueba es satisfactoria.

Estudios de preformulación de mezclas

Determinación de propiedades de flujo

Los datos obtenidos de las propiedades de flujo de las diferentes formulaciones se muestran en la tabla 15.

Formulación	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente mg/mL	Densidad compactada mg/mL	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
1 capa "pull"	28.63	0.57	0.63	9.52	1.10
2 capa "pull"	32.61	0.35	0.42	16.66	1.2
3 capa "pull"	32.61	0.50	0.62	19.35	1.24
4 capa "pull"	31.79	0.52	0.61	14.75	1.17
Capa "push" de las 4 formulaciones	27.38	0.60	0.66	9.98	1.11

Tabla 15. Datos obtenidos de las propiedades de flujo para cada formulación.

De acuerdo a la tabla de índice de Carr como indicativo de la capacidad de flujo de un polvo la formulación 1 y 4 son excelentes.

En la formulación 1, los excipientes Óxido de polietileno (POLYOX™ WSR N-80) y la Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel HPMC K4M CR) muestran sus atributos de efectividad en cuanto a la fluidez que estos proporcionan a la formulación (Kim, 1995; Li, 2005).

En la formulación 4 se aprecia una buena fluidez. Se ha reportado que el glicolato sódico de almidón, conduce a mejores propiedades de flujo (Mustapha, 2010).

Por otro lado, las formulaciones 2 y 3 son buenos y aceptables respectivamente al índice de Carr, esto debido a la disminución en concentración de polietileno (POLYOX™ WSR N-80) en su formulación, ya que este excipiente ha demostrado actúa como aglutinante en sistemas de compresión directa. A menudo ofrecen un mejor flujo y propiedades de compactación a comparación de otros aglutinantes y su lubricidad también ayuda a las operaciones de formación de comprimidos (Kim, 1995).

En la capa *push* de las 4 formulaciones se aprecia el efecto del POLYOX™ WSR Coagulant el cual tiene la capacidad de brindar propiedades de flujo excelentes (Kim, 1995).

Por lo tanto, se demuestra que las propiedades de flujo obtenidas son propicias para el proceso de compresión directa de acuerdo a los resultados obtenidos.

Elaboración de comprimidos osmóticos bicompartimentales

El rendimiento de la cantidad de núcleos bicompartimentales elaborados se muestra en la tabla 16.

Formulación	Número de núcleos obtenidos	Rendimiento %
1	196	98.0
2	199	99.5
3	199	99.5
4	199	99.5

Tabla 16. Rendimientos obtenidos de la producción de núcleos bicompartimentales.

De acuerdo, a los resultados de porcentaje de rendimiento, este fue excelente debido al número de tabletas obtenido para las diversas formulaciones elaboradas, teniendo una pérdida mínima en estas, lo que se atribuye a accidentes al momento de pesar o a retención de polvo en los contenedores utilizados.

Control de calidad de los comprimidos

De los 4 lotes fabricados se les realizaron las pruebas descritas en la metodología para constatar su calidad antes del proceso de recubrimiento pelicular, obteniendo los siguientes resultados mostrados en la tabla 17.

Prueba de calidad	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Peso promedio (mg)	308.84±4.16 CV 1.34%	302.03±2.11 CV 0.70%	299.62±1.65 CV 0.55%	300.81±1.82 CV 0.60%
Altura (mm)	4.79±0.04 CV 0.91%	4.66±0.03 CV 0.75%	4.68±0.03 CV 0.75%	4.63±0.03 CV 0.79%
Diámetro (mm)	9.02±8.4x10 ⁻³ CV 0.09%	9.03±0.009 CV 0.09%	9.03±0.007 CV 0.08%	9.02±9.48x10 ⁻³ CV 0.10%
Dureza (Kg. F)	20.70±1.38 CV 0.91%	20.32±0.39 CV 1.96%	18.67±0.61 CV 3.28%	18.59±1.03 CV 5.58%
Friabilidad (%) 6 g	0.0	0.0	0.0	0.0

Tabla 17. Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, antes del proceso de recubrimiento (n=10). Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

En la prueba de variación de peso, los resultados que se obtuvieron, muestran una homogeneidad significativa entre las diferentes formulaciones, por lo que de acuerdo a lo que recomienda Glibert donde el CV sea < 6% para esta prueba; siendo que para las formulaciones 1, 2, 3 y 4 se obtuvieron CV 1.34, 0.70, 0.55, 0.6 respectivamente, por lo que las formulaciones dan a conocer que existe un buen pesaje entre sus diferentes componentes (Gilbert, 2002).

En el rubro de las pruebas de diámetro y altura se obtuvieron CV menor a 1%, señalados en las tabla 17. Esto demuestra que existe homogeneidad entre las formulaciones, así también señala que la compresión de los comprimidos, así como la medición del analista son las adecuadas.

En la prueba de resistencia a la fractura, se encontraron promedios alrededor de 20 kg/F, aunque los comprimidos tuvieron ciertas variaciones, en cuanto al CV de

las formulaciones 1 y 4, son aceptables, y no afectarán en lo que se refiere a la friabilidad, recubrimiento pelicular y disolución (Kesavan, 2008).

Los excipientes como el POLYOX™ WSR N-80, POLYOX™ WSR Coagulant, Methocel HPMC K4M CR y los superdisgregantes ayudan a que las propiedades mecánicas de los comprimidos como la resistencia a la fractura sea la óptima para someterlas a un recubrimiento pelicular (Moroni, 1995; Levina, 2004).

Para la prueba de friabilidad, Gilbert recomienda que sea de <0.5% cuando se realiza un recubrimiento pelicular, en este caso, los resultados obtenidos muestran que en ninguna formulación se sobrepasa este límite, por lo que se constata que el núcleo obtenido es el adecuado para someterlo a un proceso de recubrimiento pelicular y a consecuencia, los comprimidos no se rompan, es decir resistan el daño al manejo en el proceso, puesto que es un poco abrasivo (Gilbert, 2002).

Recubrimiento pelicular

En esta etapa, el recubrimiento pelicular se realizó con los productos Opadry® CA a cada una de las formulaciones antes descritas.

Para su evaluación se tomaron en cuenta el rendimiento, la eficiencia del proceso de recubrimiento y el aumento en peso que se logró, para cada proceso, los datos se muestran en las tablas 18, 19 y 20.

Recubrimiento Opadry® CA-PEG 10	Proceso 1 (%)	Proceso 2 (%)	Proceso 3 (%)	Proceso 4 (%)	Aumento en peso total (%)
Rendimiento	96.2	95.2	95.5	96.7	
Eficiencia	59.2	36.3	39.8	63.3	
Aumento en peso real	5.92	2.9	3.1	6.3	18.3

Tabla 18. Resultados obtenidos del recubrimiento con Opadry® CA-PEG 10.

En el recubrimiento con Opadry® CA-PEG 10, se realizaron en total 4 procesos para llegar al aumento en peso total del 18% requerido, haciendo notar que este

porcentaje en peso deseado es ideal, para la forma farmacéutica, en cuanto a sus propiedades de dureza y friabilidad que brinda, así como al grosor de la película buscado, correlacionado al medicamento de referencia utilizado.

Los procesos 2 y 3 con Opadry® CA-PEG 10, resultaron considerablemente bajos a comparación del 1 y 4 puesto que, la pistola de aspersion se tapaba constantemente por la evaporación del solvente, en este caso la solución de Acetona-Agua; provocando que el polimero, afectara su salida. Para el proceso 4, se optimizó, este problema, dando limpieza, a la pistola, así como dando mayor velocidad a la bomba peristáltica (7 rpm) y controlando la temperatura, tratando de no sobrepasar como límite los 28°C, teniendo en cuenta que la acetona se evapora a temperatura ambiente a 20-24°C (Pubchem, 2013) a fin de que la solución no se evaporara y no tapara la pistola de aspersion.

Recubrimiento Opadry® CA-PEG 20	Proceso 1 (%)	Proceso 2 (%)	Proceso 3 (%)	Aumento en peso total (%)
Rendimiento	98.6	96.1	98.6	
Eficiencia	84.7	62.5	21.0	
Aumento en peso real	8.4	7.5	2.5	18.5

Tabla 19. Resultados obtenidos del recubrimiento con Opadry® CA-PEG 20.

En el recubrimiento con Opadry® CA-PEG 20 no existieron problemas, con respecto a la solución de recubrimiento, sin embargo, se cayó en la cuenta de que la solución se tardaba más tiempo en solubilizarse a comparación del recubrimiento anterior con Opadry® CA-PEG 10 esto debido al aumento de concentración de PEG el cual es insoluble en la acetona. Para este recubrimiento solo se necesitaron 3 procesos para llegar al aumento en peso deseado, en este caso se llegó a un 18.5%.

Las películas utilizadas con acetona como solvente son transparentes, mientras que las películas que usan mezclas de agua/acetona son opacas. Esta opacidad sugiere que el acetato de celulosa es esencialmente inmisible con el PEG. El incremento de concentración de PEG, podría disminuir la suavidad de la superficie, ya que estudios demuestran que la película de recubrimiento de la

parte central del comprimido es 30% más delgada que el resto de la superficie cuando se recubre para obtener un 10% en ganancia en peso (Malaterre, 2009).

Recubrimiento Opadry® CA-PEG 30	Proceso 1 (%)	Proceso 2 (%)	Aumento en peso total (%)
Rendimiento	97.7	98.9	
Eficiencia	75.4	90.5	
Aumento en peso real	7.5	11.7	19.3

Tabla 20. Resultados obtenidos del recubrimiento con Opadry® CA-PEG 30.

Para el recubrimiento con Opadry® CA-PEG 30, la eficiencia y el rendimiento mejoraron considerablemente, así como la reducción del tiempo de proceso. Para este recubrimiento solamente fueron necesarios 2 procesos y se llegó a un aumento en peso del 19.3%

En cuanto a otros parámetros críticos del proceso, como la presión del tamizado, la velocidad de rotación del bombo y la velocidad del flujo, por parte de la bomba peristáltica, se mantuvieron constantes, en todos los recubrimientos, por lo que no fueron factores que hayan afectado el proceso en general, ya que se cuidaron desde el principio.

Se observó el grosor de la película mediante microscopía electrónica de barrido. Para el caso del medicamento de referencia se apreció un grosor de 200 μm (figura 21) aproximadamente. Mientras que para el recubrimiento pelicular hecho con el producto Opadry® CA-PEG 10 muestra que el grosor de la película se encuentra entre los 300- 330 μm (figuras 22, 23, 24).

El grosor de la película semipermeable obtenido en el producto Opadry® CA-PEG 20 fue de aproximadamente de 250 a 300 μm (figuras 25, 26, 27), ligeramente menos delgada que con el recubrimiento con Opadry® CA-PEG 10.

En el caso de espesor obtenido por el producto Opadry® CA-PEG 30 se obtuvieron grosores de entre 360 a 370 nm (figuras 28 y 29).

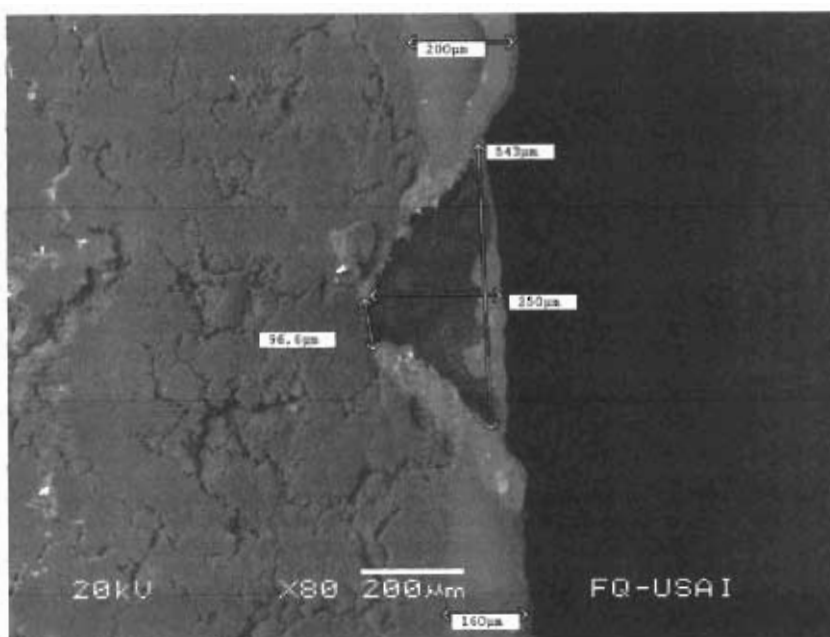


Figura 21. Microfotografía electrónica de barrido de un corte transversal de una tableta de Adalat OROS®.

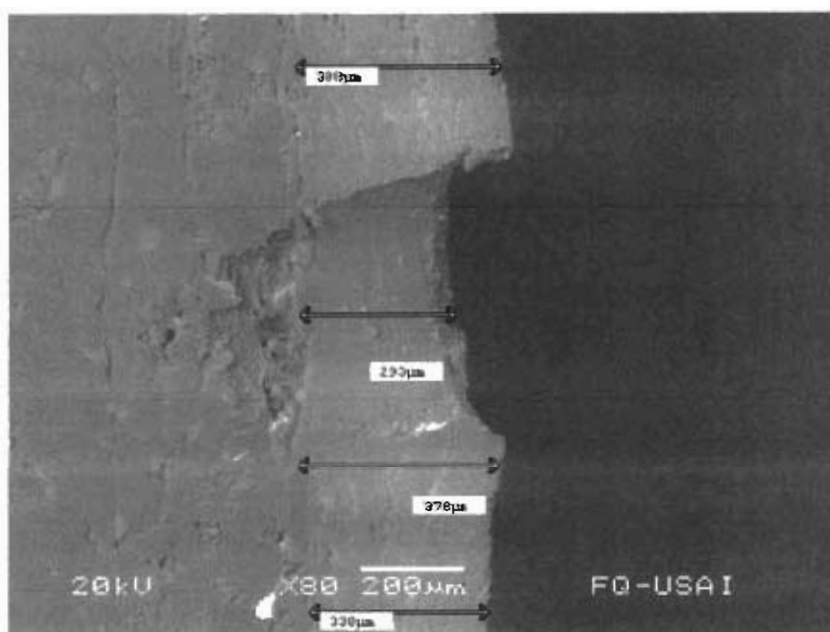


Figura 22. Microfotografía electrónica de barrido de corte transversal de una tableta con Opadry® CA-PEG 10, con perforación con broca de 1mm.

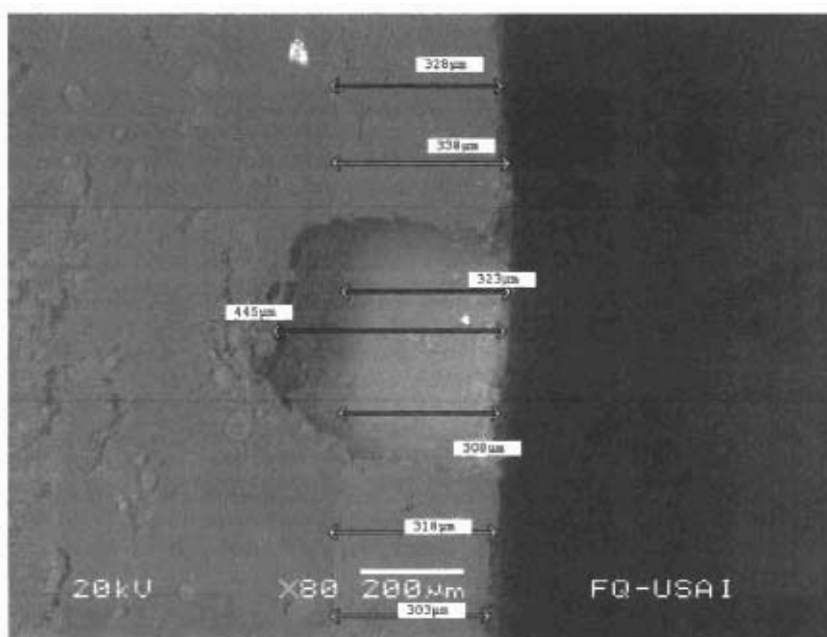


Figura 23. Microfotografía electrónica de barrido de corte transversal de una tableta con Opadry® CA-PEG 10, con perforación con broca de 0.5 mm.

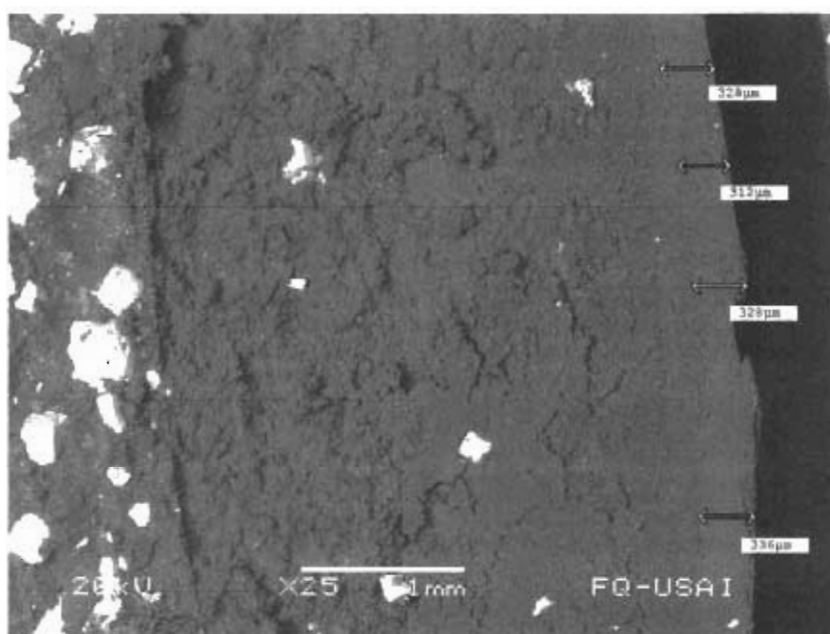


Figura 24. Microfotografía electrónica de barrido donde se muestra el espesor de la película con el producto Opadry® CA-PEG 10.

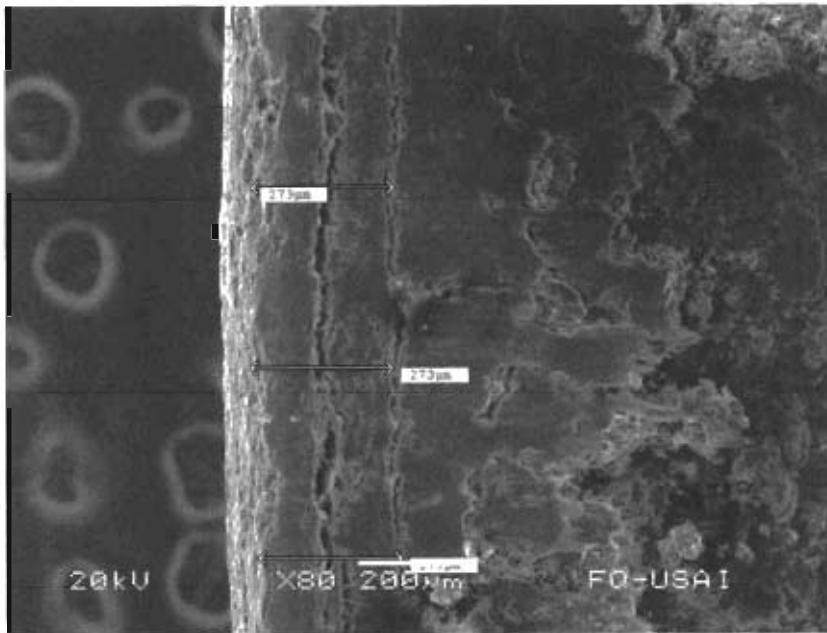


Figura 25. Microfotografía electrónica de barrido donde se muestra el espesor de la película con el producto Opadry® CA-PEG 20 en corte transversal de un comprimido perteneciente a la formulación 1.

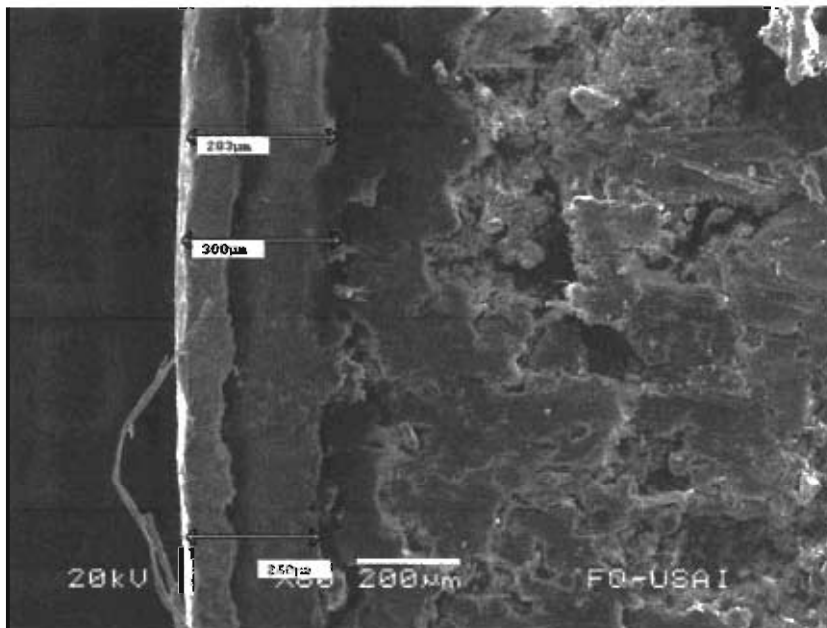


Figura 26. Microfotografía electrónica de barrido donde se muestra el espesor de la película con el producto Opadry® CA-PEG 20 en corte transversal de un comprimido perteneciente a la formulación 2.

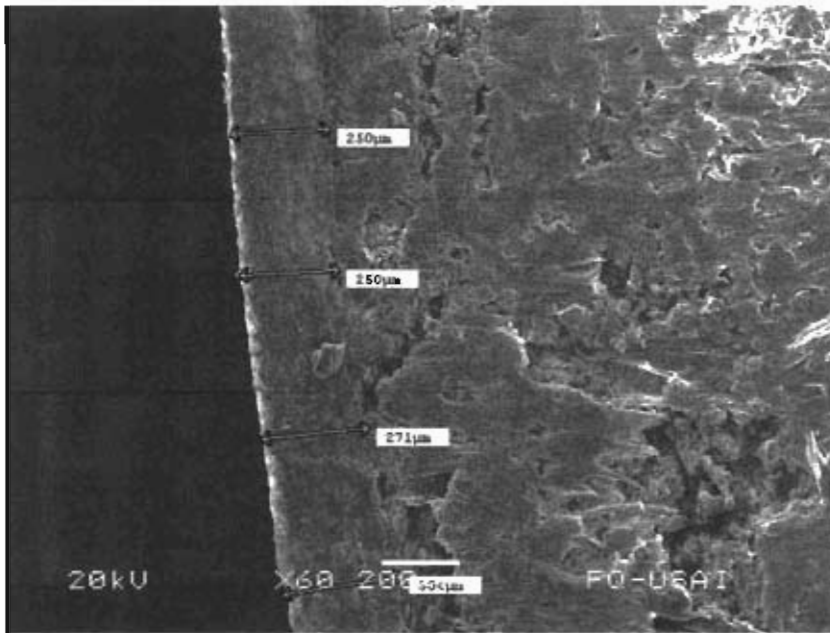


Figura 27. Microfotografía electrónica de barrido donde se muestra el espesor de la película con el producto Opadry® CA-PEG 20.

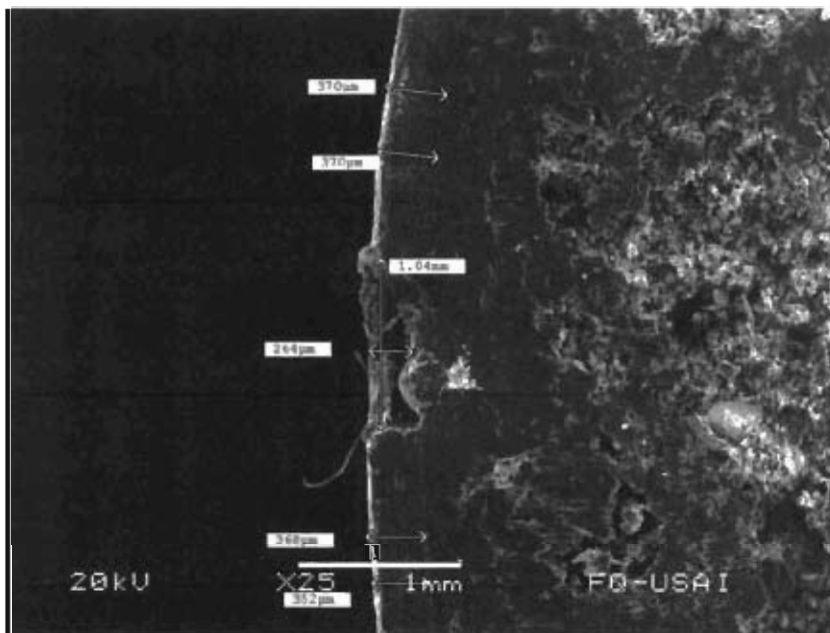


Figura 28. Microfotografía electrónica de barrido donde se muestra el espesor de la película con el producto Opadry® CA-PEG 30.

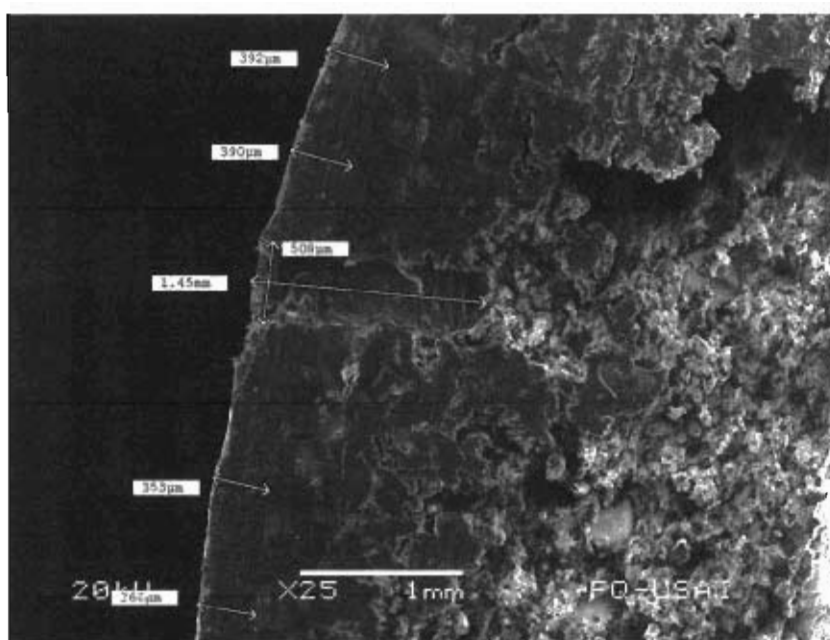


Figura 29. Microfotografía electrónica de barrido donde se muestra el espesor de la película con el producto Opadry® CA-PEG 30 en corte transversal de un comprimido perteneciente a la formulación 1.

Control de calidad de los comprimidos después del proceso de recubrimiento

Los resultados obtenidos de todos los lotes elaborados fueron satisfactorios después del proceso de recubrimiento pelicular, haciendo notar el aumento de valor en la variación en peso, altura y diámetro pero conservando el valor de porcentaje de friabilidad como antes del proceso de recubrimiento pelicular.

Prueba de calidad	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Peso promedio (mg)	366.17±9.22 CV 2.52%	364.8±5.43 CV 1.49%	358.78±3.61 CV 1.00%	359.12±3.44 CV 0.95%
Altura (mm)	5.43±0.03 CV 0.66%	5.28±0.06 CV 1.25%	5.26±0.06 CV 1.32%	5.24±0.06 CV 1.32%
Diámetro (mm)	9.68±0.03 CV 0.37%	9.69±0.04 CV 1.25%	9.65±0.006 CV 1.32%	9.67±0.044 CV 0.95%
Dureza (Kg. F)	49.95±2.52 CV 5.04%	54.15±2.15 CV 3.98%	50.35±0.06 CV 1.32%	51.14±2.33 CV 4.56%
Friabilidad (%) 6 g	0.0	0.0	0.0	0.0

Tabla 21. Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-10 PEG (n=10). Donde se muestra el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación (CV).

Prueba de calidad	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Peso promedio (mg)	360.14 ± 6.56 CV 1.82%	349.75 ± 4.65 CV 1.33%	345.72 ± 2.55 CV 0.73%	347.78 ± 4.408 CV 1.26%
Altura (mm)	5.35 ± 0.115 CV 2.15%	5.18 ± 0.03 CV 0.58%	5.14 ± 0.03 CV 0.69%	5.11 ± 0.04 CV 0.80%
Diámetro (mm)	9.48 ± 0.04 CV 0.46%	9.48 ± 0.02 CV 0.27%	9.44 ± 0.01 CV 0.16%	9.45 ± 0.031 CV 0.33%
Dureza (Kg. F)	53.85 ± 2.90 CV 5.39%	51.80 ± 1.28 CV 2.48%	49.63 ± 2.34 CV 4.71%	50.32 ± 2.00 CV 3.98%
Friabilidad (%) 6 g	0.0	0.0	0.0	0.0

Tabla 22. Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-20 PEG (n=10). Donde se muestra el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación (CV).

Prueba de calidad	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Peso promedio (mg)	353.77 ± 3.60 CV 1.01%	354. 2 ± 5.81 CV 1.64%	343.12 ± 5.06 CV 1.47%	343.02 ± 4.64 CV 1.35%
Altura (mm)	5.30 ± 0.08 CV 1.63%	5.24 ± 0.05 CV 1.11%	5.16 ± 0.07 CV 1.38%	5.08 ± 0.06 CV 1.36%
Diámetro (mm)	9.52 ± 0.04 CV 0.52%	9.55 ± 0.04 CV 0.46%	9.64 ± 0.04 CV 0.42%	9.47 ± 0.066 CV 0.69%
Dureza (Kg. F)	42.96 ± 2.44 CV 5.69%	40.20 ± 1.61 CV 4.02%	36.23 ± 0.06 CV 1.32%	36.38 ± 1.64 CV 4.53%
Friabilidad (%) 6 g	0.0	0.0	0.0	0.0

Tabla 23. Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-30 PEG (n=10). Donde se muestra el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación (CV).

Adalat Oros®	Variación en peso (mg)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Resistencia a la fractura (kg/f)
Promedio	303.4	9.079	4.934	16.019
DE	2.987	0.029	0.029	0.888
CV	0.984	0.330	0.590	5.545

Tabla 24. Pruebas de calidad del medicamento de referencia Adalat Oros® (n=10).
Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

De acuerdo a los resultados de las tablas 21-23 de las formulaciones fabricadas, el medicamento de referencia Adalat Oros® (tabla 24) muestra valores inferiores en cuanto a variación en peso, el diámetro y altura, debido principalmente al aumento en peso por parte del recubrimiento pelicular de las formulaciones fabricadas. Por otro lado, la resistencia a la fractura es sumamente mayor, 3 veces más en comparación del producto de referencia, debido al mismo motivo descrito anteriormente. Esto podría suponer que la liberación del fármaco sea más lenta, sin embargo, la naturaleza de la capa semipermeable, actuará de manera adecuada y que esto no sea factor importante para afectar la liberación del fármaco a consecuencia de la cantidad de PEG que se tiene.

Asimismo, los diferentes superdisgregantes exhiben propiedades muy benéficas como buen flujo, compresión, desintegración, resistencia a la fractura y por supuesto disolución. Lo que permite que los comprimidos elaborados con estos excipientes muestren un sinergismo junto con los otros excipientes para formar un excelente producto. (Gohel, 2007; Muñoz, 1998; Mustapha, 2010; Bi, 1999; Marais, 2003).

Perforación

Para poder constatar el diámetro real de las perforaciones realizadas, se tomaron microfotografías por microscopía electrónica de barrido, las cuales mostraron que para las perforaciones realizadas en el medicamento de referencia Adalat OROS® los diámetros observados son de 0.6 mm (figura 30), en la parte superior, sin

embargo, el diámetro se va haciendo más pequeño conforme se hace más profundo el orificio hasta alrededor de los 0.3 mm (figura 31); tomando al final una forma cónica (figura 32 y 33) cerca de 0.1 mm. Asimismo se aprecia de igual manera en un acercamiento del orificio por un corte transversal que la profundidad del orificio se halla en los 250 μm , estas características son debidas principalmente a que para la perforación de estos comprimidos se utilizó la técnica de láser, en la que es característico que se deje en esa forma dicho orificio.

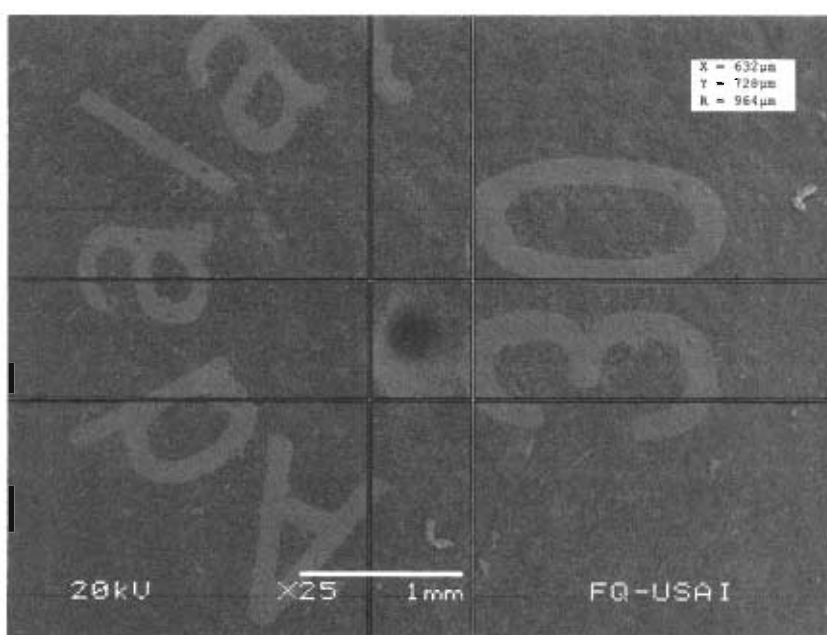


Figura 30. Orificio del medicamento de referencia Adalat OROS®.

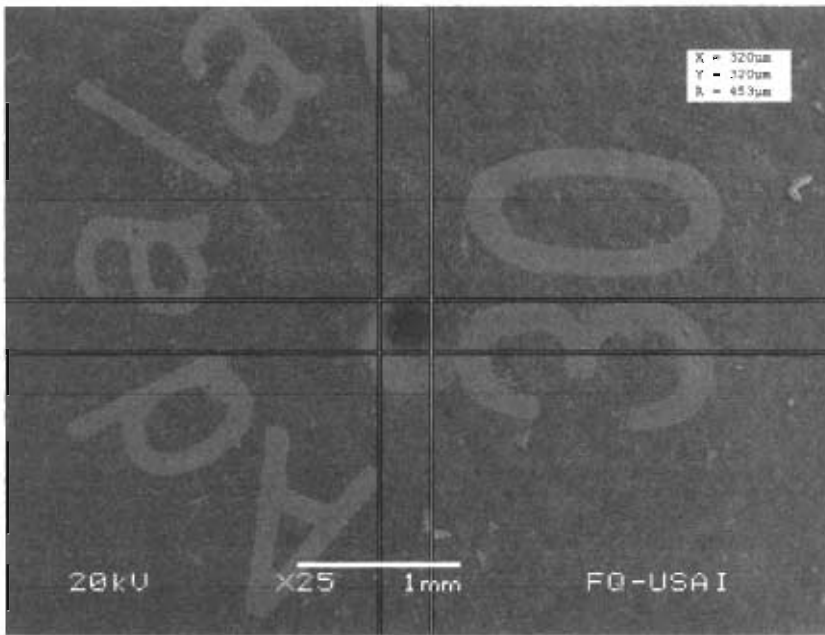


Figura 31. Diámetro del orificio del medicamento de referencia Adalat OROS®.

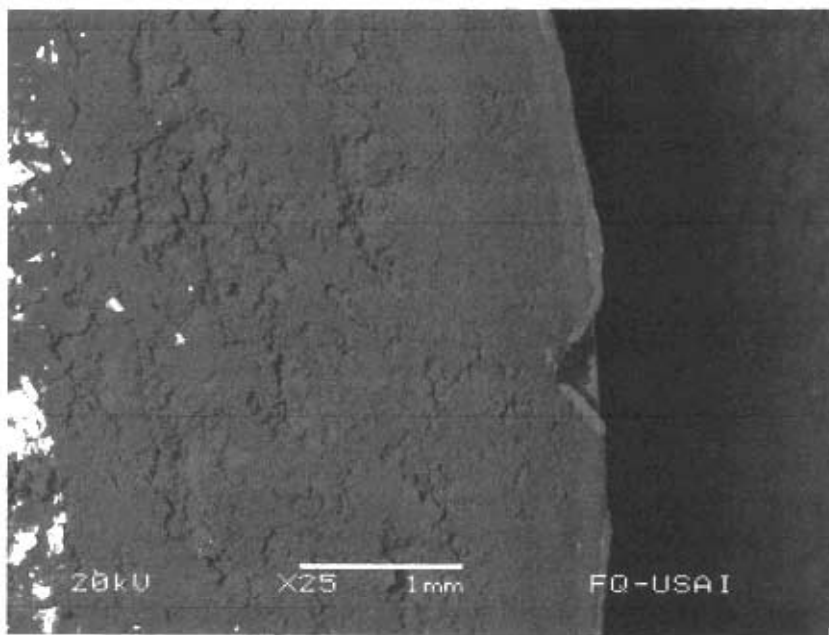


Figura 32. Corte transversal del medicamento de referencia Adalat OROS®.

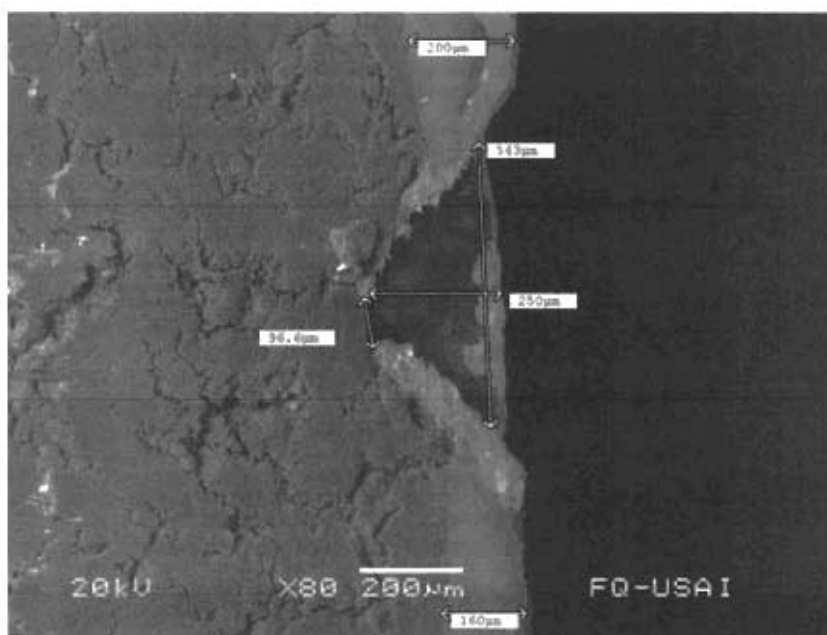


Figura 33. Corte transversal del medicamento de referencia Adalat OROS® en la parte de la perforación realizada.

Para el caso de las perforaciones hechas con el taladro mecánico con broca de 1 mm se obtuvo un diámetro de 1.1 mm aproximadamente, (figura 34 y 35) en la broca de 0.5 mm se obtuvo un diámetro de 0.56 mm aproximadamente (figura 36 y 37) respectivamente.

Por otro lado, las profundidades apreciadas para dichas perforaciones, se encuentran entre los 300 y 400 μm , suficiente para que la perforación rompa la membrana pelicular y el fármaco pueda pasar a través del mismo (figuras 38, 39, 40, 41 y 42).

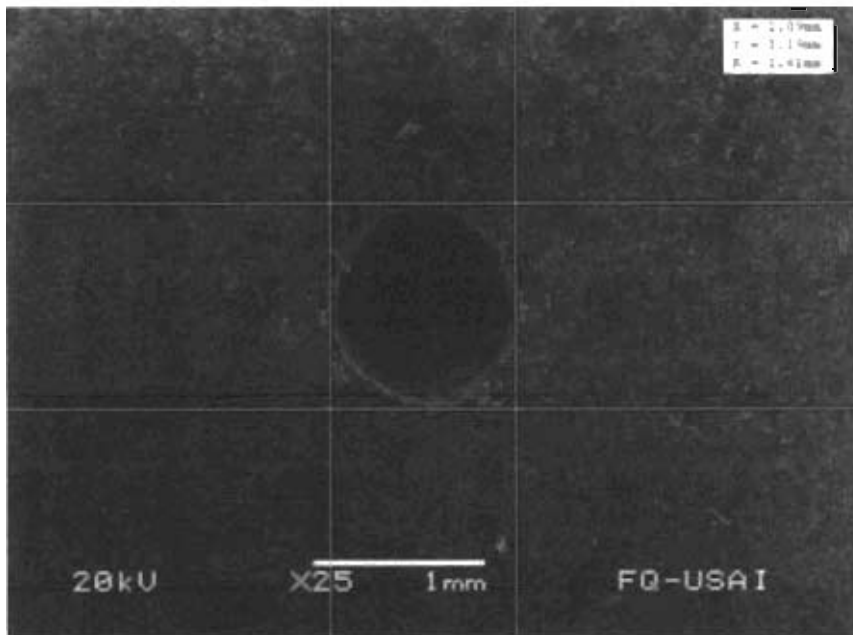


Figura 34. Diámetro de la perforación con broca de 1 mm a través de taladro mecánico de una tableta con Opadry® CA-PEG 10 sin superdisgregante.

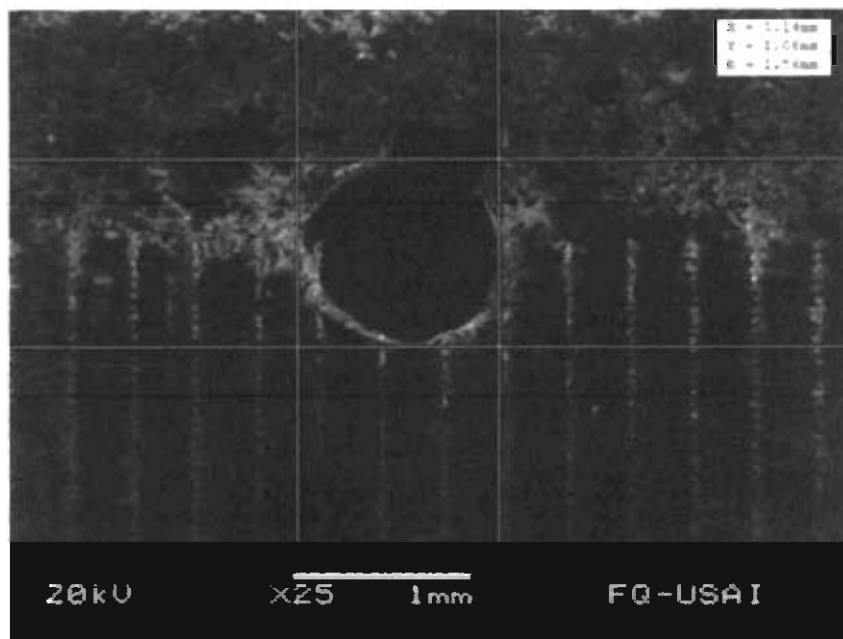


Figura 35. Diámetro de la perforación con broca de 1 mm a través de taladro mecánico de una tableta con Opadry® CA-PEG 20 sin superdisgregante

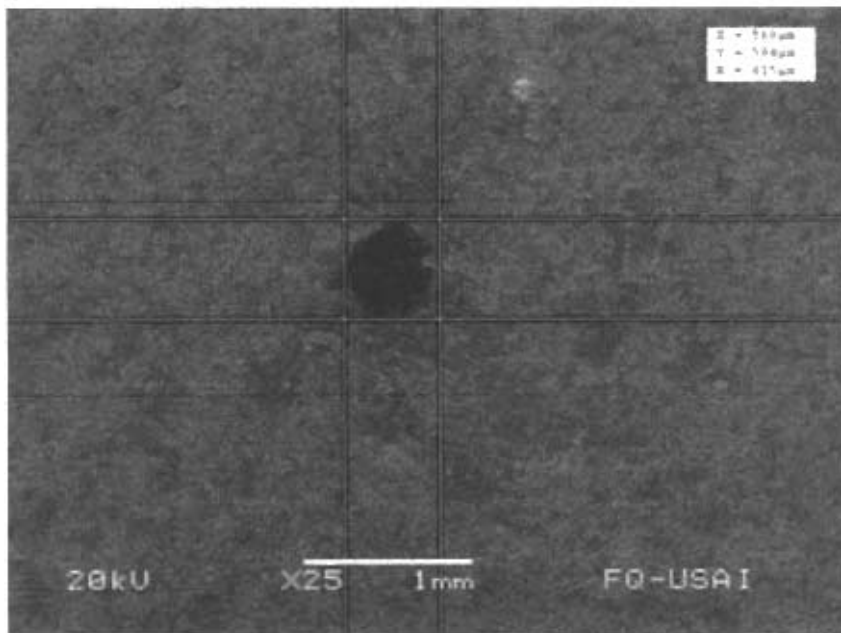


Figura 36. Diámetro de la perforación con broca de 0.5 mm a través de taladro mecánico de una tableta con Opadry® CA-PEG 10 sin superdisgregante.

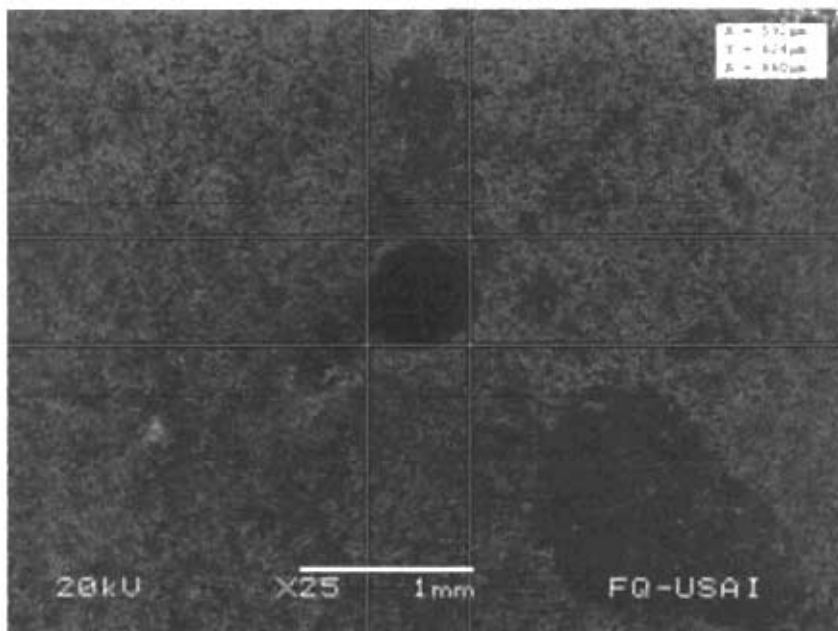


Figura 37. Diámetro de la perforación con broca de 0.5 mm a través de taladro mecánico de una tableta con Opadry® CA-PEG 20 sin superdisgregante.

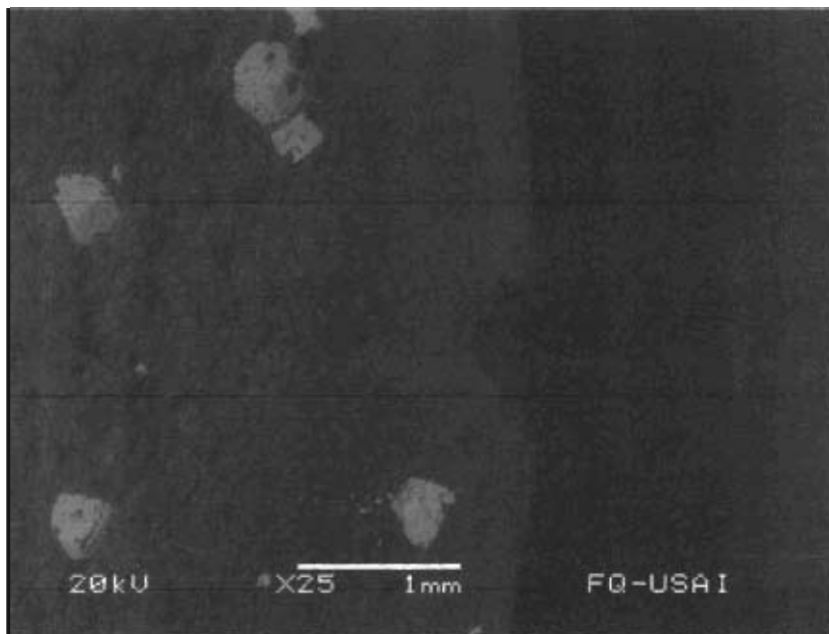


Figura 38. Corte transversal de la perforación de 1 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opadry® CA-PEG 10 sin superdisgregante.

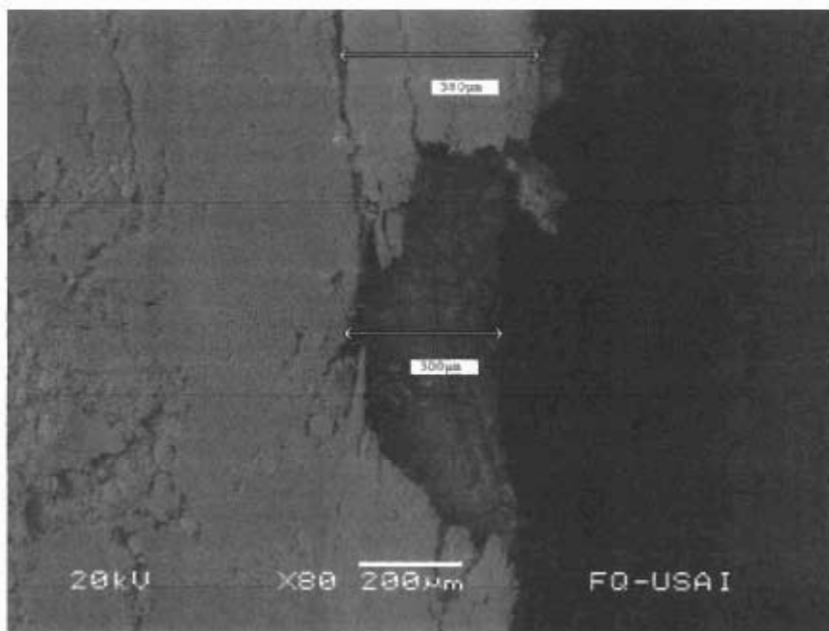


Figura 39. Corte transversal de la perforación de 1 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opadry® CA-PEG 10 sin superdisgregante.

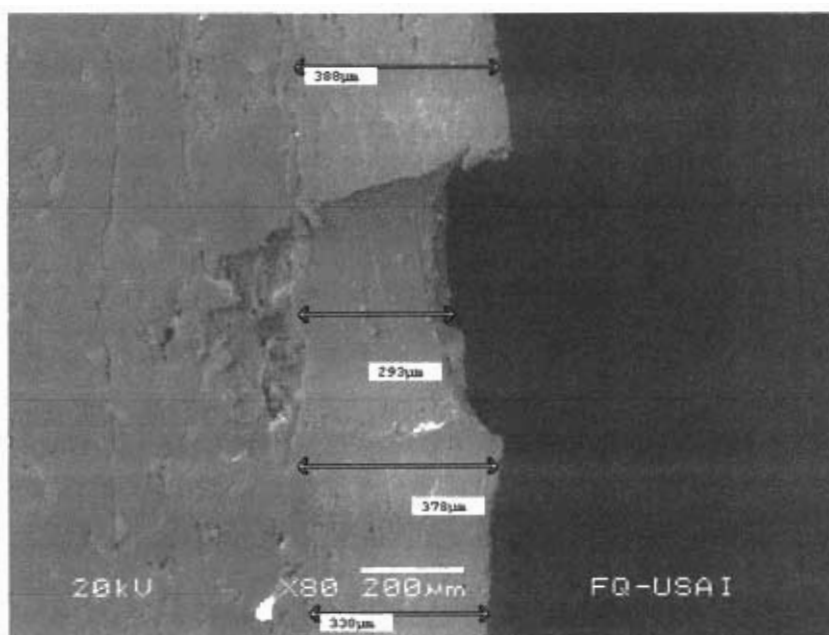


Figura 40. Corte transversal de la perforación de 0.5 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opadry® CA-PEG 10 sin superdisgregante.

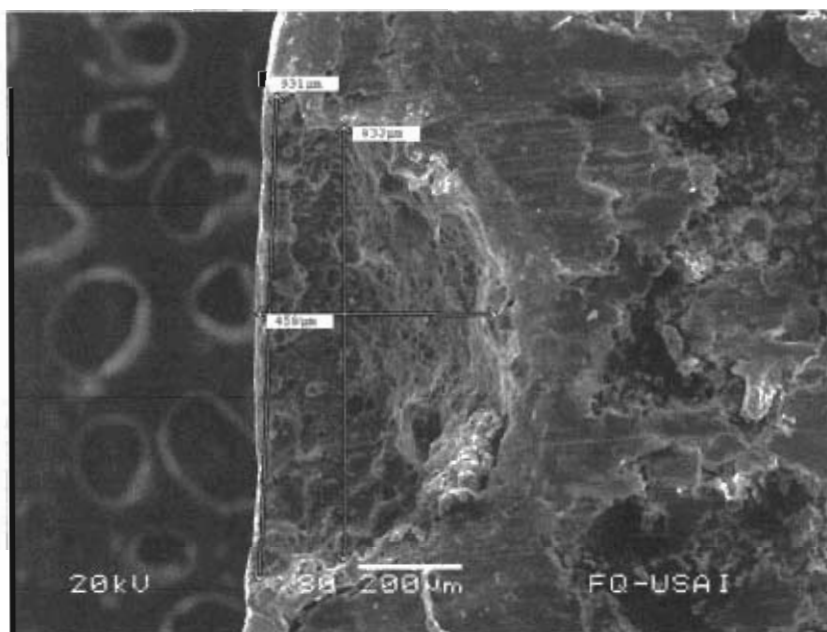


Figura 41. Corte transversal de la perforación de 0.5 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opadry® CA-PEG 20 sin superdisgregante.

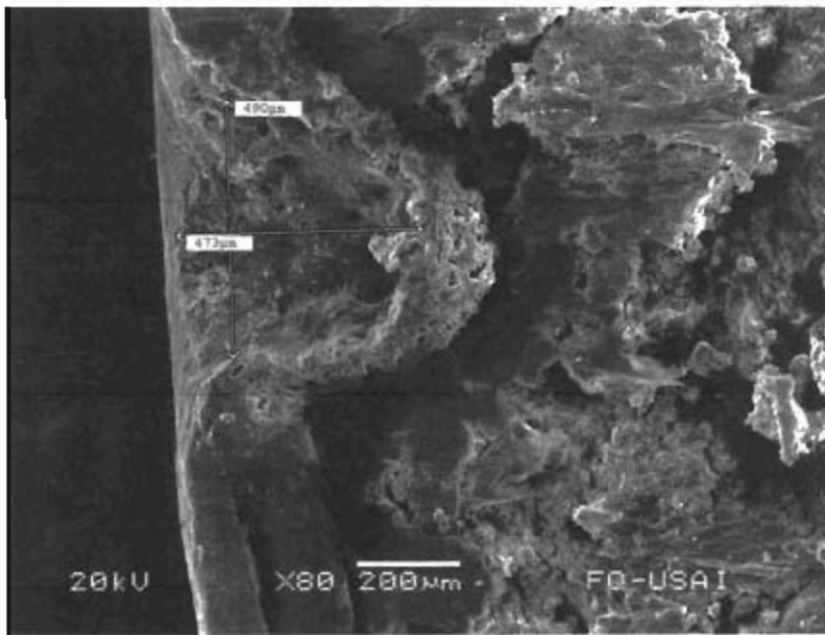


Figura 42. Corte transversal de la perforación de 0.5 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opadry® CA-PEG 20 sin superdisgregante.

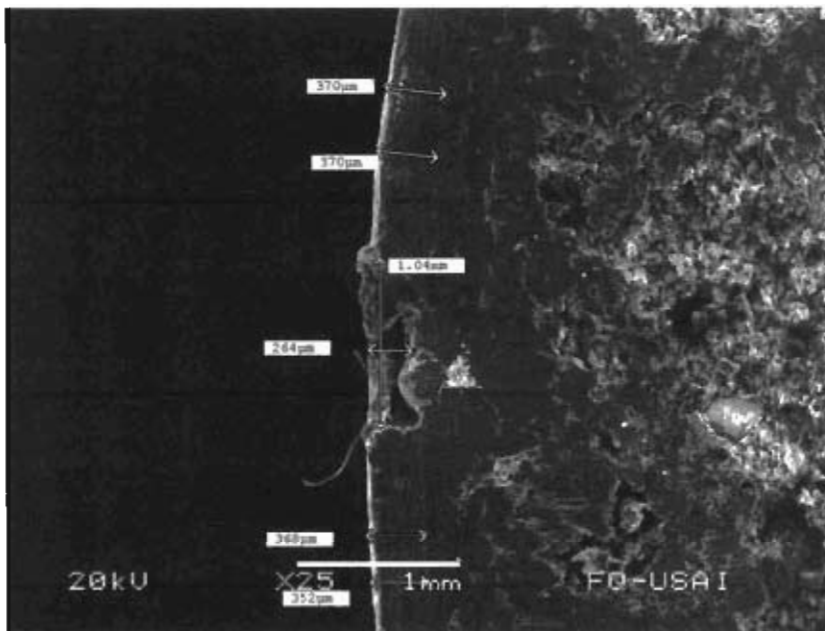


Figura 43. Corte transversal de la perforación de 1 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opadry® CA-PEG 30 sin superdisgregante.

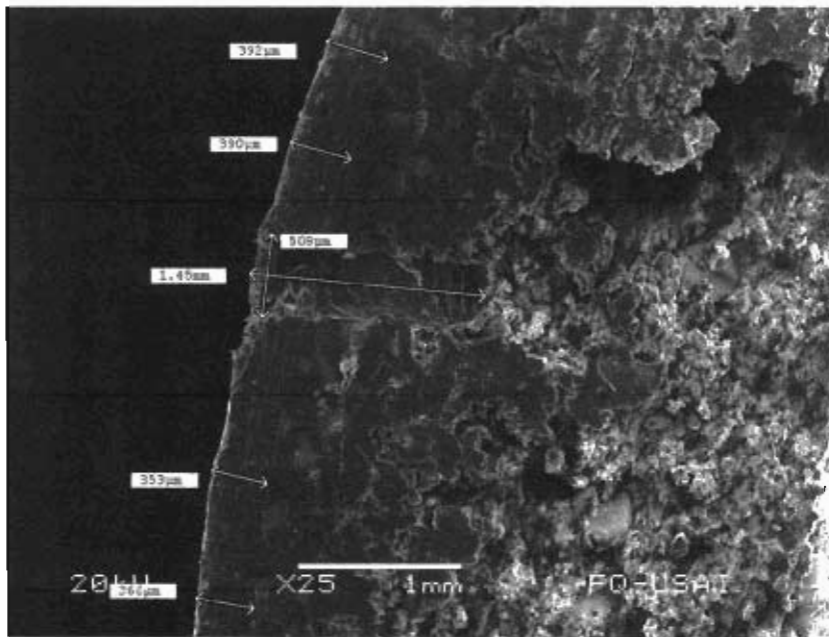


Figura 44. Corte transversal de la perforación de 0.5 mm en uno de los comprimidos fabricados con Opady® CA-PEG 30 sin superdisgregante

Uniformidad de contenido

En la tabla 25 se muestran los resultados obtenidos para esta prueba.

	Estándar	Muestras	
Muestra	Absorbancia	Absorbancia	% de principio activo
1	3.58	3.62	98.9
2		3.67	100.2
3		3.58	97.7
4		3.64	99.6
5		3.75	102.4
6		3.70	101.0
7		3.73	101.9
8		3.71	101.3
9		3.71	101.5
10		3.70	101.0
Promedio			100.5
Desviación estándar (s)	Estándar (mg/ml)	Muestra (mg/ml)	1.37
Desviación estándar relativa (RSD)	0.294	0.3	1.361
	Peso total		
	14.7 mg		

Tabla 25. Prueba de uniformidad de contenido de los comprimidos fabricados.

De acuerdo a la USP 32 los porcentajes obtenidos se encontraron entre el rango de 85%-115% y un RSD de igual o menor a 6.0%, según lo que declara la etiqueta

del producto. Por tanto, la prueba de uniformidad de contenido para los comprimidos fabricados fue satisfactoria.

Captación de agua

Los resultados obtenidos para la determinación de captación de agua se muestran en la figura 45, con base a los porcentajes obtenidos para la cantidad de agua captada por las 3 diferentes membranas semipermeables utilizadas.

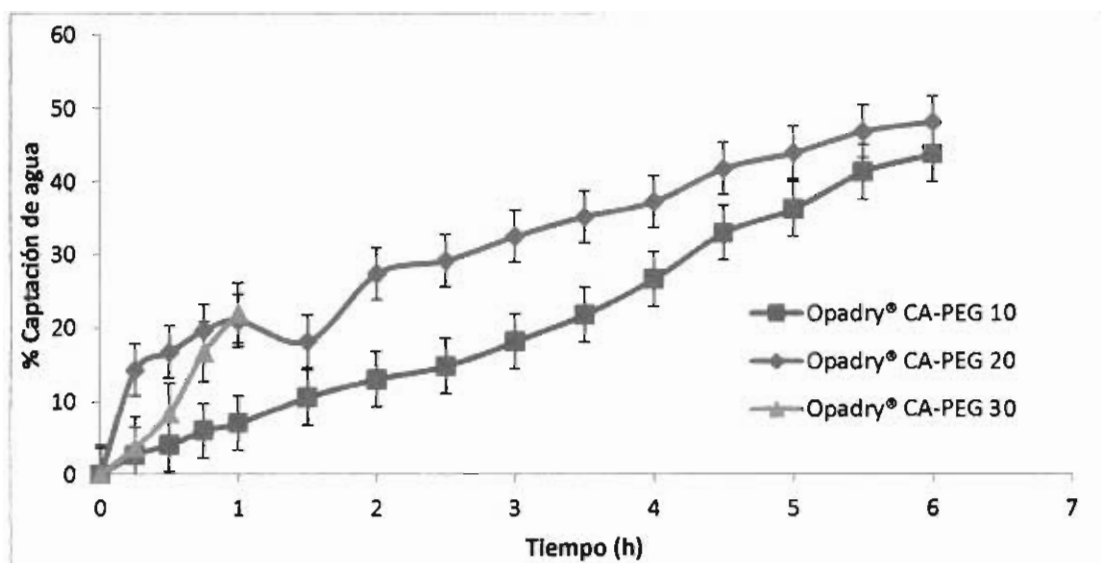


Figura 45. Por ciento de captación de agua de las 3 diferentes membranas peliculares utilizadas. n=3.

El comportamiento de la captación de agua por parte de Opadry® CA-PEG 30 fue de 22.06%, porcentaje en el cual se rompió el comprimido. Esto debido, a la cantidad de PEG, que en su composición es del 30%, puesto que el PEG permite la entrada de mayor cantidad de agua, incrementado en consecuencia la presión al interior del comprimido y generando su inevitable ruptura.

La velocidad de penetración del agua dentro de una estructura porosa depende del balance entre la capilaridad y las fuerzas viscosas de oposición. La penetración del agua en tabletas estará determinada por ciertos factores, como la porosidad, tamaño de poro y el ángulo de contacto en la pared del poro (Van Kamp, 1986).

Por otro lado, las membranas peliculares Opadry® CA-PEG 10 y Opadry® CA-PEG 20, mostraron un comportamiento esperado, de acuerdo a su concentración de polietilenglicol, en donde el Opadry® CA-PEG 20 mostró una captación más elevada de agua en comparación del Opadry® CA-PEG 10, demostrando que entre más cantidad de PEG tenga la membrana pelicular, mayor es la captación de agua.

Se han propuesto otras opciones para incrementar la permeabilidad de la membrana semipermeable, tales como la incorporación de aditivos solubles en agua puesto que estos mejoran el flujo de agua en los poros formados por el plastificante, facilitando la formación de la dispersión del NP en el interior de la tableta, mejorando su liberación (Thakor, 2010, Kaufhold, 2008).

Liu y colaboradores han reportado que el PEG incrementa la velocidad de liberación del fármaco de un sistema osmótico monolítico (Liu, 2006). Asimismo a nivel molecular este se interpone entre las hebras del polímero, garantizando que las hebras se desplacen más fácilmente y por lo tanto sean más maleables (Wu, 2000).

Calificación del disolutor

Para la prueba de calificación de disolutor, se obtuvieron los siguientes resultados:

Absorbancia muestras	%liberado	Ln
0.2915	28.77	3.35
0.3195	31.54	3.45
0.3703	36.55	3.59
0.3338	32.95	3.49
0.3554	35.08	3.55
0.3283	32.40	3.47
	Promedio	3.49
	Varianza	0.00702
	GM	32.79
	%CV	8.39

Tabla 26. Resultados obtenidos en el aparato 2. Logaritmo natural (Ln), media geométrica (GM) y coeficiente de variación (CV).

Con base a lo exigido por la USP para la calificación de este equipo, aplicado al lote de tabletas de prednisona 10 mg Lot Q0H398, el porcentaje disuelto (GM), se encuentra en el intervalo que hacen válida la calificación del disolutor para el aparato 2. Ya que obtiene un GM 32. Sin embargo, el %CV no es el exigido por la prueba en cuestión, puesto que una de las muestras obtuvo un % de liberación más bajo en comparación con las demás y se obtuvo en consecuencia un %CV de 8.39, en comparación con el exigido de 6.6.

Validación del método analítico

Precisión del sistema

Para esta prueba se obtuvieron los siguientes resultados mostrados en la tabla 27.

Muestra	ABS (Absorbancia)
1	1.6759
2	1.7294
3	1.7294
4	1.7082
5	1.6922
6	1.682
Promedio	1.70285
DE	0.023293239
CV	1.367897311

Tabla 27. Resultados obtenidos para la prueba de precisión del sistema.
Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

De acuerdo a la especificación, la prueba resulta satisfactoria al obtener un CV de 1.36.

Linealidad del sistema

Para esta prueba el peso utilizado en la solución stock fue de 29.9 mg. Se obtuvieron los resultados mostrados en la tabla 28.

Muestra (mg/mL)	Respuesta Abs			Promedio	DE
0.204	1.218	1.101	1.037	1.119	0.091
0.272	1.527	1.45	1.278	1.418	0.127
0.34	2.025	1.787	1.623	1.811	0.202
0.408	2.423	2.236	1.926	2.195	0.251
0.476	2.747	2.523	2.224	2.498	0.262

Tabla 28. Resultados obtenidos para la prueba de linealidad del sistema.
Desviación estándar (DE).

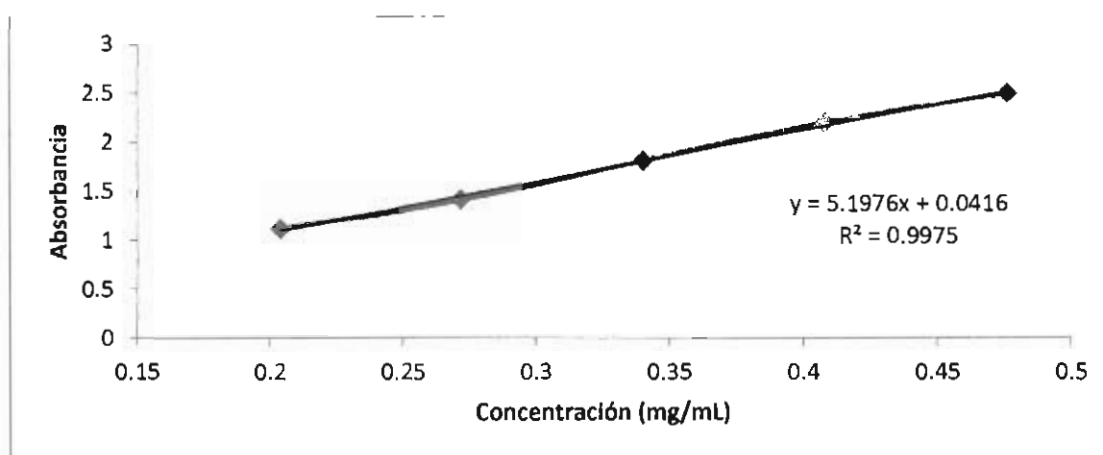


Figura 46. Curva de calibración obtenida para la prueba de linealidad del sistema.

Conforme a los resultados obtenidos la R^2 obtenida (0.9975), (Figura 46) corresponde a lo que marca la especificación por lo que la prueba es satisfactoria.

Especificidad para métodos de liberación de control de calidad

De acuerdo a la especificación en el blanco y el placebo no existió alguna señal que interfiera con la respuesta del analito (figura 47 y 48). En el caso del producto terminado la respuesta correspondió a la sustancia de interés (figura 49).

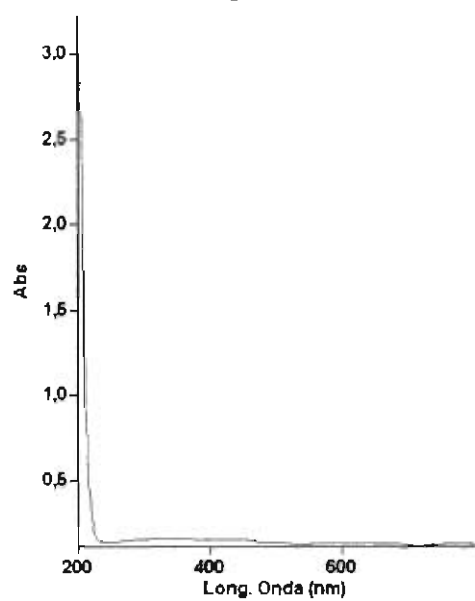


Figura 47. Espectro UV del blanco utilizado.

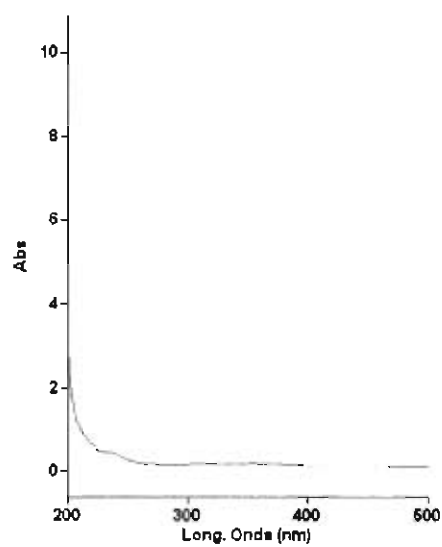


Figura 48. Espectro UV del placebo utilizado.

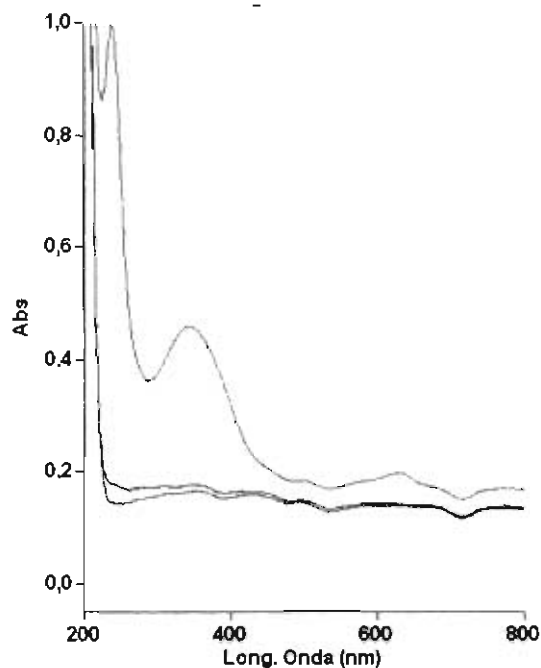


Figura 49. Espectro UV de la muestra (Línea roja), las líneas azul y violeta muestran la señal del blanco y placebo respectivamente.

Especificidad para métodos indicativos de estabilidad

En la prueba ninguna señal de los productos de degradación generados interfirió en la respuesta analítica (figura 50). De acuerdo a lo reportado con Florey, la luz amarilla de lámparas de sodio y halogenadas son adecuadas, ya que este tipo de luz no es absorbida por el nifedipino tan violentamente como con la luz solar, consecuentemente este tipo de lámparas no tienen alguna influencia en su descomposición (Florey, 1989).

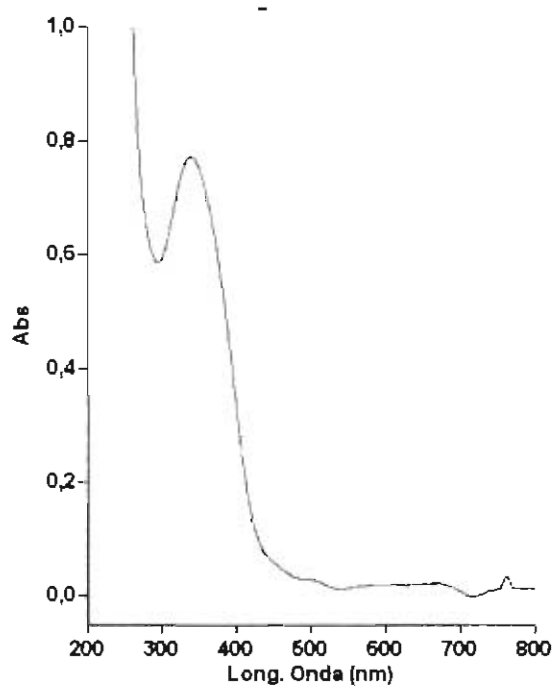


Figura 50. Espectro UV de muestra de nifedipino, después de haber sido expuesto a la luz.

Linealidad del método

Para esta prueba el peso utilizado en el stock fue de 30.7 mg. Se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 29).

Muestra	Abs	"x" aproximada	mg recuperados	% de recobro
1	1.1923	0.2215	22.15	108.57
2	1.4768	0.2762	27.62	101.54
3	1.8897	0.3556	35.56	104.58
4	2.0882	0.3938	39.38	96.51
5	2.4388	0.4613	46.13	96.91
Promedio				101.62
DE				5.13
CV				5.05

Tabla 29. Resultados obtenidos para la prueba de linealidad del método.
Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

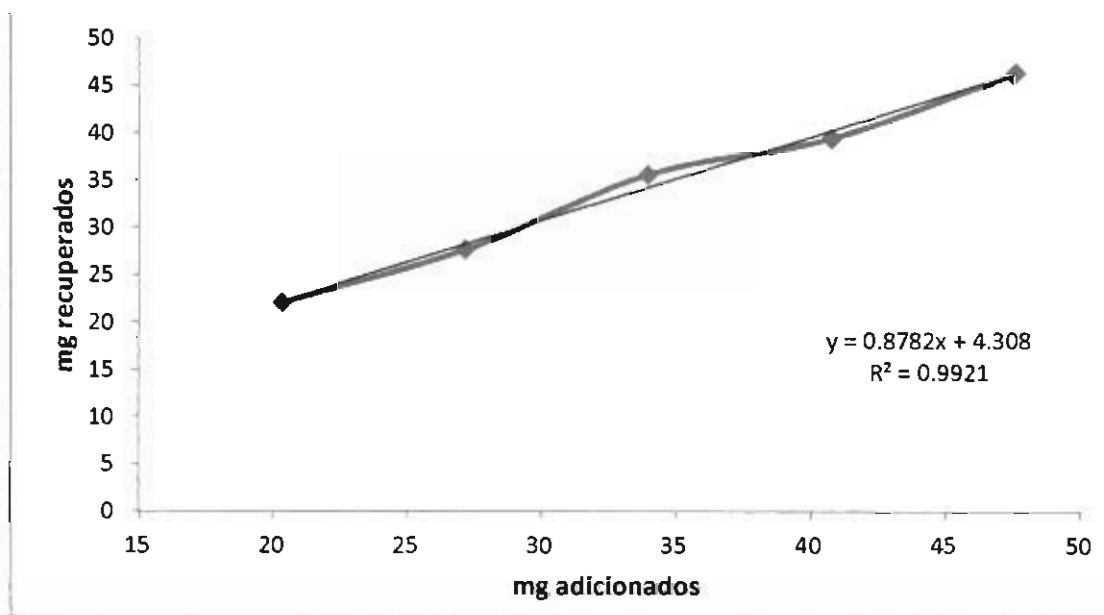


Figura 51. Curva obtenida para la prueba de linealidad del método.

Los resultados obtenidos muestran que la R^2 obtenida 0.9921, (Figura 51) el promedio de % de recobro 101.62% y el CV 5.05 son los exigidos por la especificación por lo que la prueba es satisfactoria.

Exactitud y precisión del método

Para esta prueba el peso utilizado en la solución stock fue de 30.7 mg y se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 30).

Muestra	Abs	mg adicionados	mg recuperados	% de recobro
1	1.8208	30.7	30.85	100.48
2	1.8202	30.7	30.84	100.45
3	1.8617	30.7	31.54	102.74
4	1.8606	30.7	31.52	102.68
5	1.8132	30.7	30.72	100.06
6	1.8115	30.7	30.69	99.97
Promedio				101.07
DE				1.29
CV				1.27

Tabla 30. Resultados obtenidos para la prueba de exactitud y precisión del método. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

El promedio del % de recobro se encuentra incluido en el intervalo de 98% a 102% y se obtuvo un CV $\leq 2\%$, por lo tanto la prueba es satisfactoria.

Precisión intermedia

Para esta prueba se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 31).

Día 1	Analista 1	"x" aproximada	% recobro
	1.857	34.93	105.84
	1.9004	35.77	108.39
	1.9053	35.86	108.66
Día 2	Analista 2		
	2.1877	41.3	125.15
	2.283	43.13	130.69
	1.9537	36.79	111.48

Tabla 31. Resultados obtenidos para la prueba de precisión intermedia.

De acuerdo a la especificación la prueba de F para varianzas de dos muestras resultó satisfactoria, en cuanto no existieron diferencias significativas entre los analistas al obtener un valor de P de 0.024 (tabla 32).

	Analista 1	Analista 2
Media	107.63	122.44
Varianza	2.41	97.77
Observaciones	3	3
Grados de libertad	2	2
F	0.024	
P(F<=f)	0.024	

Tabla 32. Prueba de F para varianzas de dos muestras para la prueba de precisión intermedia.

Influencia de tamaño de orificio

El tamaño del orificio debe ser optimizado para controlar la liberación del fármaco puesto que si el tamaño del orificio es demasiado pequeño, la cinética de orden cero se vería afectada por el desarrollo de la presión hidrostática dentro del núcleo y a consecuencia conduciría a la deformación del sistema de suministro, lo que resulta en una administración de fármaco impredecible. Por otra parte, el tamaño de orificio no debe ser demasiado grande de lo contrario podría ocurrir difusión de solutos desde el orificio (Verma, 2002).

Con base al factor de similitud, aplicado a todas las formulaciones propuestas, para conocer si el tamaño de orificio fuese un factor importante en la liberación del fármaco, los resultados mostraron que no existen diferencias significativas entre las formulaciones al momento de realizar el perfil de liberación, puesto que los valores de los factores de similitud obtenidos fueron por arriba de 50 tanto para la perforación de 1 mm como la de 0.5 mm (Tabla 33). Por otro lado, las graficas de cada una de las comparaciones marcan el comportamiento de las liberaciones, y reafirman su similitud entre las formulaciones (figuras 52-63). Descartando que el tamaño de orificio sea un factor importante en la liberación del nifedipino en el intervalo de 0.5 a 1 mm.

Estos resultados, concuerdan con el trabajo de Malaterre en donde hace una comparación de tamaño de orificio de 0.5 mm y 1.5 mm, en los cuales no existen impacto alguno en la liberación del fármaco (Malaterre, 2008), así también Liu realizó perforaciones de 0.84mm y 1 mm, encontrando que no existen diferencias significativas entre éstas (Liu, 2006).

Formulaciones sin superdisgregantes	<i>f</i>₂
Opadry® CA-PEG 10, 1 mm: Opadry® CA-PEG 10, 0.5 mm	81.8
Opadry® CA-PEG 20, 1 mm: Opadry® CA-PEG 20, 0.5 mm	74.8
Opadry® CA-PEG 30, 1 mm: Opadry® CA-PEG 30, 0.5 mm	72.8
Formulaciones con CPVP	
Opadry® CA-PEG 10, 1 mm: Opadry® CA-PEG 10, 0.5 mm	65.4
Opadry® CA-PEG 20, 1 mm: Opadry® CA-PEG 20, 0.5 mm	93.3
Opadry® CA-PEG 30, 1 mm: Opadry® CA-PEG 30, 0.5 mm	96.8
Formulaciones con CS	
Opadry® CA-PEG 10, 1 mm: Opadry® CA-PEG 10, 0.5 mm	72.5
Opadry® CA-PEG 20, 1 mm: Opadry® CA-PEG 20, 0.5 mm	74.2
Opadry® CA-PEG 30, 1 mm: Opadry® CA-PEG 30, 0.5 mm	71.4
Formulaciones con GSA	
Opadry® CA-PEG 10, 1 mm: Opadry® CA-PEG 10, 0.5 mm	65.5
Opadry® CA-PEG 20, 1 mm: Opadry® CA-PEG 20, 0.5 mm	84.0
Opadry® CA-PEG 30, 1 mm: Opadry® CA-PEG 30, 0.5 mm	86.0

Tabla 33. Factor de similitud (*f*₂) obtenido al comparar todas las formulaciones realizadas, con un tamaño de orificio diferente 0.5 mm y 1 mm.

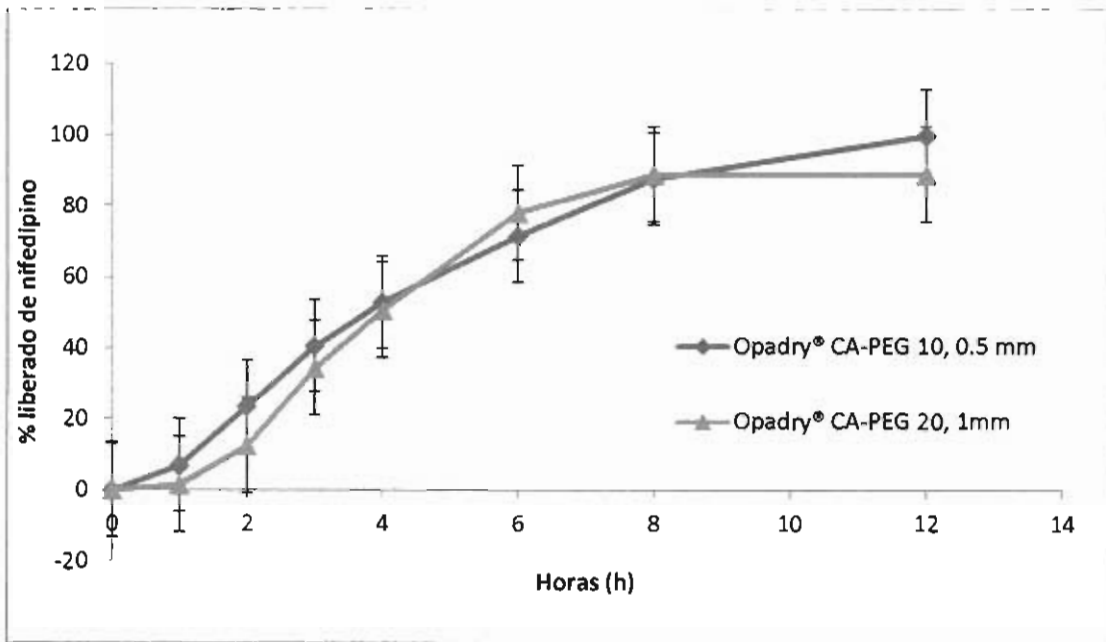


Figura 52. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 10, con diferente tamaño de orificio (n=6), sin superdisgregante.

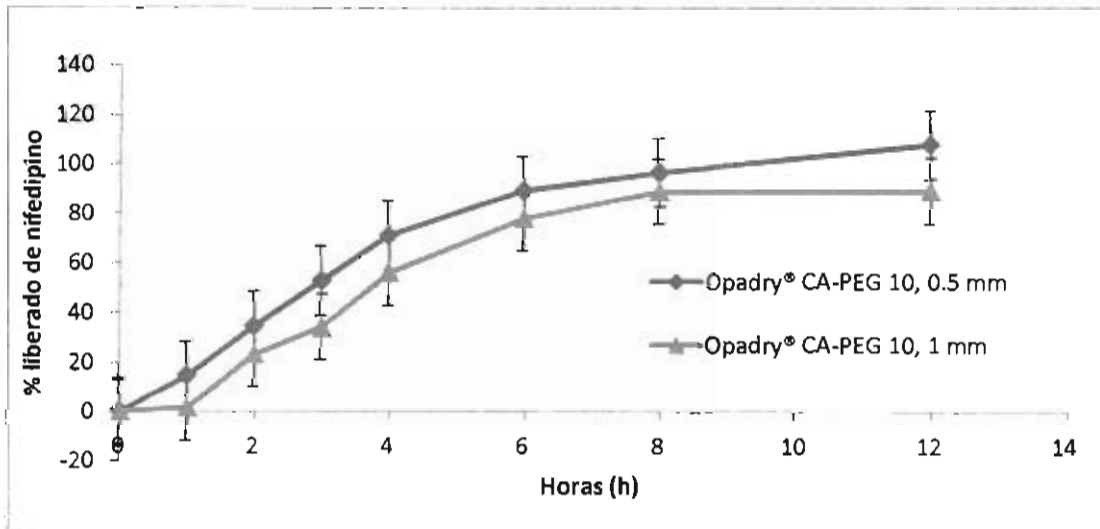


Figura 53. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 10 con CPVP, con diferente tamaño de orificio (n=6).

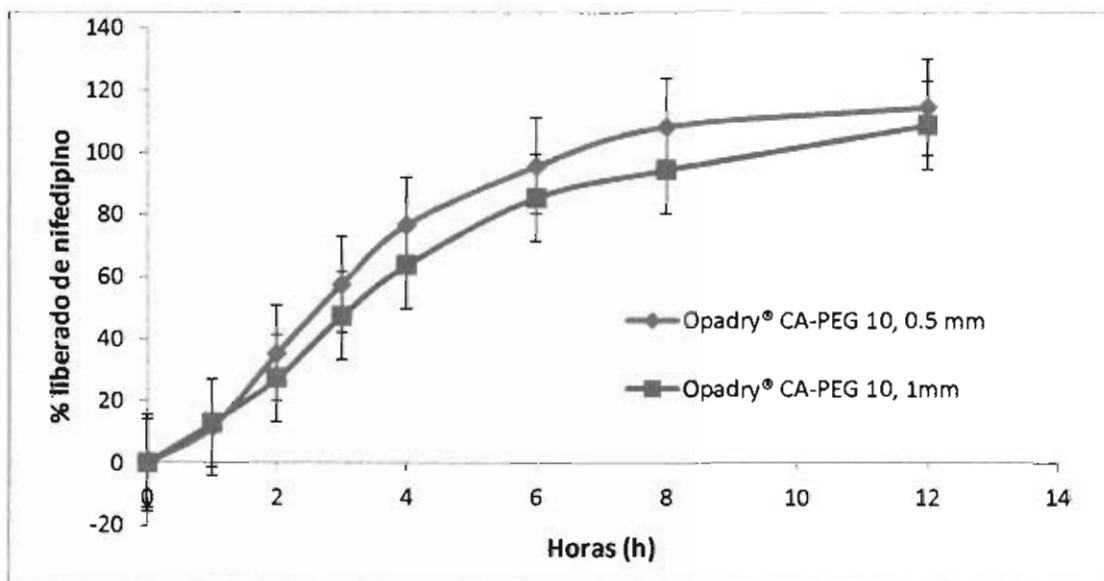


Figura 54. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 10 con CS, con diferente tamaño de orificio (n=6).

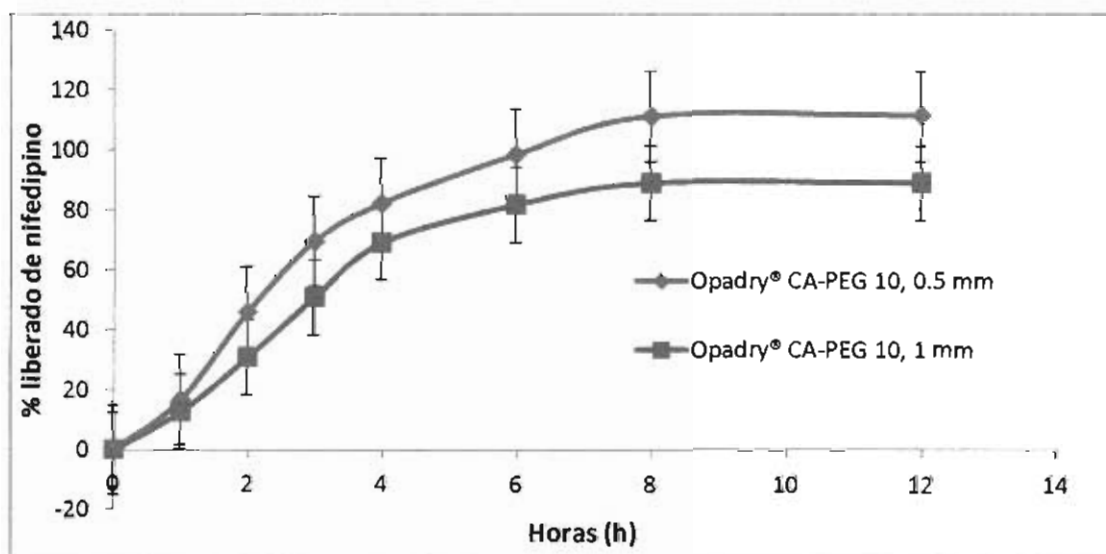


Figura 55. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 10 con GSA, con diferente tamaño de orificio (n=6).

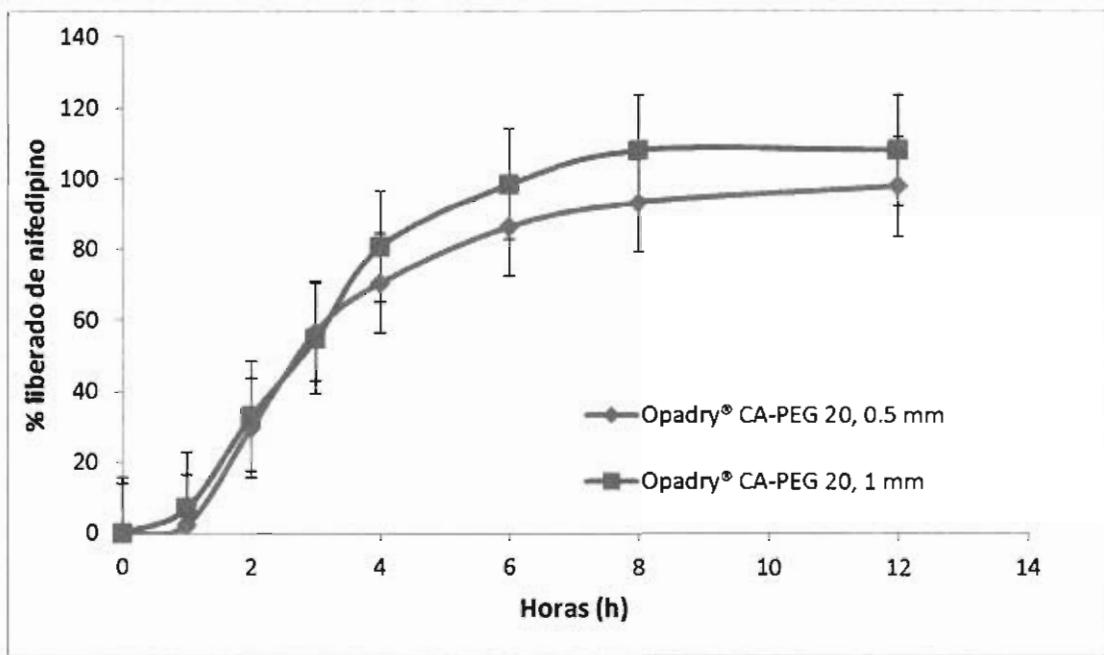


Figura 56. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 20, con diferente tamaño de orificio (n=6) sin superdisgregante.

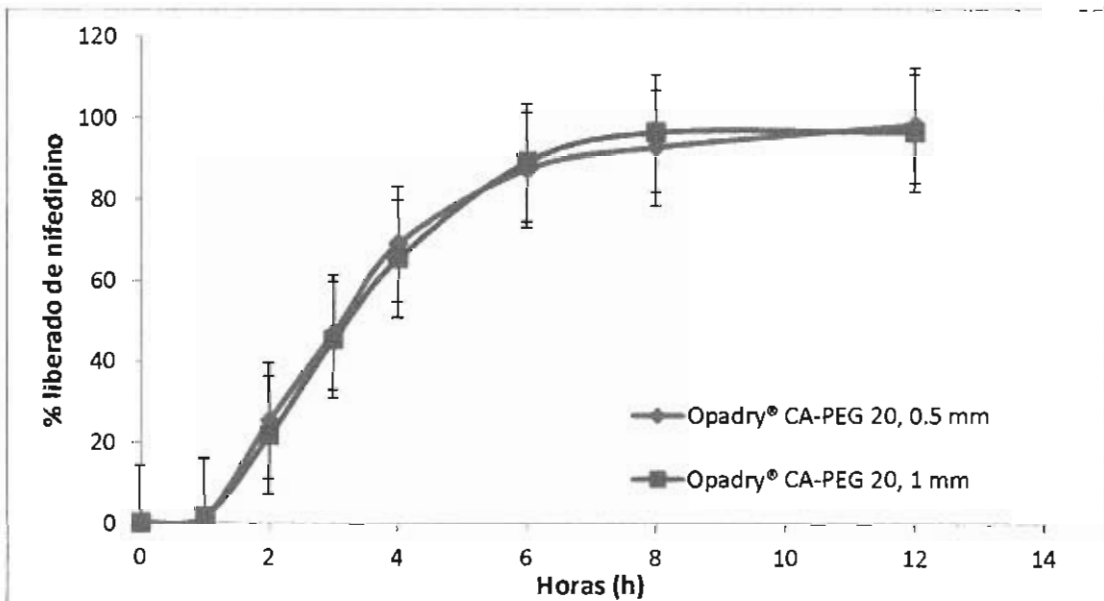


Figura 57. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 20 con CPVP, con diferente tamaño de orificio (n=6).

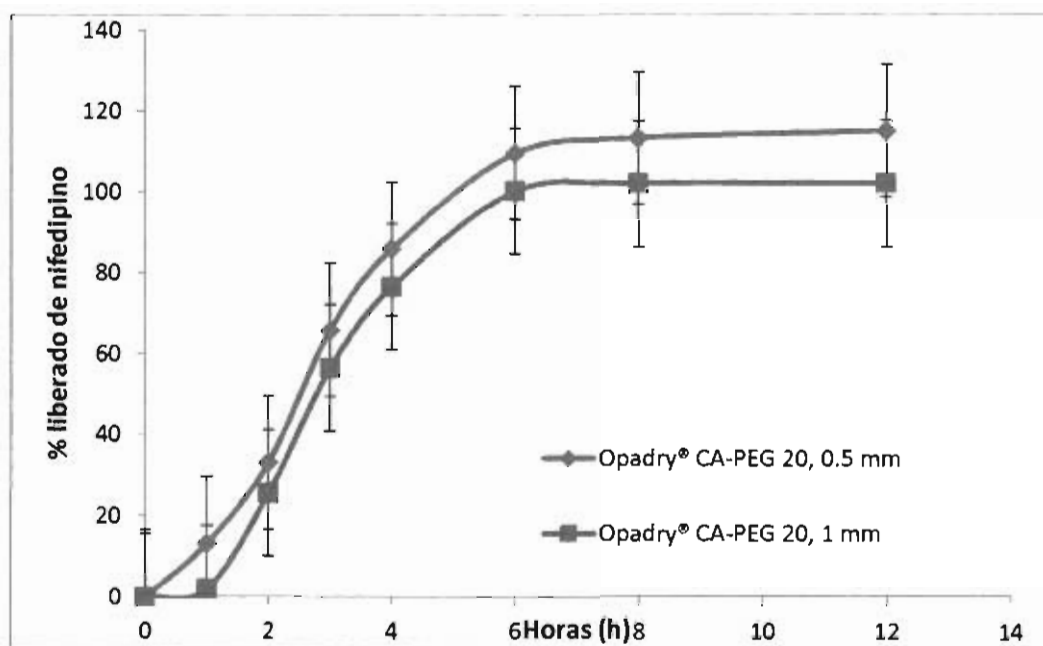


Figura 58. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 20 con CS, con diferente tamaño de orificio (n=6).

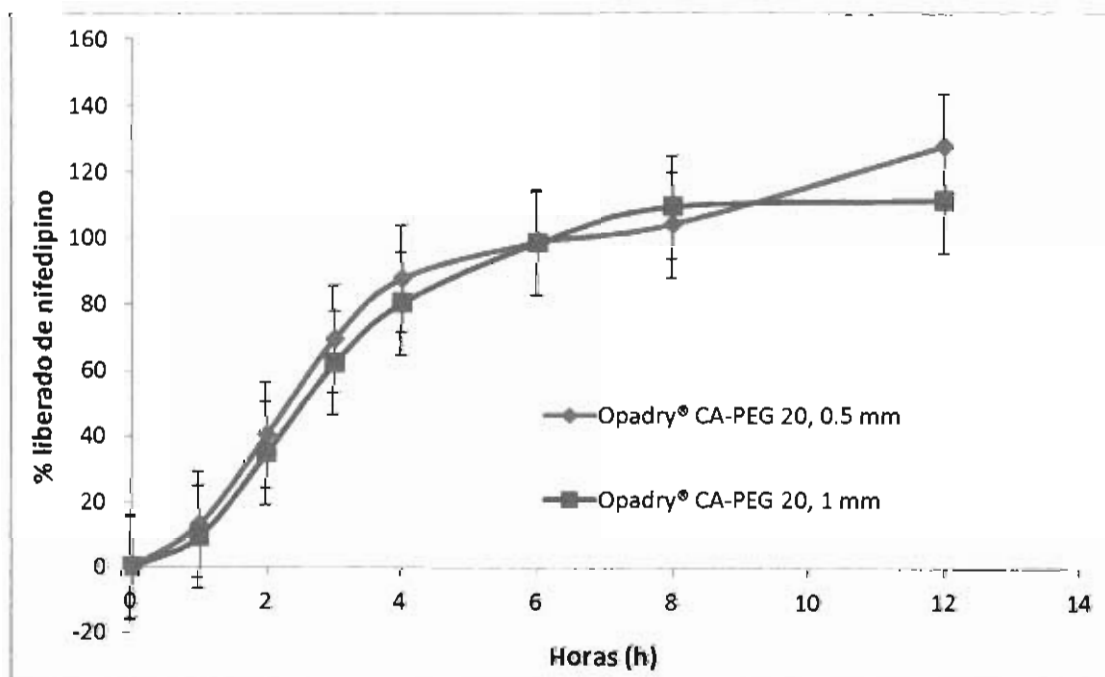


Figura 59. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 20 con GSA, con diferente tamaño de orificio (n=6).

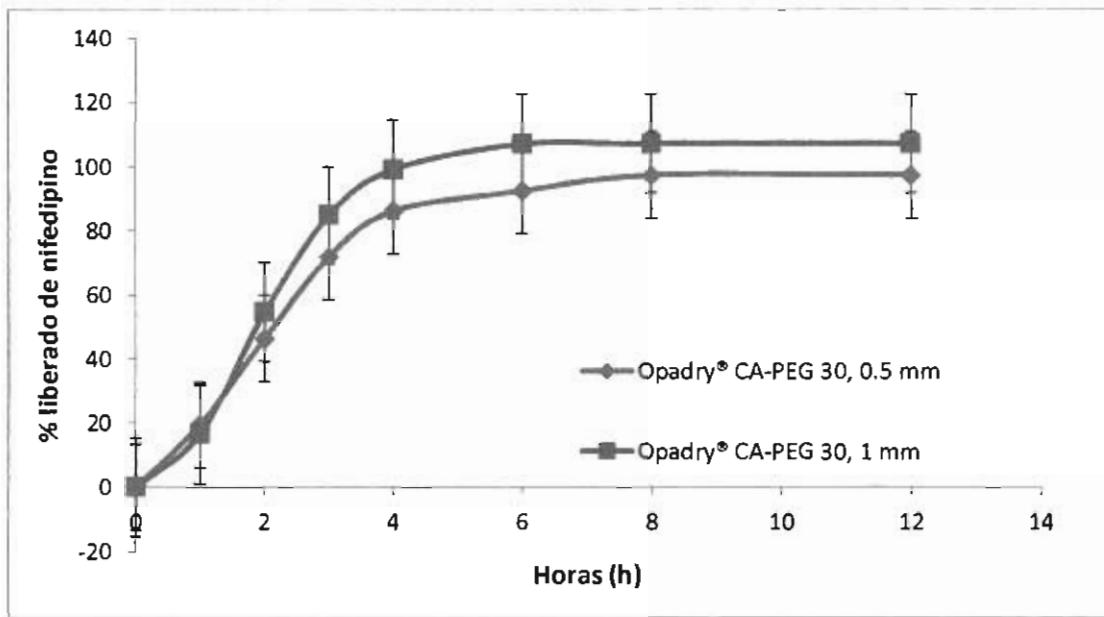


Figura 60. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 30 con diferente tamaño de orificio (n=6) sin superdisgregante.

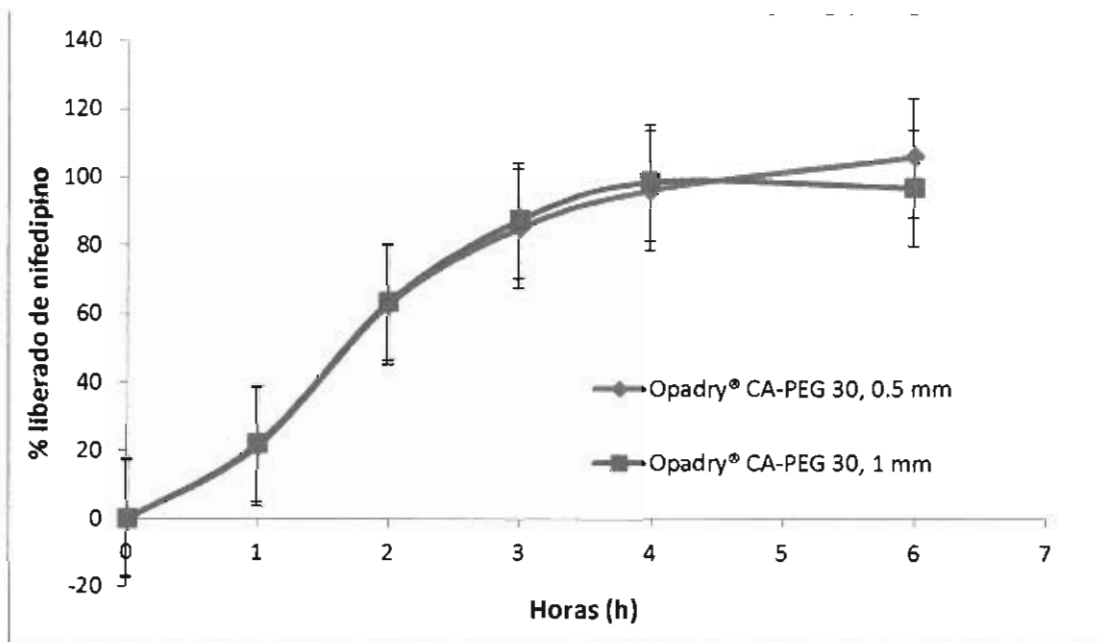


Figura 61. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 30 con CPVP, con diferente tamaño de orificio (n=6).

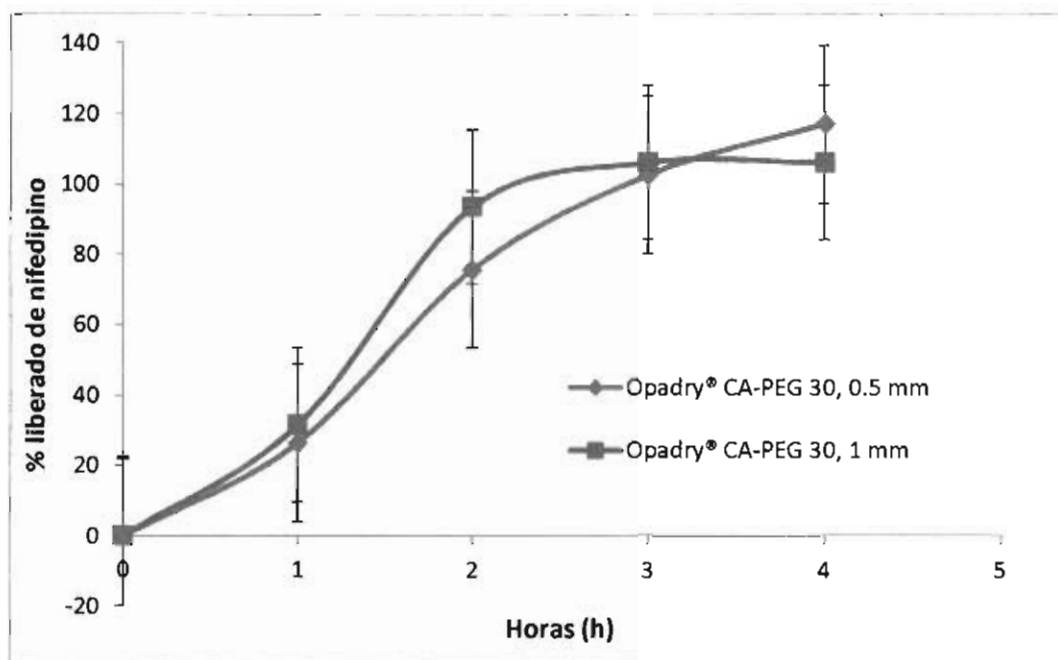


Figura 62. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 30 con CS, con diferente tamaño de orificio (n=6).

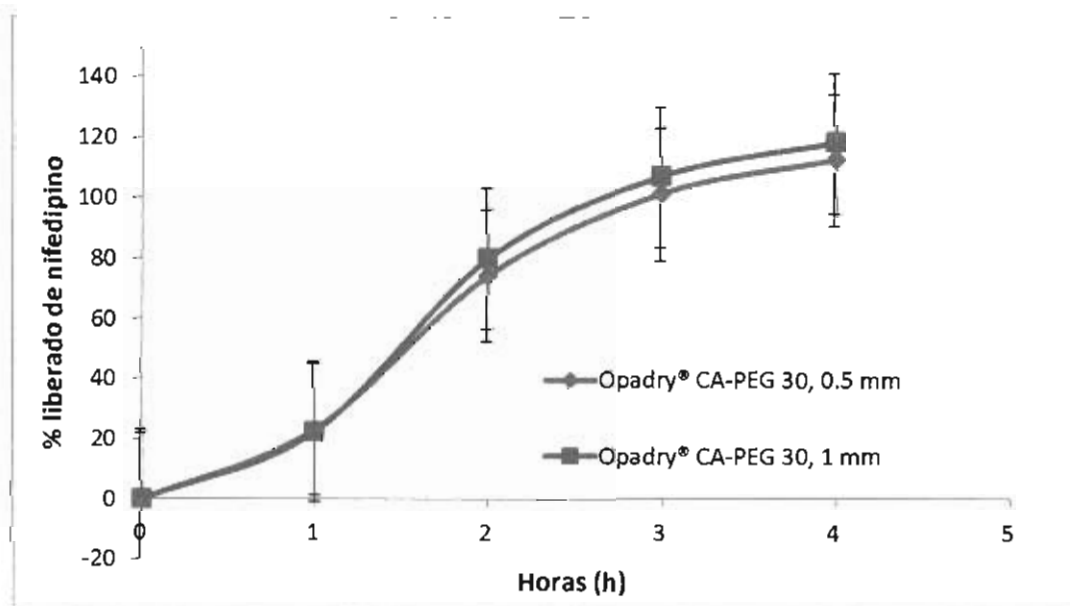


Figura 63. Perfil de liberación del producto Opadry® CA-PEG 30 con GSA, con diferente tamaño de orificio (n=6).

Perfil de liberación

Los resultados de los estudios de la liberación en donde se comparan los tres productos Opadry® CA (figura 64) muestran que ésta se ve favorecida por el aumento en la proporción de PEG, debido a que aumenta la formación de poros, haciendo la membrana más permeable al agua, lo que acelera el mecanismo de la bomba osmótica, ya que actúa mediante el efecto combinado de la hidratación de sus dos compartimentos de modo que inicialmente, el compartimento de principio activo absorbe agua suficiente para formar la suspensión que será expulsada a través del orificio de salida tan pronto como se inicie la formación de un fluido en su interior y se de la expansión y empuje por parte del compartimento inferior, previamente hidratado, por lo que un aumento de PEG conlleva a una liberación más rápida del nifedipino.

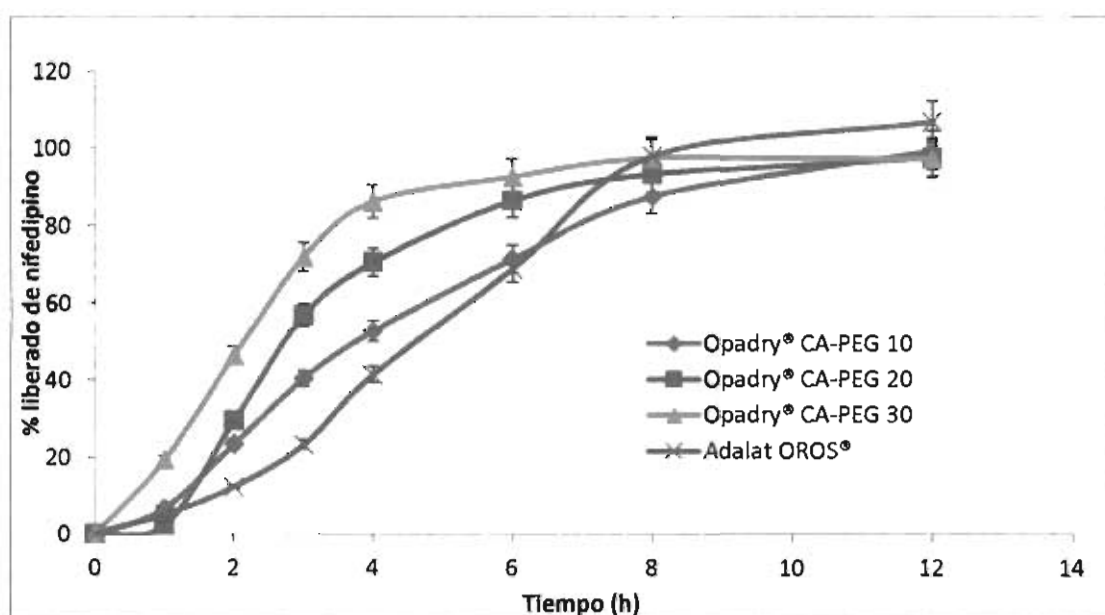


Figura 64. Perfil de liberación de nifedipino, con recubrimiento con ganancia en peso del 18%, usando proporciones diferentes de PEG en la composición de la membrana semipermeable (n=6) con perforación de 0.5 mm.

De acuerdo a los valores obtenidos del factor de similitud f_2 (tabla 34), no existe diferencia en la liberación del fármaco entre los productos Opadry® CA-PEG 10, Opadry® CA-PEG 20 y el comercial ($f_2 > 50$), sin embargo en el producto Opadry®

CA-PEG 30 no existe similitud entre los perfiles de liberación del fármaco ($f_2 < 50$), cuando se comparan con el medicamento de referencia, esto debido principalmente a la capa semipermeable.

Formulación	Valor f_2
Adalat OROS®	Referencia
Opadry® CA-PEG 10	72.2
Opadry® CA-PEG 20	57.9
Opadry® CA-PEG 30	48.5

Tabla 34. Factores de similitud (f_2) obtenidos de las diferentes formulaciones con Opadry® CA.

Varios intentos se han realizado para aumentar la permeabilidad del recubrimiento incluyendo la adición de plastificantes en el revestimiento, tales como la incorporación de aditivos solubles en agua en el recubrimiento y el uso de revestimiento compuesto de múltiples capas. Malaterre ha demostrado que el PEG afecta la porosidad de la membrana semipermeable cuando este aumenta su concentración en la formulación, al igual que el peso molecular, el cual entre más grande es, más tarda en dejar pasar agua al interior (Malaterre, 2009a). El peso molecular del PEG utilizado es de 3350 daltons.

La liberación del fármaco en este tipo de sistemas, es característico que al inicio posean una fase de latencia, uno de los factores que propician esta fase es la influencia en cuanto a la concentración y tipo de PEG, así como el espesor de la membrana. Esto da como resultado que si hay un espesor grande y PEG con un peso molecular mayor, se puede presentar esta fase de latencia. Así también la proporción en el aumento de agente osmótico en el núcleo del comprimido incrementa la hidratación haciendo decrecer el tiempo de latencia en un 15% en la capa *pull*. (Malaterre, 2009a).

En este caso nuestros resultados muestran que la fase de latencia desaparece, ya sea por las cantidades de PEG utilizadas, el espesor de la membrana semipermeable y la cantidad de agente osmótico utilizado. De igual manera la

viscosidad y el poder hinchable generado por el óxido de polietileno (PEO), hacen que la velocidad de liberación del fármaco sea más rápida, igualmente debido a la rápida penetración de agua, provista por la membrana (Malaterre, 2009a; Thombre, 2004; Park, 2008).

Park reporta que entre mayor sea la cantidad de PEO, mayor es la velocidad de liberación del fármaco. Esto lo demostró en su experimento al variar las concentraciones de PEO y HPMC comparándolos con el Adalat OROS®. Sin embargo, muestra que después de 24 horas las formulaciones disminuyen su porcentaje de liberación hasta en un 50% comparado con el Adalat OROS® el cual se mantiene liberando constantemente (Park, 2008).

Thombre y Liu demuestran en sus experimentos que el aumento de PEO en las tabletas propicia mayor permeabilidad a consecuencia la velocidad de liberación del fármaco se ve incrementada. Sin embargo los componentes de la membrana, así como su espesor, serán los moduladores para que la liberación sea rápida (Thombre, 2004; Liu, 2003).

Para confirmar que la presión osmótica actúa como la fuerza motriz para la liberación del fármaco, Thakor realizó una comparación en estudios de disolución, los cuales se llevaron a cabo usando un sistema de disolución de dos fases. Usando SBF pH 7.4 con y sin 0.1 M NaCl, este último utilizado como osmoagente. Cuando el medio de disolución consistió en SBF pH 7.4 el fármaco fue liberado más rápido que con el osmoagente. Por lo tanto, se demostró que la presión osmótica juega un papel importante en la liberación del fármaco a través de los poros formados en la membrana, así como la utilización de este buffer en este estudio (Thakor, 2010).

Influencia de los superdisgregantes

En nuestro estudio se utilizó el SBF 0.5 M pH 7.5, debido principalmente a la naturaleza de los excipientes, en específico los superdisgregantes, ya que se ha reportado que pierden su poder de acción en medios ácidos (Balasubramaniam,

2008; Chen, 1997), por lo que se optó por usar este buffer con el fin de observar el comportamiento real, así como su influencia en las formulaciones elaboradas.

Para el caso específico del fármaco Liu ha reportado que en el fluido gástrico así como en el intestinal y el agua desionizada la liberación de nifedipino no se ve afectada sin superdisgregantes (Liu, 2008). Por otro lado, se hizo un experimento en donde se evaluó el efecto de los medios de disolución con base a su pH en cuanto a la liberación del fármaco. Se usaron medios con pH 1.2, 6.8 y 7.4, en los cuales se demostró que no existió ninguna diferencia significativa en la liberación de nifedipino en comprimidos osmóticos (Thakor, 2010).

Conforme a la absorción de agua y el hinchamiento se reportan dos funciones importantes de los superdisgregantes; la absorción de agua es reducida y la capacidad de hinchamiento de los superdisgregantes que contienen sustituyentes ionizables en un medio ácido potencialmente puede poner en peligro su eficacia en la promoción de la desintegración de la tableta y la tasa de disolución del fármaco.

Las 3 clases principales de superdisgregantes representados por CPVP, CS y GSA exhiben una amplia gama de capacidad intrínseca de hinchamiento (GSA>CS >>CPVP), pero todos son claramente muy eficaces. Además, el hinchamiento depende del pH del medio.

Una reducción significativa de la capacidad de hinchamiento es también observado para la CS en HCl 0,1 N, que se hincha a la mitad de su capacidad que en el agua. La fuerte disminución de la capacidad de hidratación de los almidones y celulosas modificados químicamente se puede atribuir a la conversión de la carboximetilcelulosa sódica en fracciones o a su forma de ácido libre en medio ácido para ambas sustancias. Dado que la forma ácida tiene menos capacidad de hidratación que su forma de sal, la capacidad de retención de líquido de los superdisgregantes se reduce en el medio ácido (Zhao, 2005).

Los resultados obtenidos en la liberación del fármaco, con la CPVP y los diferentes productos Opadry® CA muestran que la liberación del fármaco es

mucho más rápida que el producto de referencia, teniendo una liberación de cercana al 20% en la primera hora del estudio (figura 65). El mismo fenómeno ocurre en las formulaciones con GSA y CS (figura 66 y 67). Los perfiles de liberación muestran el efecto de la membrana semipermeable en cuanto a su concentración de PEG y no se nota claramente el efecto de los superdisgregantes.

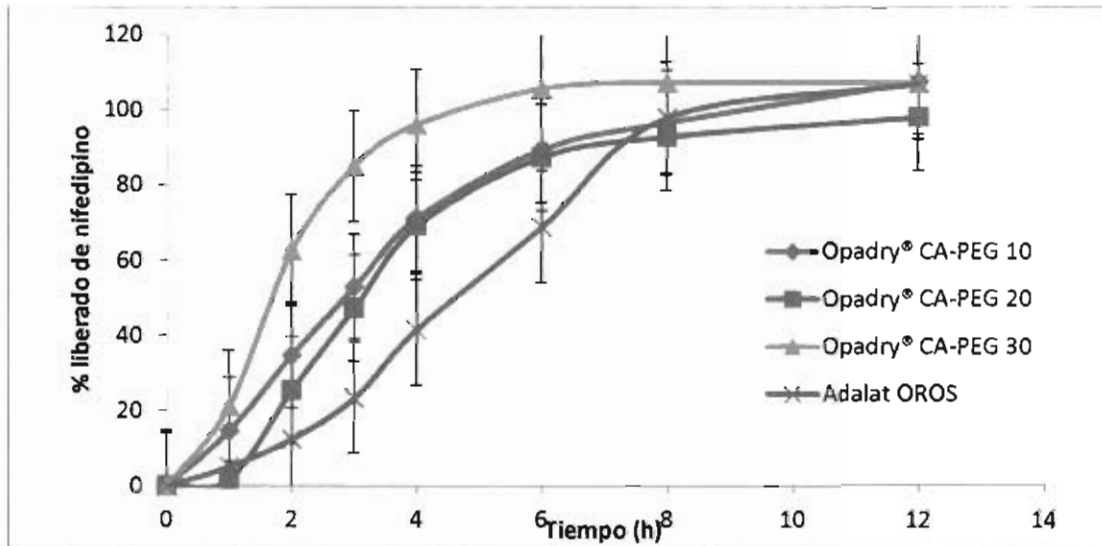


Figura 65. Perfil de liberación de nifedipino, con cospovidona (CPVP) y usando proporciones diferentes de PEG en la composición de la membrana semipermeable (n=6). Con perforación de 0.5 mm.

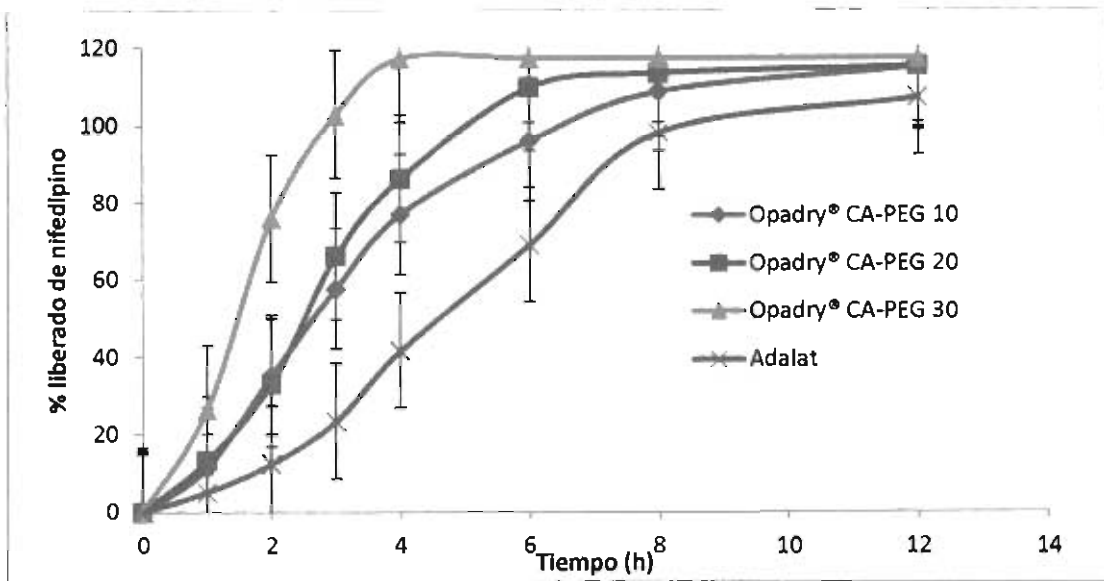


Figura 66. Perfil de liberación de nifedipino, con Croscarmelosa sódica (CS) y usando proporciones diferentes de PEG en la composición de la membrana semipermeable (n=6). Con perforación de 0.5 mm.

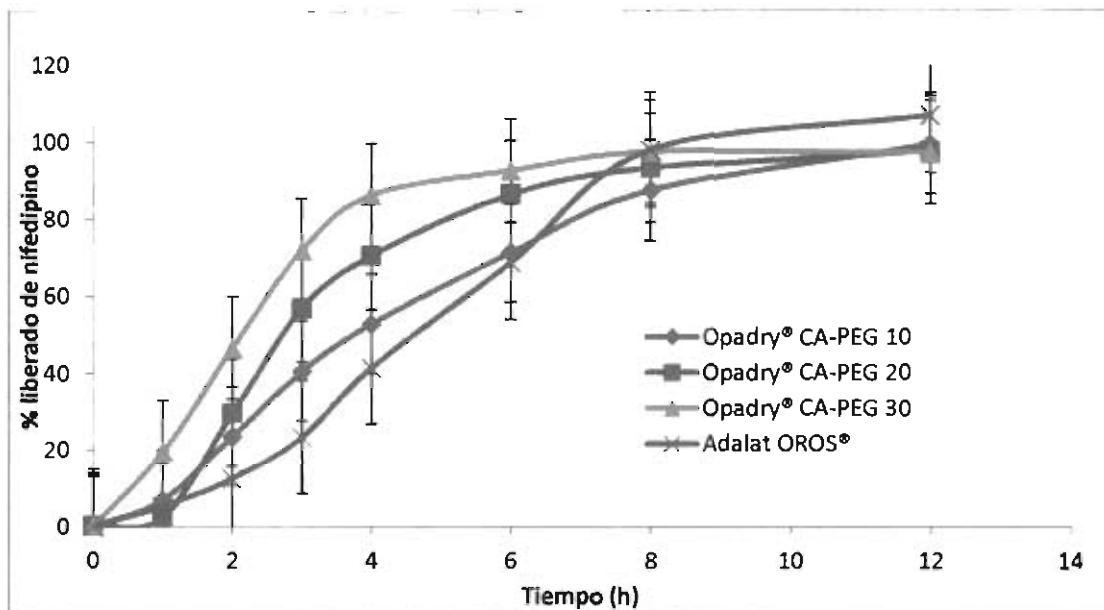


Figura 67. Perfil de liberación de nifedipino, con Glicolato sódico de almidón (GSA) y usando proporciones diferentes de PEG en la composición de la membrana semipermeable (n=6). Con perforación de 0.5 mm.

Sin embargo, cuando se comparan los diferentes superdisgregantes, con los diversos productos Opadry® CA, se manifiesta su influencia en cada una de las formulaciones. En el caso del producto Opadry® CA-PEG 10 con los diferentes superdisgregantes y el producto de referencia (figura 68), se observa que las formulaciones con GSA, CS y CPVP liberan más rápido que la formulación sin superdisgregante, así como del producto de referencia. A pesar de este comportamiento observado, el factor de similitud demuestra que no existen diferencias entre los perfiles de liberación de las formulaciones, sin superdisgregante, CPVP y CS, teniendo valores de f_2 de 72.2, 57.3 y 53.9 respectivamente, cuando se comparan con el producto de referencia. Por otro lado, la formulación con GSA demuestra que existe diferencia puesto que se obtuvo un f_2 de 48.7 (tabla 35).

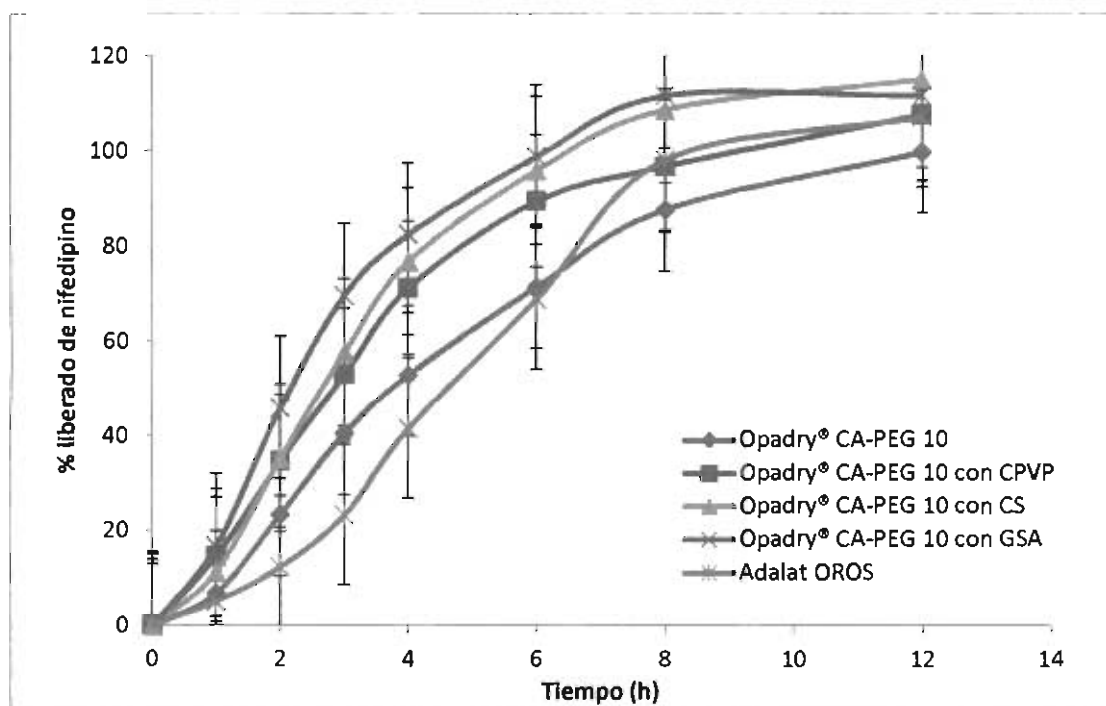


Figura 68. Perfil de liberación de nifedipino, con el producto Opadry® CA-PEG 10 con los diferentes superdisgregantes utilizados. (n=6) Con perforación de 0.5 mm.

En el caso del producto Opadry® CA-PEG 20 con los diferentes superdisgregantes (figura 69), se observa que un aumento de PEG por parte de la membrana semipermeable y la adición de superdisgregantes aumentan de sobremanera la

liberación del fármaco, cuando se compara con el producto de referencia. El f_2 nos arroja que las formulaciones sin el superdisgregante y con CPVP son iguales, teniendo valores de 57.9 y 61.4 respectivamente, mientras que las formulaciones con GSA y CS no son iguales (tabla 35).

Cuando se comparan las formulaciones con el producto Opadry® CA-PEG 30 y los superdisgregantes (figura 70), la velocidad de liberación es mucho más rápida, teniendo en cuenta la cantidad de PEG, así como los superdisgregantes provocando que más del 80% del fármaco sea liberado a la cuarta hora del estudio. Este comportamiento se refleja en el f_2 el cual no es el adecuado cuando se compara con el producto de referencia, puesto que se obtienen valores menores a 50, valor mínimo para poder constatar que los perfiles de liberación son semejantes (tabla 35).

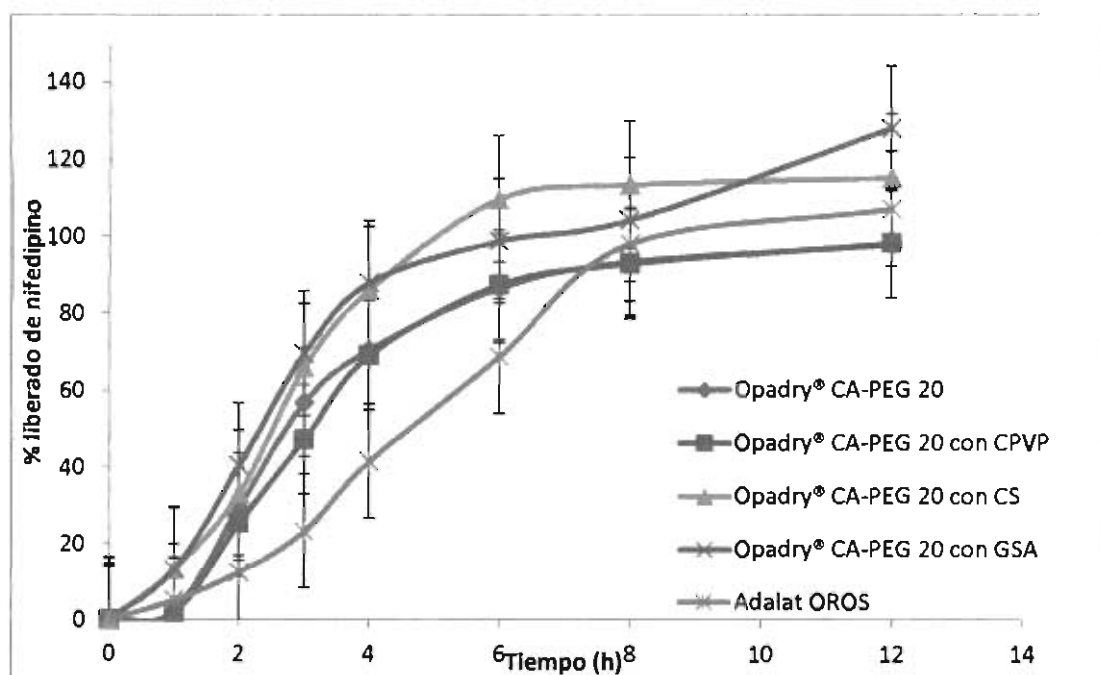


Figura 69. Perfil de liberación de nifedipino, con el producto Opadry® CA-PEG 20 con los diferentes superdisgregantes utilizados. (n=6) Con perforación de 0.5 mm.

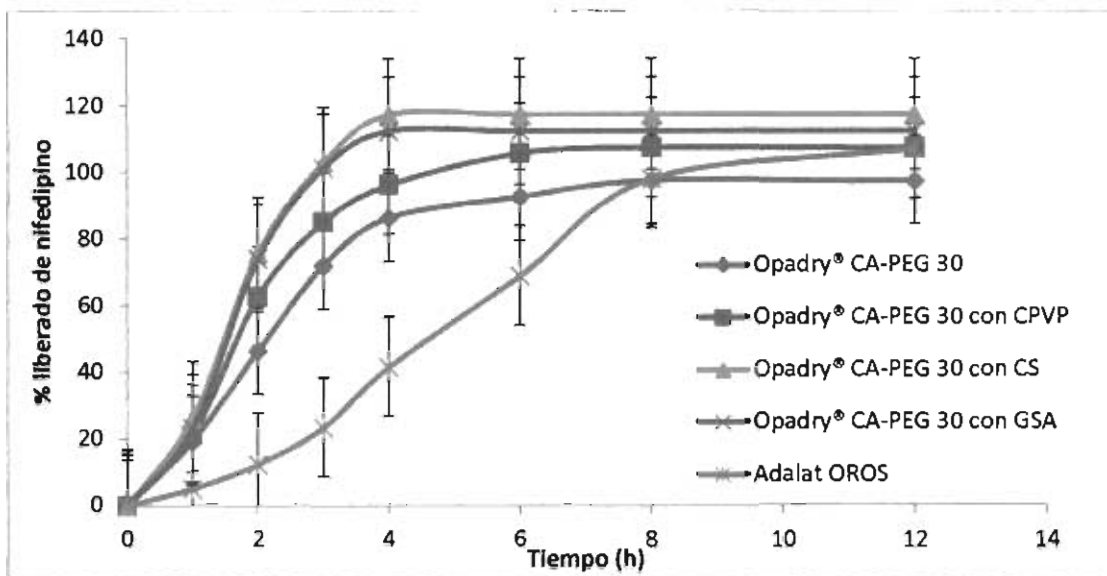


Figura 70. Perfil de liberación de nifedipino, con el producto Opadry® CA-PEG 30 con los diferentes superdisgregantes utilizados. (n=6) Con perforación de 0.5 mm.

Formulaciones comparadas	f_2
Adalat: Opadry [®] CA-PEG 10	72.2
Adalat: Opadry [®] CA-PEG 20	57.9
Adalat: Opadry [®] CA-PEG 30	48.5
Adalat: Opadry [®] CA-PEG 10 con CPVP	57.3
Adalat: Opadry [®] CA-PEG 20 con CPVP	61.4
Adalat: Opadry [®] CA-PEG 30 con CPVP	42.4
Adalat: Opadry [®] CA-PEG 10 con CS	53.9
Adalat: Opadry [®] CA-PEG 20 con CS	48.7
Adalat: Opadry [®] CA-PEG 30 con CS	36.4
Adalat: Opadry [®] CA-PEG 10 con GSA	48.7
Adalat: Opadry [®] CA-PEG 20 con GSA	48.9
Adalat: Opadry [®] CA-PEG 30 con GSA	37.6

Tabla 35. Factores de similitud (f_2) obtenidos de las diferentes formulaciones con Opadry[®] CA y superdisgregantes.

De acuerdo a las interacciones que pudieran presentarse entre los superdisgregantes y el NP se ha demostrado que no existen tales (Ramana, 2011). Para confirmar esto, Balasubramaniam y Rahman realizaron estudios con fármacos poco solubles y catiónicos de un modelo de compresión directa, en donde se evaluaron los efectos de la CPVP, CS y el GSA, el estudio demostró que la CPVP es más rápida que los otros superdisgregantes. Esto debido a que la CPVP es no iónica, y la interacción entre este y los fármacos catiónicos es imposible. Se ha propuesto que cualquier fármaco débilmente básico (catiónico), cuando se presenta en un ambiente donde el pH es > 2 y cerca o por debajo del pKa del fármaco catiónico, se espera que interactúe con polímeros ionizados como la CS y el GSA (Balasubramaniam 2008, Balasubramaniam 2009; Rahman, 2011).

En contraste con los demás superdisgregantes que son aniónicos e interactúan con fármacos catiónicos disminuyendo la velocidad de disolución. Teniendo en cuenta que el nifedipino es un fármaco catiónico, se espera que haya una

interacción de este tipo, sin embargo, la cantidad de PEG, así como el medio de disolución utilizado hace que no se distinga este fenómeno.

De igual manera, varios autores han reportado que la velocidad de disolución de los diferentes superdisgregantes viene en el siguiente orden: CS>GSA>>CPVP (Lalitha 2011; Ramana, 2011; Yen, 1997).

Cinética de liberación del fármaco

En lo que respecta a la cinética de liberación de las diferentes formulaciones, que en el caso de los comprimidos osmóticos bicompartimentales es de orden cero se hicieron los cálculos respectivos para confirmar tal cinética, ajustando los datos a las cinéticas de orden cero, primer orden y de Higuchi o raíz cuadrada, y calculando el R^2 con el fin de verificar que cinética es la que siguen los estudios de perfil de liberación. Los valores obtenidos se encuentran en la tabla 36.

Los valores arrojan que para las formulaciones que contienen Opadry® CA-PEG 10 Y 20 siguen parcialmente una cinética de orden cero, mientras que las formulaciones con Opadry® CA-PEG-30 siguen parcialmente aunque sin confirmar una cinética de Higuchi, puesto que los valores de R^2 son muy parecidos, por lo que se tendría que hacer un estudio más profundo para conocer si estas últimas siguen cinéticas de Higuchi o raíz cuadrada.

Formulación	Cinética de Orden 0 R^2	Cinética de orden 1 R^2	Cinética de Higuchi R^2
Opadry® CA-PEG 10	0.97	0.76	0.90
Opadry® CA-PEG 20	0.92	0.64	0.80
Opadry® CA-PEG 30	0.98	0.91	0.99
Opadry® CA-PEG 10 con CPVP	0.97	0.84	0.92
Opadry® CA-PEG 20 con CPVP	0.96	0.68	0.86
Opadry® CA-PEG 30 con CPVP	0.93	0.83	0.94
Opadry® CA-PEG 10 con CS	0.96	0.80	0.89
Opadry® CA-PEG 20 con CS	0.96	0.83	0.91
Opadry® CA-PEG 30 con CS	0.97	0.83	0.94
Opadry® CA-PEG 10 con GSA	0.92	0.76	0.85
Opadry® CA-PEG 20 con GSA	0.89	0.75	0.83
Opadry® CA-PEG 30 con GSA	0.92	0.81	0.93

Tabla 36. Valores obtenidos de R^2 de las diferentes formulaciones, para las cinéticas de orden cero y uno. Con perforación de 0.5 mm.

XIV. Conclusiones

1. Se comprobó que los productos Opadry® CA influyen en la liberación *in vitro* del nifedipino, así como en la eliminación de la fase de latencia, al compararlos con el producto comercial Adalat OROS®.
2. La formulación 1 y 2, con los productos Opadry® CA-PEG 10 y Opadry® CA-PEG 20 demostraron similitud en la liberación del nifedipino con el producto de referencia Adalat OROS® con base al f_2 .
3. Las formulaciones 3 y 4 con el producto Opadry® CA-PEG 10 mostraron semejanza en la liberación del nifedipino con el producto de referencia Adalat OROS® con base al f_2 .
4. El diámetro del orificio entre 0.5 y 1.0 mm no afecta significativamente la liberación del fármaco.
5. Se observó que los superdisgregantes tienen influencia en la liberación del fármaco, tanto en su velocidad, así como en la eliminación de la fase de latencia.
6. Las formulaciones 1 y 2 son las más adecuadas para la liberación de nifedipino en cuanto a su velocidad de disolución, eliminación de fase de latencia y similitud con el medicamento de referencia, al mismo tiempo el superdisgregante CPVP resulto ser el ideal.

XV. Referencias

Balasubramaniam J, Bindu K, Rao VU, Ray D, Haldar R, Brzezczko AW. Effect of superdisintegrants on dissolution of cationic drugs. *Diss Tech*. 2008, 18-25.

Balasubramaniam J, Tim B. Influence of Superdisintegrants on the Rate of Drug Dissolution from Oral Solid Dosage Forms. *Pharma Tech Supp*. 2009. Disponible en:

<http://www.phexcom.com/en/admin/UploadFiles/Influence%20of%20Superdisintegrants%20on%20the%20Rate%20of%20Drug%20Dissolution%20from%20Oral%20Solid%20Dosage%20Forms%20-%20April%202009.pdf> Consultado el 5 de julio de 2012.

Bi YX, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K. Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method. *Drug Dev & Ind Pharm*. 1999, 25(5): 571-581.

Caira MR, Robbertse Y, Bergh JJ, Song M, De Villiers MM. Structural characterization, physicochemical properties, and thermal stability of three crystal forms of nifedipine. *J Pharm Sci*. 2003, 92 (12): 2519-2533.

Cath TY, Childress AE, Elimelech M. Forward osmosis: Principles, applications, and recent developments. *J Mem Sci*. 2006, 281:70–87.

Chen CR, Lin YH, Cho SL, Yen SY, Wu HLS. Investigation of the dissolution difference between acidic and neutral media of acetaminophen tablets containing a super disintegrant and a soluble excipient. *Chem Pharm bull*. 1997, 45(3): 509-512.

Cole GC, May G, Neale PJ, Oliver MC, Ridgway K. The design and performance of an instrumentation system for aqueous film coating in an industrial tablet coating machine. *Drug Dev Ind Pharm*. 1983, 9: 909-944.

Corey BT. Blood pressure control in patients with mild to moderate essential hypertension switched from nifedipino gastrointestinal therapeutic system (GITS) 30 mg to nifedipino GITS 20 mg. *Clin Ther*. 2001, 23(1):87-96.

Cortese R, Theeuwes F. Osmotic device with hydrogel driving member. US Patent No. 4, 327,725, 1982.

Cortese R, Barclay B, Theeuwes F. Osmotic device for dispensing two different medications. US Patent No. 4455143, 1984a.

Cortese R, Barclay B, Theeuwes F. Simultaneous delivery of two drugs from unit delivery device. US Patent No. 4449983, 1984b.

FEUM. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10 Ed. México: Secretaria de Salud. 2004.

Florey K. Analytical profiles of drug substances. New Jersey: Academic Press Inc, 1989.

Guittard GV, Deters JC, Theeuwes F, Cortese R. Osmotic system with instant drug availability. US patent 4,673, 405, 1987.

Ghosh T, Ghosh A. Drug delivery through osmotic systems – an overview. J App Pharm Sci. 2011, 1(2): 38-49.

Gilbert S, Banker C, Rhode T. 2002. Tablet Testing. In Drugs and the farmaceutics Sciencies. En Modern Pharmaceutics. Vol. 12. 4 Ed. Estados Unidos:Mc Graw Hill, 2002.

Gohel MC, Parikh RK, Brahmhatt BK, Shah AR. Preparation and assessment of novel coprocessed superdisintegrant consisting of crospovidone and sodium starch glycolate: a technical note. AAPS Pharm Sci Tech. 2007, 8(1): E1-E7.

Grundy JS, Foster RT. The nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). Evaluation of pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacological properties. Clin Pharm. 1996, 30(1): 28-51.

Gupta R, Gupta R, Basniwal PK, Rathore GS. Osmotically controlled oral drug delivery systems: a review. Int J Ph Sci. 2009, 1(2): 269-275.

Gupta BP, Thakur N, Jain NP, Banweer J, Jain S. Osmotically controlled drug delivery system with associated drugs. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2010, 13(3): 571-588.

Gupta S, Singh RP, Sharma R, Kalyanwat R, Lokwani P. Osmotic pumps: a review. *IJCP*. 2011, 6(1): 1-8.

Gupta N, Pahwa R. Superdisintegrants in the development of orally disintegrating tablets: a review. *IJPSR*. 2011b, 2(11): 2767-2780.

Harris MR, Sellassie I. Aqueous polymeric coating for modified release oral dosage forms. In *aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*. 2 Ed. New York: Marcel Dekker Inc. 1997, p. 81-100.

Higuchi T. Osmotic dispenser with collapsible supply container. US Patent No. 3,760,805, 1973a.

Higuchi T, Leeper HM. Improved osmotic dispenser employing magnesium sulfate and magnesium chloride. US Patent No. 3760804, 1973b.

Higuchi T, Leeper HM. Osmotic dispenser with means for dispensing active agent responsive to osmotic gradient. US Patent No. 3995631, 1976.

Juslin L, Antikainen O, Merkkü P, Yliruusi J. Droplet size measurement: Effect of three independent variables on droplet size distribution and spray angle from a pneumatic nozzle. *Int J Pharm*. 1995, 123: 247-256.

Kannel WB. Pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and Treatment. *JAMA*. 1996, 275(20): 1571-1576.

Kanagathara N, Shenbagarajan P, Jeyanthi CE, Thirunavukkarasu M. Fourier transform infrared spectroscopic investigation on nifedipine. *IJPBS*. 2011, 1(2): 52-55.

Kaufhold S, Dhorman R. Comparison of the traditional enslin-neff method and the modified dieng method for measuring water-uptake capacity. *Clays & Clay minerals*. 2008, 56(6): 686-692.

Keraliya RA, Patel C, Patel P, Keraliya V, Soni TJ, Patel RC, Patel MM. Osmotic drug delivery systems a part of modified release dosage form. *ISRN Pharmaceutics*. 2012. doi:10.5402/2012/528079.

Kesavan K, Rao UV, Bindu K, Rajinikanth PS, Wani M, Balasubramaniam J. Comprimidos de liberación inmediata de valsartán y efavirenz: El papel de la concentración de superdisgregantes. *Ars Pharm*. 2008, 49 (3): 229-243.

Kill F. Mechanism of osmosis. *Kidney Int*. 1982, 21: 303-308.

Kim C. Drug release from compressed hydrophilic POLYOX-WSR tablets. *J Pharm Sci*. 1995, 84: 303-306.

Konkel P, Mielck JB. Associations of parameters characterizing the time course of the tableting process on a reciprocating and on a rotatory tableting machine for high-speed production. *Eur J Pharm Biopharm*. 1997, 44(3): 289-301.

Kumar MV, Pooja S, Rajat K, Saraogi GK, Singhai AK. Orally disintegrating tablets: a review. *Int Res J Pharm*. 2011, 2(4): 16-22.

Lalitha Y, Lakshimi PK. Enhancement of dissolution of nifedipino by surface solid dispersion technique. *Int J of Pharm & Pharmaceutical Sci*. 2011, 3(3): 41-46.

Levina M, Rajabi-Siahboomi AR. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. *J Pharm Sci*. 2004, 93(11): 2746-2754.

Li LC, Martini LG, Ford JL, Roberts M. The use of hypromellose in oral drug delivery. *J Pharm Pharmacol*. 2005, 57: 533-546.

Liu L, Khang G, Rhee JM, Lee HB. Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery. *J Control Release*. 2000, 2(3): 309-322.

Liu X, Chen D, Zhang R. Evaluation of monolithic osmotic tablet system for nifedipino delivery in vitro and in vivo. *Drug Dev & Ind Pharm.* 2003, 29(7): 813-819.

Liu L, Che B. Preparation of monolithic osmotic pump system by coating the indented core tablet. *Eur J Pharm & Biopharm.* 2006, 64: 180-184.

Liu L, Xu X. Preparation of bilayer-core osmotic pump tablet by coating the indented core tablet. *Int J Pharm.* 2008, 352: 225-230.

Lindstedt B, Ragnarsson G, Hjartstam J. Osmotic pumping as a release mechanism for membrane-coated drug formulations. *Int J Pharm.* 1989, 56: 261-268.

Marais AF, Song M, Villiers MM. Effect of compression force, humidity and disintegrant concentration on the disintegration and dissolution of directly compressed furosemide tablets using croscarmellose sodium as disintegrant. *Trop J Pharm Res.* 2003, 2(1): 125-135.

Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, Gurny R. Evaluation of the tablet core factors influencing the release kinetics and the loadability of push-pull osmotic systems. *Dr Dev Ind Pharm.* 2008, 1:1-7.

Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, Gurny R. Approach to design push-pull osmotic pumps. *Int J Pharm.* 2009a, 376: 56-62.

Malaterre V, Pedersen M, Ogorka J, Gurny R, Loggia N, Taday PF. Terahertz pulsed imaging, a novel process analytical tool to investigate the coating characteristics of push-pull osmotic systems. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009b. doi:10.1016/j.ejpb.2008.10.011.

Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, Gurny R. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009c, 73(3):311-23.

McClelland GA, Sutton SC, Engle K, Zentner GM. The solubility-modulated osmotic pump: in vitro/in vivo release of diltiazem hydrochloride. *Pharm Res.* 1991, 8(1): 88-2.

Mohanachandran PS, Sindhumol PG, Kiran TS. Superdisintegrants: an overview. *Int J of Pharm Sci Rev & Res.* 2011, 6 (1): 105-109.

Moroni A, Ghebre-Sellassie I. Application of poly(oxyethylene) homopolymers in sustained release solid formulations. *Drug Dev Ind Pharm.* 1995, 21(12): 1411-1428.

Muñoz N, Ferrero C, Muñoz-Ruiz A, Velasco MV, Jimenez- Castellanos MR. Effect of explotab[®] on the tableability of poorly soluble drug. *Drug Dev & Ind Pharm.* 1998, 24(8): 785-791.

Mustapha MA, Igwilo CI, Silva BO. Performance equivalence study of sodium starch and maize starch as didintegrants in paracetamol tablet formulation. *Med J Islamic World Acad Sci.* 2010, 18(2): 61-67.

Okimoto K, Rajewski RA, Stella VJ. Release of testosterone from an osmotic pump tablet utilizing (SBE) γ -CD as both a solubilizing and an osmotic pump agent. *J Control Release.* 1999a, 58: 29–38.

Okimoto K, Ohike A, Ibuki R, Aoki O, Ohnishi N, Rajewski RA. Factors affecting membrane-controlled drug release for an osmotic pump tablet (OPT) utilizing (SBE) γ -CD as both a solubilizer and osmotic agent. *J Cont Rel.* 1999b, 60(2): 311-319.

Patel P, Liu Q, Missaghi S, Tiwari S, Farrell T, Rajabi-Siahboomi A. Effect of semipermeable coating composition and Opadry[®] top-coating systems on performance of push-pull osmotic pump tablets of a practically water insoluble model drug. *Colorcon.* 2011. Disponible en: <http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/POLYOX/E>

nglish/aaps_2011_patel_eff_op_osmotic_insoluble.pdf Consultado el 22 de septiembre de 2012.

Park JS, Shin JH, Lee DH, Kim MS, Rhee JM, Lee HB, Khang G. A squeeze-type osmotic tablet for controlled delivery of nifedipine. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2008, 19(1):31-45.

Phani V, Shanmuganathan S, Palanichamy S, Thanga TA. Formulación y evaluación de comprimidos matriciales de clorhidrato de ambroxol, usando un polímero natural hidrofílico. *Ars Pharm.* 2008, 49 (4): 341-352.

PLM, Diccionario de especialidades farmacéuticas. 2011, Disponible en http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6 Consultado el 5 de julio de 2012.

Pubchem. Acetona. 2013. Disponible en: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=180&loc=ec_rcs Consultado el 20 noviembre de 2012.

Rahman MM, Roy S, Hasan S, Alam MA, Jha MK, Ahsan MQ, Ferdous MJ. Effect of mode of addition of disintegrants on dissolution of model drug from wet granulation tablets. *Int J of Pharm Sci & Res.* 2011, 2(2): 84-92.

Ramadan MA, Tawashi, R. The effect of hydrodynamic conditions and delivery orifice size on the rate of drug release from the elementary osmotic pump system (EOP). *Drug Dev & Ind Pharm.* 1987, 3(2): 235-248.

Ramana G, Jyothirmai D, Vaishnavi S. Sustained release of nifedipino from matrix tablets of its solid dispersions employing superdisintegrants. *IRJP.* 2011, 2(9): 166-169.

Rose S, Nelson JF. A continuous long-term injector. *Australian J Exp Bio Med Sci.* 1955, 33(4):415-419.

Ruotsalainen M, Heinamaki J, Rantanen YJ. Development of an automation system for a tablet coater. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2002, 3: 1-12.

Santus G, Baker RW. Osmotic drug delivery: A review of the patent literature. *J Control Release.* 1995, 35: 1-21.

Shapiro M, Jarema MA, Gravina S. Magnetic resonance imaging of an oral gastrointestinal-therapeutic-system (GITS) tablet. *J Control Release.* 1996, 38: 123-127.

Shihora H, Panda S. Superdisintegrants, Utility in Dosage Forms: A Quick Review. *JPSBR.* 2011, 1 (3): 148-153.

Seminoff LA, Zentner GM. Cellulosic coating. US patent 5,126,146, 1992.

Singh M, Prajapati SK; VinayKumar A, Kanaujia VK. Tablet disintegrants: an overview. *Ame J PharmTech Res.* 2012, 2(1): 14-23.

Sorkin EM, Clissold SP, Brogden R. Nifedipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs.* 1985, 30(3): 182-274.

Sumnu M. Increasing dissolution rate and gastrointestinal absorption of Nifedipine via solid dispersion. *STP Pharma.* 1986, 2(14): 214-220.

Thakor R, Majmudar F, Patel J, Patel B. Formulation and evaluation of monolithic osmotic tablets for controlled delivery of nifedipino. *IJPSR.* 2010, 1(8): 58-66.

Theeuwes F. Elementary osmotic pump. *J Pharm Sci.* 1975, 64 (12): 1987-1991.

Theeuwes F. Osmotic dispenser with gas generating means. US patent 4,036,228, 1977.

Theeuwes F. Oros osmotic system-development. *Dr Dev Ind Pharm.* 1983b, 9: 1331–1357.

Theeuwes F, Swanson DR, Guittard G, Ayer A, Khanna S. Osmotic delivery systems for the β -adrenoceptor antagonists Metoprolol and Oxprenolol: Design and evaluation of systems for once-daily administration. *Br J Clin Pharma.* 1985, 19(2): 69-76.

Thombre AG, DeNoto AR, Gibbes DC. Delivery of glipizide from asymmetric membrane capsules using encapsulated excipients. *J Control Release.* 1999, 60: 333-341.

Thombre AG, Appel LE, Chidlaw MB, Daugherty PD, Dumont F, Evans LA, Sutton SC. Osmotic drug delivery using swellable-core technology. *J Control Release.* 2004, 94(1):75-89.

Tobiska S, Kleinbudde P. Coating Uniformity: Influence of atomizing air pressure. *Pharm Dev Tech.* 2003, 8: 39-46.

Triggle AM, Shefter E, Triggle DJ. Crystal structures of calcium channel antagonists: 2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-4-[2-nitro-,3-cyano-,4-(dimethylamino)-, and 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl]-1,4-dihydropyridine. *J Med Chem.* 1980, 23(12): 1442-1445.

Urquhart J. Controlled drug delivery: therapeutic and pharmacological aspects. *J Int Med.* 2000, 248: 357-376.

USP 32 NF27. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. 8 Ed. Estados Unidos: 2008.

Van Kamp HV, Bollnus GK, de Boer AH, Lerck CF, Lie-A-Huen L. The role of water uptake on tablet disintegration. *Pharm Acta Helv.* 1986, 61(1): 22-29.

Verma RK, Mishra B, Garg S. Osmotically controlled oral drug delivery. *Dr Dev Ind Pharm.* 2000, 26(7): 695-708.

Verma RK, Krishna DM, Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J Control Release.* 2002, 79: 7-27.

Viseras MT. Desarrollo galénico de preparados obtenidos por Interacción del ácido 5-amino salicílico con Halloysita. 2008. Disponible en: <http://digibug.ugr.es/handle/10481/1997>. Consultado el 8 de abril de 2013.

Weber MA. Hypertension as a risk factor syndrome: therapeutic implications. *AMJ Med.* 1993, 94(4A): 24-315.

Wong PSI, Barclay B, Deters JC, Theeuwes F. Osmotic device with dual thermodynamic activity. US Patent 4612008, 1986.

Wu T, Pan W, Chen J, Zhang R. Studies of the drug permeability and mechanical properties of free films prepared by cellulose acetate pseudolatex coating system. *Drug Dev & Ind Pharm.* 2000, 26(1): 95-102.

Yang TS, Ghebre-Sellassie I. The effect of product bed temperature on the microstructure of aquacoat-based controlled release coatings. *Int J Pharm.* 1990, 60: 109-124.

Yen SY, Chen CR, Lee MT, Chen LC. Investigation of dissolution enhancement of nifedipino by deposition on superdisintegrants. *Drug Dev & Ind Pharm.* 1997, 23(3): 313-317.

Zhao N, Augsburger LL. The Influence of swelling capacity of superdisintegrants in different pH media on the dissolution of hydrochlorothiazide from directly compressed tablets. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2005, 6 (1): E120-E126.

Zentner GN, McClelland GA, Sutton SC. Controlled porosity solubility and resin modulated Osmotic drug delivery. *J Control Release.* 1991, 16: 237-44.

XVI. Anexos

Formulación	Variación en peso (mg)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
1	312.6	9.01	4.8	17.97	Peso inicial (g)
2	310.3	9.02	4.73	21.27	6.151
3	304.8	9.02	4.84	20.14	Peso final (g)
4	304.7	9.04	4.82	20.97	6.15
5	312.2	9.03	4.84	22.49	%
6	305.2	9.02	4.76	18.75	0.016
7	305.2	9.03	4.85	21.49	
8	306.1	9.03	4.75	21.06	
9	316.4	9.02	4.8	21.1	
10	310.9	9.03	4.75	21.8	
Promedio	308.84	9.025	4.794	20.70	
DE	4.16	0.008	0.043	1.38	
CV	1.34	0.09	0.91	6.69	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, antes del proceso de recubrimiento para la formulación 1 sin superdisgregante. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación 2	Variación en peso (mg)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
1	304.3	9.02	4.6	20.1	Peso inicial (g)
2	304.7	9.03	4.69	21.01	6.055
3	301.5	9.04	4.71	19.92	Peso final (g)
4	301.3	9.05	4.68	20.1	6.05
5	300.7	9.03	4.69	20.4	%
6	300.9	9.04	4.65	20.53	0.003
7	300.1	9.04	4.64	19.84	
8	300.9	9.04	4.62	20.1	
9	300	9.03	4.68	20.93	
10	305.9	9.02	4.68	20.27	
Promedio	302.03	9.034	4.664	20.32	
DE	2.114	0.009	0.035	0.399	
CV	0.700	0.106	0.750	1.96	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, antes del proceso de recubrimiento para la formulación 2 con CPVP.

Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación 3	Variación en peso (mg)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
1	295.7	9.02	4.66	17.44	Peso inicial (g)
2	299.1	9.03	4.69	18.88	6.0008
3	301.4	9.04	4.75	18.66	Peso final (g)
4	299.3	9.04	4.67	18.18	6.0008
5	299.3	9.04	4.64	19.18	%
6	301.1	9.03	4.72	18.75	0
7	299.7	9.02	4.66	19.36	
8	300	9.03	4.72	18.18	
9	301.4	9.03	4.66	18.62	
10	299.2	9.04	4.71	19.45	
Promedio	299.62	9.032	4.688	18.67	
DE	1.659	0.007	0.037	0.613	
CV	0.552	0.087	0.757	3.287	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, antes del proceso de recubrimiento para la formulación 3 con CS. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación	Variación en peso (mg)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
4					
1	301.1	9.04	4.64	17.01	Peso inicial (g)
2	298.6	9.03	4.66	17.05	6.0208
3	301.1	9.03	4.68	19.36	Peso final (g)
4	303	9.03	4.63	18.36	6.0208
5d	300.5	9.04	4.61	19.01	%
6	300.9	9.03	4.59	18.4	0
7	297.2	9.02	4.67	20.45	
8	300.7	9.01	4.58	18.27	
9	303.3	9.02	4.61	19.18	
10	301.7	9.02	4.68	18.84	
Promedio	300.81	9.027	4.635	18.593	
DE	1.825	0.009	0.036	1.038	
CV	0.606	0.105	0.795	5.583	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, antes del proceso de recubrimiento para la formulación 4 con GSA.

Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Adalat Oros®	Variación en peso (mg)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Resistencia a la fractura (kg/f)
1	300.3	9.06	4.9	16.62
2	303.1	9.05	4.94	18.13
3	305.9	9.08	4.89	15.4
4	308.8	9.05	4.96	15.27
5	299.4	9.08	4.9	15.42
6	304.8	9.05	4.94	16.25
7	305.7	9.13	4.93	16.32
8	302.8	9.13	4.98	15.28
9	300	9.08	4.95	15.48
10	303.2	9.08	4.95	16.02
Promedio	303.4	9.079	4.934	16.019
DE	2.987	0.029	0.029	0.888
CV	0.984	0.330	0.590	5.545

Pruebas de calidad del medicamento de referencia Adalat Oros®.

Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación 1	Variación en peso	Diámetro	Altura	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
1	351.2	9.66	5.43	47.77	Peso inicial (g)
2	371.7	9.71	5.4	48.42	5.525
3	356.8	9.68	5.44	47.64	Peso final (g)
4	366.9	9.68	5.4	51.64	5.525
5	356.7	9.7	5.42	55.42	%
6	369.5	9.73	5.46	48.46	0
7	365.4	9.65	5.49	50.75	
8	374.8	9.63	5.4	47.56	
9	381.9	9.75	5.44	51.81	
10	366.8	9.68	5.5	50.07	
Promedio	366.17	9.687	5.438	49.95	
DE	9.229	0.036	0.036	2.52	
CV	2.520	0.377	0.664	5.04	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-PEG 10 para la formulación 1 sin superdisgregante. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación 2	Variación en peso	Diámetro	Altura	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
1	365.7	9.68	5.24	53.94	Peso inicial (g)
2	365.1	9.68	5.34	50.86	6.231
3	350.2	9.7	5.28	50.81	Peso final (g)
4	365.8	9.67	5.15	55.34	6.23
5	366.6	9.7	5.28	54.68	%
6	364.5	9.79	5.4	56.08	0.016
7	368.7	9.67	5.25	56.42	
8	361.7	9.75	5.26	56.82	
9	368.2	9.66	5.28	52.73	
10	368.3	9.69	5.32	53.86	
Promedio	364.48	9.699	5.28	54.15	
DE	5.436	0.040	0.066	2.15	
CV	1.491	0.419	1.253	3.98	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-PEG 10 para la formulación 2 con CPVP. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación 3	Variación en peso	Diámetro	Altura	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
1	360.2	9.67	5.25	49.94	Peso inicial (g)
2	358	9.65	5.4	54.07	6.101
3	358.7	9.66	5.34	48.46	Peso final (g)
4	352.1	9.67	5.16	47.38	6.101
5	359.7	9.65	5.22	51.33	%
6	356.3	9.6	5.24	49.03	0
7	364.9	9.71	5.32	54.55	
8	355.7	9.71	5.21	50.33	
9	359.4	9.61	5.26	49.42	
10	362.8	9.58	5.27	49.03	
Promedio	358.78	9.651	5.267	50.35	
DE	3.616	0.043	0.069	2.34	
CV	1.008	0.451	1.324	4.65	
CV	1.491	0.419	1.253	3.98	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-PEG 10 para la formulación 3 con CS. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación 4	Variación en peso	Diámetro	Altura	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
1	363.3	9.6	5.14	52.68	Peso inicial (g)
2	361.1	9.67	5.17	48.94	6.128
3	357.5	9.67	5.22	50.77	Peso final (g)
4	358.5	9.62	5.31	52.42	6.125
5	352.8	9.69	5.33	51.81	%
6	362.6	9.73	5.35	54.38	0.048
7	360.2	9.62	5.23	47.59	
8	360.6	9.71	5.25	51.94	
9	354.1	9.67	5.21	51.16	
10	360.5	9.72	5.2	47.72	
Promedio	359.12	9.67	5.241	51.14	
DE	3.446	0.044	0.069	2.33	
CV	0.959	0.462	1.320	4.56	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-PEG 10 para la formulación 4 con GSA. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación 1	Variación en peso	Diámetro	Altura	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
1	352.6	9.49	5.44	52.94	Peso inicial (g)
2	359.4	9.5	5.21	55.29	6.062
3	364.3	9.43	5.28	57.21	Peso final (g)
4	366	9.54	5.29	51.12	6.062
5	371.4	9.47	5.44	50.94	%
6	359.6	9.54	5.37	57.38	0
7	350.7	9.46	5.44	52.90	
8	353	9.54	5.57	55.12	
9	363.4	9.42	5.34	49.03	
10	361	9.47	5.21	56.60	
Promedio	360.14	9.486	5.359	53.85	
DE	6.562	0.044	0.115	2.90	
CV	1.822	0.466	2.155	5.39	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-PEG 20 para la formulación 1 sin superdisgregante. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación	Variación en peso	Diámetro	Altura	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
2					
1	351.7	9.48	5.21	54.16	Peso inicial (g)
2	344.3	9.52	5.16	51.25	5.989
3	351.6	9.52	5.14	51.86	Peso final (g)
4	349.2	9.49	5.16	52.51	5.989
5	346.7	9.51	5.2	51.20	%
6	349.7	9.48	5.2	50.25	0
7	344.3	9.55	5.19	50.77	
8	348.9	9.48	5.16	52.60	
9	360.6	9.48	5.17	53.12	
10	350.5	9.47	5.24	50.29	
Promedio	349.75	9.498	5.183	51.80	
DE	4.657	0.025	0.030	1.28	
CV	1.331	0.270	0.582	2.48	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-PEG 20 para la formulación 2 con CPVP. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación 3	Variación en peso	Diámetro	Altura	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
1	349	9.44	5.18	53.60	Peso inicial (g)
2	349.5	9.43	5.12	50.64	6.228
3	344.4	9.45	5.09	51.38	Peso final (g)
4	345.6	9.44	5.14	49.64	6.228
5	344.9	9.44	5.17	52.60	%
6	340.5	9.45	5.15	47.46	0
7	345	9.43	5.14	48.90	
8	347.3	9.46	5.2	47.72	
9	346.2	9.41	5.11	47.03	
10	344.8	9.46	5.19	47.38	
Promedio	345.72	9.441	5.149	49.63	
DE	2.556	0.015	0.036	2.34	
CV	0.739	0.161	0.699	4.71	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-PEG 20 para la formulación 3 con CS. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación	Variación en peso	Diámetro	Altura	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
4					
1	345.5	9.45	5.09	50.94	Peso inicial (g)
2	344.5	9.47	5.09	49.94	5.919
3	357.9	9.41	5.15	49.42	Peso final (g)
4	348.4	9.47	5.06	46.90	5.919
5	344.8	9.52	5.18	49.94	%
6	348.6	9.44	5.09	49.07	0
7	346.7	9.48	5.11	54.21	
8	347.2	9.43	5.13	51.42	
9	342.4	9.44	5.18	52.25	
10	351.8	9.43	5.09	49.12	
Promedio	347.78	9.454	5.117	50.32	
DE	4.408	0.031	0.041	2.00	
CV	1.267	0.335	0.808	3.98	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-PEG 20 para la formulación 4 con GSA. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación	Variación en peso	Diámetro	Altura	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
1					
1	353.8	9.54	5.26	44.20	Peso inicial (g)
2	357	9.53	5.19	47.38	6.060
3	354.5	9.57	5.27	44.16	Peso final (g)
4	358.4	9.56	5.31	43.63	6.060
5	351.6	9.46	5.36	45.11	%
6	358.4	9.57	5.32	40.46	0
7	349.7	9.58	5.34	39.38	
8	352.3	9.44	5.18	40.41	
9	347.5	9.48	5.47	42.07	
10	354.5	9.51	5.37	42.89	
Promedio	353.77	9.524	5.307	42.96	
DE	3.607	0.049	0.086	2.44	
CV	1.019	0.521	1.638	5.69	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-PEG 30 para la formulación 1 sin superdisgregante. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación 2	Variación en peso	Diámetro	Altura	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
1	353.4	9.56	5.22	41.11	Peso inicial (g)
2	353.2	9.61	5.22	36.63	5.989
3	352.4	9.53	5.19	39.07	Peso final (g)
4	364.6	9.55	5.38	40.41	5.989
5	346.3	9.57	5.23	41.50	%
6	348.6	9.54	5.25	40.94	0
7	350.4	9.65	5.2	40.94	
8	358.9	9.51	5.21	41.85	
9	353	9.56	5.3	38.59	
10	361.9	9.5	5.2	40.98	
Promedio	354.27	9.558	5.24	40.20	
DE	5.812	0.044	0.058	1.61	
CV	1.640	0.469	1.116	4.02	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-PEG 30 para la formulación 2 con CPVP. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación	Variación en peso	Diámetro	Altura	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
3					
1	341	9.49	5.15	36.24	Peso inicial (g)
2	345.6	9.51	5.2	36.54	6.228
3	351.1	9.4	5.18	35.67	Peso final (g)
4	340	9.48	5.25	36.46	6.228
5	343.4	9.41	5.04	36.33	%
6	347.7	9.48	5.12	36.98	0
7	342.5	9.47	5.2	35.41	
8	343.4	9.47	5.22	37.11	
9	332	9.51	5.05	36.06	
10	344.5	9.42	5.21	35.59	
Promedio	343.12	9.464	5.162	36.23	
DE	5.067	0.040	0.071	0.56	
CV	1.476	0.423	1.384	1.57	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-PEG 30 para la formulación 3 con CS. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Formulación	Variación en peso	Diámetro	Altura	Resistencia a la fractura (kg/f)	Friabilidad (%)
4					
1	338.5	9.52	5.11	38.02	Peso inicial (g)
2	334.3	9.47	4.94	37.76	5.919
3	344.6	9.43	5.13	35.15	Peso final (g)
4	339.8	9.43	5.16	35.67	5.919
5	344	9.45	5.19	36.93	%
6	341.2	9.56	5.08	37.02	0
7	348.2	9.37	5.06	35.98	
8	345.1	9.46	5.04	35.24	
9	349.9	9.51	5.07	38.80	
10	344.6	9.59	5.08	33.24	
Promedio	343.02	9.479	5.086	36.38	
DE	4.649	0.066	0.069	1.64	
CV	1.355	0.698	1.362	4.53	

Pruebas de calidad de los núcleos bicompartimentales producidos, después del proceso de recubrimiento con el producto Opadry® CA-PEG 30 para la formulación 4 con GSA. Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Material Safety Data Sheet



OPADRY CA 500F190004 CLEAR

Colorcon requests that the users of this product study this Material Safety Data Sheet (MSDS) and become aware of product hazards and safety information. To promote safe use of this product, a user should notify its employees, contractors and agents of the information in this MSDS and any product hazards and safety information.

1. Product and company identification

Identification of the substance or mixture

Product name : OPADRY CA
Product code : 500F190004
Company : Colorcon
415 Moyer Boulevard
West Point, PA 19486 USA
www.colorcon.com
E-mail: safety@colorcon.com
Phone: +001-215-699-7733
Fax: +001-215-661-2503

Emergency telephone number : US - 800-424-9300 International - +001-703-527-3887

2. Hazards identification

Physical state : Solid. (Powder.)
OSHA/HCS status : While this material is not considered hazardous by the OSHA Hazard Communication Standard (29 CFR 1910.1200), this MSDS contains valuable information critical to the safe handling and proper use of the product. This MSDS should be retained and available for employees and other users of this product.
Emergency overview : NOT EXPECTED TO PRODUCE SIGNIFICANT ADVERSE HEALTH EFFECTS WHEN THE RECOMMENDED INSTRUCTIONS FOR USE ARE FOLLOWED.
Avoid breathing dust. When adding this product to any flammable liquid, an inert gas atmosphere should be maintained within the vessel.
Routes of entry : Absorbed through skin. Eye contact. Inhalation. Ingestion.
Potential acute health effects
Eyes : This product may irritate eyes upon contact.
Skin : No known significant effects or critical hazards.
Inhalation : Exposure to airborne concentrations above statutory or recommended exposure limits may cause irritation of the nose, throat and lungs. Once the product has been reconstituted, aerosols formed may be hazardous if inhaled.
Ingestion : No known significant effects or critical hazards.

See Section 11 for more detailed information on health effects and symptoms.

3. Composition/information on ingredients

Name	CAS number	%	Exposure limits
POLYETHYLENE GLYCOL	25322-68-3	5 - 10	AJHA WEEL (United States, 5/2010). TWA: 10 mg/m ³ 8 hour(s). Form: Aerosol

There are no additional ingredients present which, within the current knowledge of the supplier and in the concentrations applicable, are classified as hazardous to health or the environment and hence require reporting in this section.

OPADRY CA 500F190004 CLEAR

Page: 1/5

Material Safety Data Sheet



OPADRY CA 500F190004 CLEAR

Colorcon requests that the users of this product study this Material Safety Data Sheet (MSDS) and become aware of product hazards and safety information. To promote safe use of this product, a user should notify his employees, contractors and agents of the information in this MSDS and any product hazards and safety information.

1. Product and company identification

Identification of the substance or mixture

Product name : OPADRY CA
Product code : 500F190004
Company : Colorcon
415 Moyer Boulevard
West Point, PA 19486 USA
www.colorcon.com
E-mail: safety@colorcon.com
Phone: +001-215-699-7733
Fax: +001-215-661-2503

Emergency telephone number : US - 800-424-9300 International - +001-703-527-3887

2. Hazards identification

Physical state : Solid. (Powder.)
OSHA/HCS status : While this material is not considered hazardous by the OSHA Hazard Communication Standard (29 CFR 1910.1200), this MSDS contains valuable information critical to the safe handling and proper use of the product. This MSDS should be retained and available for employees and other users of this product.
Emergency overview : NOT EXPECTED TO PRODUCE SIGNIFICANT ADVERSE HEALTH EFFECTS WHEN THE RECOMMENDED INSTRUCTIONS FOR USE ARE FOLLOWED.
Avoid breathing dust. When adding this product to any flammable liquid, an inert gas atmosphere should be maintained within the vessel.
Routes of entry : Absorbed through skin. Eye contact. Inhalation. Ingestion.
Potential acute health effects
Eyes : This product may irritate eyes upon contact.
Skin : No known significant effects or critical hazards.
Inhalation : Exposure to airborne concentrations above statutory or recommended exposure limits may cause irritation of the nose, throat and lungs. Once the product has been reconstituted, aerosols formed may be hazardous if inhaled.
Ingestion : No known significant effects or critical hazards.

See Section 11 for more detailed information on health effects and symptoms.

3. Composition/information on ingredients

Name	CAS number	%	Exposure limits
POLYETHYLENE GLYCOL	25322-68-3	5 - 10	AJHA WEEL (United States, 5/2010). TWA: 10 mg/m ³ 8 hour(s). Form: Aerosol

There are no additional ingredients present which, within the current knowledge of the supplier and in the concentrations applicable, are classified as hazardous to health or the environment and hence require reporting in this section.

OPADRY CA 500F190004 CLEAR

Page: 1/5

Material Safety Data Sheet



OPADRY CA 500F190005 CLEAR

Colorcon requests that the users of this product study this Material Safety Data Sheet (MSDS) and become aware of product hazards and safety information. To promote safe use of this product, a user should notify its employees, contractors and agents of the information in this MSDS and any product hazards and safety information.

1. Product and company identification

Identification of the substance or mixture

Product name : OPADRY CA
Product code : 500F190005
Company : Colorcon
415 Moyer Boulevard
West Point, PA 19486 USA
www.colorcon.com
E-mail: safety@colorcon.com
Phone: +001-215-699-7733
Fax: +001-215-661-2503

Emergency telephone number : US - 800-424-9300 International - +001-703-527-3887

2. Hazards identification

Physical state : Solid. (Powder.)
OSHA/HCS status : While this material is not considered hazardous by the OSHA Hazard Communication Standard (29 CFR 1910.1200), this MSDS contains valuable information critical to the safe handling and proper use of the product. This MSDS should be retained and available for employees and other users of this product.
Emergency overview : NOT EXPECTED TO PRODUCE SIGNIFICANT ADVERSE HEALTH EFFECTS WHEN THE RECOMMENDED INSTRUCTIONS FOR USE ARE FOLLOWED.
Avoid breathing dust. When adding this product to any flammable liquid, an inert gas atmosphere should be maintained within the vessel.
Routes of entry : Absorbed through skin. Eye contact. Inhalation. Ingestion.
Potential acute health effects
Eyes : This product may irritate eyes upon contact.
Skin : No known significant effects or critical hazards.
Inhalation : Exposure to airborne concentrations above statutory or recommended exposure limits may cause irritation of the nose, throat and lungs. Once the product has been reconstituted, aerosols formed may be hazardous if inhaled.
Ingestion : No known significant effects or critical hazards.

See Section 11 for more detailed information on health effects and symptoms.

3. Composition/information on ingredients

Name	CAS number	%	Exposure limits
POLYETHYLENE GLYCOL	25322-68-3	10 - 30	AIHA WEEL (United States, 5/2010). TWA: 10 mg/m ³ 8 hour(s). Form: Aerosol

There are no additional ingredients present which, within the current knowledge of the supplier and in the concentrations applicable, are classified as hazardous to health or the environment and hence require reporting in this section.

OPADRY CA 500F190005 CLEAR

Page: 1/5

Material Safety Data Sheet



OPADRY CA 500F190006 CLEAR

Colorcon requests that the users of this product study this Material Safety Data Sheet (MSDS) and become aware of product hazards and safety information. To promote safe use of this product, a user should notify its employees, contractors and agents of the information in this MSDS and any product hazards and safety information.

1. Product and company identification

Identification of the substance or mixture

Product name : OPADRY CA
Product code : 500F190006
Company : Colorcon
415 Moyer Boulevard
West Point, PA 19486 USA
www.colorcon.com
E-mail: safety@colorcon.com
Phone: +001-215-699-7733
Fax: +001-215-661-2503

Emergency telephone number : US - 800-424-9300 International - +001-703-527-3887

2. Hazards identification

Physical state : Solid. (Powder.)
OSHA/HCS status : While this material is not considered hazardous by the OSHA Hazard Communication Standard (29 CFR 1910.1200), this MSDS contains valuable information critical to the safe handling and proper use of the product. This MSDS should be retained and available for employees and other users of this product.
Emergency overview : NOT EXPECTED TO PRODUCE SIGNIFICANT ADVERSE HEALTH EFFECTS WHEN THE RECOMMENDED INSTRUCTIONS FOR USE ARE FOLLOWED.
Avoid breathing dust. When adding this product to any flammable liquid, an inert gas atmosphere should be maintained within the vessel.
Routes of entry : Absorbed through skin. Eye contact. Inhalation. Ingestion.
Potential acute health effects
Eyes : This product may irritate eyes upon contact.
Skin : No known significant effects or critical hazards.
Inhalation : Exposure to airborne concentrations above statutory or recommended exposure limits may cause irritation of the nose, throat and lungs. Once the product has been reconstituted, aerosols formed may be hazardous if inhaled.
Ingestion : No known significant effects or critical hazards.

See Section 11 for more detailed information on health effects and symptoms.

3. Composition/information on ingredients

Name	CAS number	%	Exposure limits
POLYETHYLENE GLYCOL	25322-68-3	10 - 30	AIHA WEEL (United States, 5/2010). TWA: 10 mg/m ³ 8 hour(s). Form: Aerosol

There are no additional ingredients present which, within the current knowledge of the supplier and in the concentrations applicable, are classified as hazardous to health or the environment and hence require reporting in this section.

OPADRY CA 500F190006 CLEAR

Page: 1/5

4. First aid measures

Company	: Affected individual should remove contact lens, if present. Immediately flush eyes with plenty of water for at least 15 minutes, occasionally lifting the upper and lower eyelids. Get medical attention if irritation occurs.
Skin contact	: Wash contaminated skin with soap and water. Get medical attention if irritation develops.
Inhalation	: Move exposed person to fresh air. If not breathing, if breathing is irregular or if respiratory arrest occurs, provide artificial respiration or oxygen by trained personnel. Get medical attention if symptoms occur.
Ingestion	: Wash out mouth with water. Do not induce vomiting unless directed to do so by medical personnel. Never give anything by mouth to an unconscious person. Get medical attention if symptoms occur.

5. Fire-fighting measures

Products of combustion	: During combustion, product may emit but not limited to carbon dioxide, carbon monoxide.
Explosion hazard	: May be explosive or flammable if dispersed in air and in the presence of ignition sources. When adding this product to any flammable liquid, an inert gas atmosphere should be maintained within the vessel.
Fire-fighting media and instructions	: Use water to extinguish a dust fire but do not generate a dust cloud when applying water.
Special protective equipment for fire-fighters	: Fire-fighters should wear positive pressure self-contained breathing apparatus (SCBA) and full turnout gear.

6. Accidental release measures

Personal precautions	: Keep unnecessary personnel away. Provide adequate ventilation. Use suitable protective equipment (section 8).
Environmental precautions	: Avoid dispersal of spilled material and runoff and contact with soil, waterways, drains and sewers. Inform the relevant authorities if the product has caused environmental pollution (sewers, waterways, soil or air).
Methods for cleaning up	: If emergency personnel are unavailable, carefully scoop up spilled materials and use a non-sparking or explosion-proof means to transfer material to an appropriate container for disposal by incineration. Avoid creating dusty conditions and prevent wind dispersal.

7. Handling and storage

Handling	: Avoid breathing dust. When adding this product to any flammable liquid, an inert gas atmosphere should be maintained within the vessel. Avoid breathing dust. Good housekeeping is essential for prevention of explosion hazards. Prevent dust accumulation. Control ignition sources. Dust accumulations or layers may ignite if exposed to elevated temperatures. If ignition sources are present, use methods that do not generate dust clouds. Dust can be ignited by electrostatic discharge. Additional precautions are required if a flammable vapor is present. For general guidance and system design considerations, refer to the following National Fire Protection Association (NFPA) standards or their country-specific equivalents for information on prevention of fire and dust explosions: NFPA 77 (Recommended Practice on Static Electricity) and NFPA 654 (Standard for the Prevention of Fire and Dust Explosions from the Manufacturing, Processing, and Handling of Combustible Particulate Solids) as well as standards referenced therein. (In Europe this is the EU Directive 99/92/EC, also known as 'ATEX 137' Directive). Empty containers or liners may retain some product residues. Residual dust in container may ignite if exposed to an ignition source of sufficient energy. Contact Colorcon if more specific dust safety data is needed.
Storage	: Keep container tightly closed. Store in a dry, cool and well-ventilated area. Store in accordance with local regulations.

8 . Exposure controls/personal protection

- Engineering measures** : Adequate ventilation should be provided if there is risk of aerosol formation. If this product contains ingredients with exposure limits, use process enclosures, local exhaust ventilation or other engineering controls to keep worker exposure below any recommended or statutory limits.
- Environmental exposure controls** : Emissions from ventilation or work process equipment should be checked to ensure they comply with the requirements of environmental protection legislation. In some cases, fume scrubbers, filters or engineering modifications to the process equipment will be necessary to reduce emissions to acceptable levels.

Personal protection

- Eyes** : Safety eyewear complying with an approved standard should be used when a risk assessment indicates this is necessary to avoid exposure to liquid splashes, mists or dusts.
- Skin** : Additional body garments should be used (e.g. sleevelets, apron, disposable suit etc.), based on the task being performed.
- Respiratory** : Once the product has been reconstituted, aerosols formed may be hazardous if inhaled. Use a properly fitted, particulate filter respirator complying with an approved standard if a risk assessment indicates this is necessary. Respirator selection must be based on known or anticipated exposure levels, the hazards of the product and the safe working limits of the selected respirator.
- Hands** : Chemical-resistant, impervious gloves complying with an approved standard should be worn at all times when handling chemical products if a risk assessment indicates this is necessary.

* Occupational Exposure Limit(s), if available, are listed in section 3

9 . Physical and chemical properties

Physical state : Solid. (Powder.)

Values provided should not be construed as specifications. See product specification for additional information.

10 . Stability and reactivity

- Stability** : The product is stable.
- Hazardous polymerization** : Under normal conditions of storage and use, hazardous polymerization will not occur.
- Hazardous decomposition products** : Under normal conditions of storage and use, hazardous decomposition products should not be produced.
- Conditions of reactivity** : May be explosive or flammable if dispersed in air and in the presence of ignition sources. When adding this product to any flammable liquid, an inert gas atmosphere should be maintained within the vessel.

11 . Toxicological information

Chronic effects

No known significant effects or critical hazards.

Other toxic effects on humans

Avoid breathing dust. When adding this product to any flammable liquid, an inert gas atmosphere should be maintained within the vessel.

Specific effects on humans

Mutagenicity / Teratogenicity / Reproductive toxicity : No known significant effects or critical hazards.

12 . Ecological information

Environmental effects : No known significant effects or critical hazards.

Aquatic ecotoxicity

Product/ingredient name	Test	Result	Species	Exposure
POLYETHYLENE GLYCOL / MACROGOL	-	Acute LC50 >20000000 ug/L Fresh water	Fish - Rainbow trout, doreidson trout - Oncorhynchus mykiss - 25 to 50 g	96 hours
	-	Acute LC50 >1000000 ug/L Fresh water	Fish - Atlantic salmon - Salmo salar - Parr - 8.2 to 11.7 cm - 5.1 to 14.1 g	96 hours

13 . Disposal considerations

Waste disposal : The generation of waste should be avoided or minimized wherever possible. Empty containers or liners may retain some product residues. This material and its container must be disposed of in a safe way. Dispose of surplus and non-recyclable products via a licensed waste disposal contractor. Disposal of this product, solutions and any by-products should at all times comply with the requirements of environmental protection and waste disposal legislation and any regional local authority requirements. Avoid dispersal of spilled material and runoff and contact with soil, waterways, drains and sewers.

14 . Transport information

DOT Classification : Refer to the bill of lading for proper shipping information.

15 . Regulatory information

United States

OSHA/HCS status : While this material is not considered hazardous by the OSHA Hazard Communication Standard (29 CFR 1910.1200), this MSDS contains valuable information critical to the safe handling and proper use of the product. This MSDS should be retained and available for employees and other users of this product.

U.S. Federal regulations : TSCA 8(a) IUR Exempt/Partial exemption: All components are listed or exempted.
United States Inventory (TSCA 8b): All components are listed or exempted.
SARA 302/304/311/312 hazardous chemicals: Not applicable.

Clean Air Act (CAA) 112 accidental release prevention: No products were found.

State regulations

Connecticut Carcinogen Reporting: None of the components are listed.
Connecticut Hazardous Material Survey: None of the components are listed.
Florida substances: None of the components are listed.
Illinois Chemical Safety Act: None of the components are listed.
Illinois Toxic Substances Disclosure to Employee Act: None of the components are listed.
Louisiana Reporting: None of the components are listed.
Louisiana Spill: None of the components are listed.
Massachusetts Spill: None of the components are listed.
Massachusetts Substances: None of the components are listed.
Michigan Critical Material: None of the components are listed.
Minnesota Hazardous Substances: None of the components are listed.
New Jersey Hazardous Substances: None of the components are listed.
New Jersey Spill: None of the components are listed.
New Jersey Toxic Catastrophe Prevention Act: None of the components are listed.
New York Acutely Hazardous Substances: None of the components are listed.
New York Toxic Chemical Release Reporting: None of the components are listed.
Pennsylvania RTK Hazardous Substances: None of the components are listed.
Rhode Island Hazardous Substances: None of the components are listed.

OPADRY CA 500F190004 CLEAR Page: 4/5

15. Regulatory information

Canada

WHMIS (Canada) : Not controlled under WHMIS (Canada).
Canadian lists : CEPA Toxic substances: None of the components are listed.
Canadian ARET: None of the components are listed.
Canadian NPRI: None of the components are listed.
Alberta Designated Substances: None of the components are listed.
Ontario Designated Substances: None of the components are listed.
Quebec Designated Substances: None of the components are listed.

This product has been classified in accordance with the hazard criteria of the Controlled Products Regulations and the MSDS contains all the information required by the Controlled Products Regulations. See Section 11 for more detailed information on health effects and controls.

Europe

Risk phrases : This product is not classified according to EU legislation.

16. Other information

Label requirements : NOT EXPECTED TO PRODUCE SIGNIFICANT ADVERSE HEALTH EFFECTS WHEN THE RECOMMENDED INSTRUCTIONS FOR USE ARE FOLLOWED.

National Fire Protection Association (U.S.A.) :



History

Date of issue : 21 March 2011
Date of previous issue : No previous validation

✔ Indicates information that has changed from previously issued version.

Notice to reader

To the best of our knowledge, the information contained herein is accurate. However, neither the above-named supplier, nor any of its subsidiaries, assumes any liability whatsoever for the accuracy or completeness of the information contained herein.

Final determination of suitability of any material is the sole responsibility of the user. All materials may present unknown hazards and should be used with caution. Although certain hazards are described herein, we cannot guarantee that these are the only hazards that exist.

The information contained in this document is proprietary to Colorcon and may not be used or disseminated inappropriately.



Certificate of Analysis

Product Name: OPADRY CA CLEAR
 Product Number: 500F190004
 Material Description: Off White Powder
 Lot No: T8070850
 Quantity Supplied: 1 KG
 Ship To: Colorcon de Mexico S. de R.L. de C.V. MX
 Bill To: Universidad Autonoma Metropolitana MX

Compliance Statement: This Product meets all agreed upon specifications

Test	Method	Specifications		Result	Analyst
		Minimum	Maximum		
APPEARANCE	GLO-QC-TM-0733	0	0	0 WHITE POWDER	MP
ASSAY, %	QC-TM-2244	88.00	92.00	91.01	MP
DISPERSTION	GLO-QC-TM-0729	PASS		PASS	MP
IR SCAN	GLO-QC-TM-0744	COMPARES		COMPARES	MP
SPECK CHECK	GLO-QC-TM-0730	PASS		PASS	MP

Ingredients

CELLULOSE ACETATE
 POLYETHYLENE GLYCOL / MACRODOL

USFDA Pigment Certification

N/A
 N/A

Regarding the solvents identified in the ICH Guidelines on Residual Solvents Q3C and in the USP/Pharmacopoeia Chapter <467> Residual Solvents, only Class 2 and Class 3 solvents are likely to be present depending on the composition of the specific product formulation. If present, residual Class 2 solvents are below the Option 1 limit and residual Class 3 solvents are below 0.5%. See the Colorcon Product Regulatory Database for this product for detailed information on the solvents and levels that may be present in this particular product.

This Product was manufactured in a facility that is registered with the United States FDA under the provisions of the Bioterrorism Preparedness and Response Act.

The information contained in this document is proprietary to Colorcon, Inc. and may not be used or disseminated inappropriately.

Manufactured By: COLORCON Date Of Manufacture: 09-JAN-2012
 Manufacturing Site: West Point, PA, USA Re-evaluation Date: 07-JUL-2012

The above analytical data has been reviewed and authenticated electronically as evidenced by the application of an electronic signature.

Approved By: Derrick Norris Date: 10-JAN-2012
 Title: QC Analyst Electronic Signature ID: 725089-766414



Certificate of Analysis

Product Name: OPADRY CA CLEAR
 Product Number: 500F190005
 Material Description: Off White Powder
 Lot No: T807055L
 Quantity Supplied: 1 KG
 Ship To: Colorcon de Mexico S. de R.L. de C.V. MX
 Bill To: Universidad Autonoma Metropolitana MX

Compliance Statement: This Product meets all agreed upon specifications

Specifications					
Test	Method	Minimum	Maximum	Result	Analyst
APPEARANCE	GLO-QC-TM-0733	0 WHITE POWDER		0 WHITE POWDER	MP
ASSAY, %	QC-TM-2244	78.00	82.00	78.89 %	MP
DISPERSION	GLO-QC-TM-0729	PASS		PASS	MP
IR SCAN	GLO-QC-TM-0744	COMPARES		COMPARES	MP
SPECK CHECK	GLO-QC-TM-0730	PASS		PASS	MP

Ingredients

CELLULOSE ACETATE
 POLYETHYLENE GLYCOL / MACROGOL

USFDA Pigment Certification

N/A
 N/A

Regarding the solvents identified in the ICH Guideline on Residual Solvents Q3C and in the USP&NF General Chapter <662>-Residual Solvents, only Class 2 and Class 3 solvents are likely to be present depending on the components of the specific product formulation. If present, residual Class 1 solvents are below the Option 1 limit and residual Class 3 solvents are below 0.5%. See the Colorcon Product Regulatory Database for this product for detailed information on the solvents and levels that may be present in this particular product.

This Product was manufactured in a facility that is registered with the United States FDA under the provisions of the Bioterrorism Preparedness and Response Act.

The information contained in this document is proprietary to Colorcon, Inc. and may not be used or disseminated inappropriately.

Manufactured By: COLORCON Date Of Manufacture: 09-JAN-2012
 Manufacturing Site: West Point, PA, USA Re-evaluation Date: 07-JUL-2012

The above analytical data has been reviewed and authenticated electronically as evidenced by the application of an electronic signature.

Approved By: Derrick Norris Date: 10-JAN-2012
 Title: QC Analyst Electronic Signature ID: 725090-766415



Certificate of Analysis

Product Name: OPADRY CA CLEAR
 Product Number: 500F190006
 Material Description: Off White Powder
 Lot No: T8070852
 Quantity Supplied: 1 KG
 Ship To: Colorcon de Mexico S. de R.L. de C.V. MX
 Bill To: Universidad Autonoma Metropolitana MX

Compliance Statement: This Product meets all agreed upon specifications

Test	Method	Specifications		Result	Analyst
		Minimum	Maximum		
APPEARANCE	GLO-QC-TM-0733	O WHITE POWDER		O WHITE POWDER	SP
ASSAY, %	QC-TM-2244	68.00	72.00	68.36 %	MP
DISPERSION	GLO-QC-TM-0729	PASS		PASS	MP
IR SCAN	GLO-QC-TM-0744	COMPARES		COMPARES	MP
SPECK CHECK	GLO-QC-TM-0730	PASS		PASS	MP

Ingredients
 CELLULOSE ACETATE
 POLYETHYLENE GLYCOL / MACROGOL

USFDA Pigment Certification
 N/A
 N/A

Regarding the solvents identified in the ICH Guidelines on Residual Solvents Q3C and in the USP/NF General Chapter <467> Residual Solvents, only Class 2 and Class 3 solvents are likely to be present depending on the composition of the specific product formulation. If present, residual Class 2 solvents are below the Option 1 limit and residual Class 3 solvents are below 0.5%. See the Consumer Product Regulatory Database for this product for detailed information on the solvents and levels that may be present in this particular product.

This Product was manufactured in a facility that is registered with the United States FDA under the provisions of the Bioterrorism Preparedness and Response Act.

This information contained in this document is proprietary to Colorcon, Inc. and may not be used or disseminated inappropriately.

Manufactured By: COLORCON Date Of Manufacture: 09-JAN-2012
 Manufacturing Site: West Point, PA, USA Re-evaluation Date: 07-JUL-2012

The above analytical data has been reviewed and authenticated electronically as evidenced by the application of an electronic signature.

Approved By: Derrick Norris Date: 10-JAN-2012
 Title: QC Analyst Electronic Signature ID: 725092-766417