Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

MAESTRIA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

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

PRESENTA

LUIS ALBERTO PERALTA BÁRCENAS

"ELABORACIÓN DE UN SISTEMA OSMÓTICO MULTICAPA PARA LA LIBERACIÓN SIMULTÁNEA DE CLORHIDRATO DE TIZANIDINA Y DICLOFENACO SÓDICO"

COMITÉ TUTORIAL:

DRA. LUZ MARÍA MELGOZA CONTRERAS
DR. EFRÉN HERNANDEZ BALTAZAR
M. EN C. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ

JULIO, 2015

Elaboración de un sistema osmótico multicapa para la liberación simultánea de Clorhidrato de Tizanidina y Diclofenaco Sódico

COMITÉ TUTORIAL

Tutor

Dra. Luz María Melgoza Contreras

Asesor

Dr. Efrén Hernández Baltazar

Asesor

M. en C. Enrique Amador González

Alumno

Luis Alberto Peralta Bárcenas
Matricula: 2131801639

Elaboración de un sistema osmótico multicapa para la liberación simultánea de Clorhidrato de Tizanidina y Diclofenaco Sódico

JURADO

Presidente

Dra. Flora Adriana Ganem Rondero

Vocal

M. en C. Juan Manuel Rodríguez

Secretario

Dra. Luz María Melgoza Contreras

RESUMEN

La tableta osmótica tipo sándwich es un sistema multicapa que pertenece al grupo de las bombas osmóticas modificadas, compuesta por un núcleo intercalado de tres capas que está recubierto por una membrana semipermeable de acetato de celulosa con dos orificios en las caras del comprimido, el sistema permite la liberación simultánea y prolongada de clorhidrato de tizanidina (TZ) y diclofenaco sódico (DF), integrados de manera separada en una de las capas periféricas del núcleo de la tableta tricapa.

Para este trabajo de investigación se evaluaron polímeros de óxido de polietileno de la marca Polyox® e hidroxipropilmetilcelulosa de la marca METHOCEL™ como agentes espesantes y como hidrogel expandible, la función depende del grado de viscosidad o peso molecular que se utilice, en el primer caso la sustancia se agrega para proveer cuerpo, estabilidad y formación de una suspensión en la capa de fármaco (polímero de sostén) mientras que como hidrogel expandible para empujar la salida de los fármacos por los orificios de liberación. Los óxido de polietileno 200,000 y 8,000,000 g/mol se utilizaron como agente de sostén en la capa de fármaco y como hidrogel expandible en la capa de empuje, respectivamente. En el caso de la hidroxipropilmetilcelulosa se utilizaron los grados K100LV y K4M para capa de fármaco y empuje, respectivamente.

La formulación óptima se logró utilizando polímeros de óxido de polietileno permitiendo una liberación para ambos fármacos con una cinética de orden 0 hasta las 12 horas para TZ y 24 horas para DF, además se encontró que el espesor del recubrimiento influye directamente en la velocidad de liberación de los fármacos. El uso de los grados de hidroxipropilmetilcelulosa utilizados no fueron adecuados para nuestros fines y no se logra la liberación deseada de los fármacos. Con base en los resultados obtenidos, el diseño de prototipo del sistema puede ser utilizado para aplicarse en otras combinaciones de fármacos utilizados para enfermedades crónicas.

Agradecimientos institucionales:

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y a la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco por el apoyo económico, científico y tecnológico para el desarrollo y realización de este proyecto de investigación: “Elaboración de un sistema osmótico multicapa para la liberación simultánea de Clorhidrato de Tizanidina y Diclofenaco Sódico”, desarrollado en el laboratorio de farmacotecnia de la universidad.

Igualmente agradezco a las instituciones que apoyaron el proyecto de investigación:

- Colorcon de México por la donación de los polímeros utilizados en esta investigación,

- Laboratorio de tecnología farmacéutica de la Facultad de Química por el préstamos de equipos, instalaciones y donación de reactivos,

- Laboratorio de desarrollo farmacéutico de Merck Sharp & Dohme sitio Xochimilco por donación de reactivos y el préstamo de equipos para la primera parte de esta investigación,

- Laboratorios Best, por el préstamo de equipos para la caracterización de fármacos.

Agradecimiento personales:

En primer lugar quiero agradecerte a ti Dios por bendecirme con este logro que hace unos años era solo un sueño anhelado, que hoy gracias a tu gracia y favor es realidad.

Agradezco infinitamente a la Dra. Luz María Melgoza Contreras por ser una excelente tutora y guía de este proyecto de investigación, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa del mismo, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo del proyecto; al Dr. Efrén Hernández Baltazar y al M. en C. Enrique Amador González por sus valiosas aportaciones y observaciones que hicieron posible un análisis más detallado del trabajo.

De igual forma extiendo sinceros agradecimientos a los profesores que forjaron mi formación en el posgrado: Dra. María Concepción Lozada García (q.e.p.d), M. en C. Marcela Hurtado Y De La Peña, Dr. Jaime Kravzov Jinich, Dr. Luis Camilo Rios Castañeda, Dr. Francisco Palacios, M. en C. Norma Angélica Noguez, M. en C. Alma Ibarra Cázares, Dra. Liliana Schifter Aceves y Dra. Fela Viso Gurovich.

Quiero hacer especialmente mención a Cindy Guadalupe Pérez Sotelo quien han formado parte de mi vida personal y profesional y quiero agradecer por su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en cada momento de este y cada uno de mis trayectos.

También deseo agradecer a mis padres Rutilo Peralta y Nora Bárcenas por su incondicional y constante apoyo, motivación y comprensión en este y cada uno de los proyectos que emprendo y que hoy gracias a sus enseñanzas y consejos he alcanzado una meta más en la vida. Agradezco también a mis hermanos por su constante motivación, inteligencia, apoyo, generosidad y representar la unidad familiar.

Finalmente quiero extender mis más sinceros agradecimientos a mis amigos del posgrado, con quienes conviví, estudié, me retroalimentaron y siempre tuve su apoyo y compañía incondicional.

ÍNDICE GENERAL

I. Parte Teórica

1. Introducción 12

2. Antecedentes 14

3. Marco teórico 18

3.1. Formas farmacéuticas de liberación controlada 18

3.2. Polímeros empleados para la liberación prolongada de un fármaco 21

3.3. Sistemas osmóticos 22

3.4. Aspectos teóricos de los sistemas osmóticos 27

3.5. Factores que afectan la velocidad de liberación 28

3.5.1. Solubilidad 29

3.5.2. Presión osmótica 29

3.5.3. Tamaño de orificio 29

3.5.4. Membrana semipermeable 30

3.6. Componentes básicos de los sistemas osmóticos 30

3.6.1. Fármaco 30

3.6.2. Membrana semipermeable 30

3.6.3. Polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos 32

3.6.4. Agentes de capilaridad 32

3.6.5. Agentes solubilizantes 33

3.6.6. Osmoagentes 34

3.6.7. Disolventes de recubrimiento 35

3.6.8. Plastificantes 35

3.6.9. Agente formador de poros 36

4. Datos fisicoquímicos y biofarmacéuticos de clorhidrato de tizanidina y diclofenaco sódico 36

5. Estudios de preformulación 38

5.1. Determinación del tamaño de partícula 39

5.2. Densidad aparente y compactada 41

5.3. Fluidez 42

5.4. Calorimetría Diferencial de Barrido 42
6. Operaciones unitarias 43
6.1. Mezclado 43
6.2. Compresión 46
6.3. Recubrimiento pelicular 46
7. Control de calidad de los comprimidos 48
7.1. Método analítico 48
7.2. Derivadas espectrofotométricas 50
7.3. Espesor 52
7.4. Variación de peso 53
7.5. Resistencia a la fractura 53
7.6. Friabilidad 54
7.7. Disolución 54
7.7.1. Cinética de disolución 54
7.7.1.1. Modelos de ajuste para cinéticas de liberación 55
7.7.1.2. Modelo de cinética de orden cero 55
7.7.1.3. Modelo de cinética de primer orden 55
7.7.1.4. Modelo de Higuchi o de la raíz cuadrada 55
8. Planteamiento del problema 56
9. Hipótesis 56
10. Objetivos 57
10.1. Objetivos generales 57
10.2. Objetivos específicos 57

II. Materiales y métodos

11. Materiales 57
12. Equipos 58
13. Metodología 59
13.1. Estudios de preformulación 59
13.1.1. Caracterización y determinación de los principios activos 59

13.1.2. Caracterización de los polímeros 60
13.1.2.1. Propiedades de hinchamiento 60
13.1.2.2. Viscosidad de los polímeros 61
13.1.3. Determinación del tamaño de partícula 61
13.1.4. Estudios de compatibilidad fármaco - excipiente 61
13.2. Formulación 61
13.3. Desarrollo y validación del método analítico 63
13.4. Reología de la mezcla 67
13.4.1. Tiempo óptimo de mezclado 67
13.4.2. Flujo 67
13.5. Elaboración de la tableta osmótica 68
13.5.1. Compresión 68
13.5.2. Control de calidad de los comprimidos 68
13.5.3. Recubrimiento 68
13.5.4. Perforación de los orificios 69
13.6 Perfiles de disolución 69

III. Resultados y discusión

14. Estudios de preformulación 69
14.1. Caracterización y determinación del clorhidrato de tizanidina 70
14.1.1. Análisis de la materia prima 70
14.1.2. Tamaño y morfología de las partículas 72
14.1.3. Higroscopicidad 74
14.1.4. Densidad aparente y compactada 74
14.1.5. Estudio de solubilidad 74
14.2. Caracterización y determinación del diclofenaco sódico 74
14.2.1. Análisis de la materia prima 74
14.2.2. Tamaño y morfología de las partículas 77
14.2.3. Higroscopicidad 79
14.2.4. Densidad aparente y compactada 79

14.2.5. Estudio de solubilidad 79
14.3. Caracterización de los polímeros utilizados 79
14.3.1. Propiedades de hinchamiento 79
14.3.2. Viscosidad de los polímeros 84
14.4. Tamaño de partícula de los componentes de la formulación 85
14.5. Estudio de compatibilidad fármaco - excipiente 86
15. Desarrollo y validación del método analítico 92
15.1. Desarrollo del método analítico para valoración 92
15.2. Validación del método analítico para valoración 98
15.3. Validación de la disolución 105
16. Reología de la mezcla 108
16.1. Tiempo óptimo de mezclado 108
16.2. Fluidez 111
17. Elaboración de la tableta osmótica tipo sándwich 112
17.1. Compresión 112
17.2. Recubrimiento pelicular 113
17.3. Perforación de los orificios de liberación 113
18. Control de calidad de los núcleos 114
18.1. Medición de la altura y diámetro 114
18.2. Variación de peso 115
18.3. Resistencia a la fractura 116
18.4. Friabilidad 117
18.5. Valoración 117
19. Perfil de disolución 118
20. Conclusiones 124
21. Referencias 125

1. INTRODUCCIÓN

La vía oral es una de las rutas más antiguas y más extensamente utilizada en la administración de fármacos, siendo un método conveniente de lograr con eficacia efectos locales y sistémicos (Verma y cols., 2000), además, de sus ventajas evidentes de fácil administración, conformidad y la comodidad del paciente. Sin embargo, en formas de dosificación de liberación inmediata, hay poco o ningún control sobre la liberación del fármaco desde la forma de dosificación, y a menudo resulta en niveles plasmáticos sub-terapéuticos y supra-terapéuticos (Kumaravelrajan y cols., 2010 y Ghosh y Ghosh, 2011), pudiendo ser tóxicos o no producir ningún beneficio terapéutico (Reddy y Swarnalatha, 2010). Por otra parte, factores tales como las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la presencia de excipientes, diversos factores fisiológicos tales como la presencia o ausencia de alimento, pH de tracto gastrointestinal y motilidad gastrointestinal pueden afectar la tasa y el grado de absorción del fármaco de las formulaciones convencionales. La liberación no controlada del fármaco puede causar toxicidad local o sistémica (Verma y cols., 2000). Ante esta problemática es cada vez más frecuente recurrir al desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas con la finalidad de optimizar las características farmacocinéticas y la biodisponibilidad de los principios activos (Navarro, 2002).

Recientemente, ha habido un interés considerable en el desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos (NSLF) y el número de productos basados en tecnologías de liberación de fármacos ha incrementado significativamente (Kumaravelrajan y cols., 2010). La razón de este cambio de paradigma es el costo y el tiempo de desarrollo relativamente bajo requerido para introducir un NSLF ($20-50 millones y un tiempo estimado de 3-4 años) en comparación con una nueva entidad química (aproximadamente $500 millones y entre 10-12 años). De esta manera, una molécula de medicamento existente puede obtener una "nueva vida", y por lo tanto, aumentar su valor en el mercado, competitividad del producto y extender la vida de patente (Verma y cols., 2002 & Verma y Garg, 2001).

Los sistemas de liberación controlada proporcionan la entrega de la concentración del fármaco deseada en el sitio de absorción planeado, manteniendo la concentración plasmática dentro del rango terapéutico indicado y reduciendo la frecuencia de la dosis y beneficios en comparación con las formulaciones de liberación inmediata, incluyendo gran efectividad en el tratamiento en condiciones crónicas, reducción de reacciones adversas, y el mejor cumplimiento del paciente al tratamiento debido a los simples horarios de dosificación (Verma y cols., 2002).
En los últimos años se ha producido un aumento significativo en las aprobaciones de NSLF's y se espera que continúe a un ritmo impresionante en un futuro próximo (Verma *y* Garg, 2001).

Entre los factores que han contribuido a la aparición de estas nuevas formas de dosificación, están el desarrollo de nuevos excipientes, particularmente de tipo polimérico, la utilización de nuevas tecnologías y en algunos casos el perfeccionamiento de procesos tecnológicos ya existentes (Navarro, 2002).

Un número considerable de opciones de diseño están disponibles para controlar o modular la liberación del fármaco de una forma de dosificación. La mayoría de las formas farmacéuticas de dosificación oral y liberación controlada modulan la liberación del fármaco mediante el empleo de diseños del tipo matriz, de reservorio o de presión osmótica.

Así, el objetivo del presente trabajo consistió en desarrollar un sistema osmótico que permita la liberación controlada de clorhidrato de tizanidina y diclofenaco sódico, dos fármacos pobremente solubles y altamente permeables, mediante el diseño de un comprimido tricapa denominado tableta osmótica tipo sándwich.

2. ANTECEDENTES

La *Ósmosis* se puede definir como el movimiento espontáneo de un disolvente de una solución de menor concentración a una solución de mayor concentración a través de una membrana semipermeable, la cual es permeable sólo para el disolvente e impermeable para el soluto. El fenómeno que surge de la presión osmótica aplicada en la parte de mayor concentración para inhibir el flujo del disolvente se denomina *presión osmótica*, ésta, es una propiedad que depende de la concentración del soluto (molécula neutra o especie iónica), el cual contribuye a generar la presión osmótica, y de esta manera, las soluciones con diferentes concentraciones que tienen el mismo soluto y disolvente, exhiben una presión osmótica proporcional a su concentración. Así, podemos lograr una velocidad constante de liberación de uno o varios fármacos bajo una presión osmótica también constante, logrando así una cinética de liberación de orden cero (Srinkonda y cols., 2006). La velocidad de liberación del fármaco desde la bomba osmótica es directamente proporcional a la presión osmótica que se desarrolla debido a la presencia de agentes osmóticos (osmoagente). Siendo la presión osmótica una propiedad coligativa, no dependiente de la naturaleza del soluto presente, sino del número de partículas, átomos, moléculas o iones disueltos en una cantidad fija de disolvente (Navarrete, 1998), la velocidad de liberación del fármaco de los dispositivos dispensadores osmóticos depende de la solubilidad y el peso molecular y la presión osmótica que generen los solutos (Nikam y cols., 2012).

A finales de la década de 1930 se comenzó a trabajar en el diseño de formas farmacéuticas que permitiera la liberación modificada de fármacos (Baena y cols., 2006). El primer trabajo patentando de este tipo lo obtuvo Israel Lipowski en 1938, en donde se publicó el recubrimiento de ésteres de celulosa y ésteres de ácidos grasos; una mezcla de queratina, gluten, grafito y carbón animal; una mezcla de manteca de cacao, ácido esteárico y parafina; mezcla de bálsamo de Tolú y colodión; y una mezcla de damar, arar y resina del lentisco en pellets para la liberación prolongada de las sustancias (Lipowski, 1940), convirtiéndose así en

precursor del desarrollo tecnológico de partículas recubiertas para la entrega sostenida de fármacos a principios de 1950 (Bose y cols., 2013 & Dixit y cols., 2013).

Pero fue en 1955 cuando Rose y Nelson mediante un sistema de inyección utilizaron los principios de presión osmótica en la liberación de un fluido a velocidad constante y sin disturbios por un periodo de 100 días a 0.02 mL por día y otra variante para una liberación relativamente rápida de 4 días bajo una dosis de 0.5 mL por día (Verma y cols., 2000); implantando el aparato subcutáneamente en conejos, perros y ratas de laboratorio, así en relación con las agujas y la conexión de tubos adecuados, fármacos, hormona y otras sustancias pueden ser entregadas directa y constantemente a diversos órganos durante varias semanas, pudiendo el animal llevar una vida razonablemente normal, mientras la inyección transcurre.

El inyector utiliza como fuerza impulsora solución saturada de Rojo Congo en agua; esta solución está contenida en un compartimiento de caucho parcialmente colapsado y se separa a partir de un segundo compartimento de agua por una membrana semipermeable de celofán. Por osmosis el agua se mueve dentro de la solución de Rojo Congo y expande la parte elástica (diafragma) del compartimento; es esta expansión la que proporciona la fuerza mecánica para impulsar un tercer compartimento donde se encuentra el fármaco, como se muestra en la Figura 2.1 (Rose & Nelson, 1955).

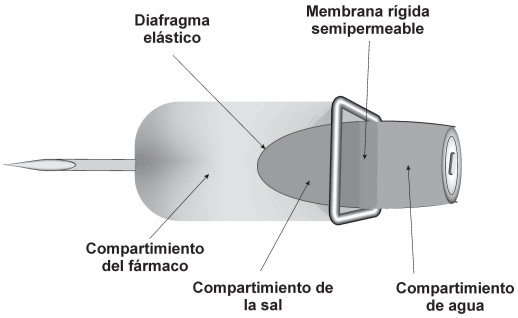


Figura 2.1. Sección transversal del diseño de la bomba osmótica de Rose y Nelson.

En 1971, Stolzenberg diseñó otro sistema osmótico que operaba de forma semejante al sistema diseñado por Rose y Nelson, en el trabajo se describe un inyector de pistón accionado por la presión osmótica, sin embargo, aunque ambos instrumentos son útiles para fines de investigación en laboratorio, tienen limitaciones en la producción a gran escala debida a su complejo diseño (Verma y cols., 2000 & Baena y cols., 2006).

En la década de 1970, Higuchi y Leeper propusieron una serie de variaciones de la bomba de Rose y Nelson, publicada en 3 patentes con el objetivo de proporcionar un dispensador osmótico que exhibiera los beneficios prácticos de una administración continua y controlada de fármacos en solución, en forma de gel o en una formulación semisólida a animales y seres humanos durante un periodo deseado. Uno de sus diseños se muestra en la Figura 2.2 (Higuchi y H. M. Leeper, 1976). Este dispositivo no tiene ninguna cámara de agua y se activa por el agua embebida del medio ambiente circundante (Verma y cols., 2000).

Higuchi y Theeuwes desarrollaron otra variante aún más simple de la bomba de Rose-Nelson. Al igual que con la bomba Higuchi y Leeper, el agua para activar la acción osmótica de la bomba se obtiene del medio ambiente circundante, el sistema está rodeado por una membrana rígida que es bastante resistente y es lo suficientemente fuerte para soportar la presión osmótica desarrollada en el interior del dispositivo. El dispositivo se carga con el fármaco deseado antes de su uso (Figura 2.3). Cuando el dispositivo se coloca en el medio acuoso, la velocidad de liberación del fármaco es regida por la cantidad y tipo de sal utilizada y la permeabilidad de la membrana rígida externa (Nikam y cols., 2012).

En 1975, Felix Theeuwes de Alza Corporation (Verma y Garg, 2001), simplifica aún más la bomba de Rose-Nelson y desarrolla un sistema conocido como la bomba osmótica elemental (EOP, por sus siglas en inglés). En este dispositivo, un agente activo, que tiene una presión osmótica adecuada, se comprime en forma de una tableta con el fármaco y se recubre con un polímero que forma una membrana semipermeable y se perfora en la membrana un pequeño orificio en el centro de una de las caras del comprimido (Figura 2.4). Cuando la tableta entra en contacto con el ambiente acuoso del tracto gastrointestinal, el agente osmótico de la tableta extrae agua a través de la membrana debido al gradiente de presión osmótica y forma una solución saturada en el interior del dispositivo. Como la membrana es no extensible, el aumento de volumen provocado por la imbibición de agua conduce al desarrollo de la presión hidrostática dentro de la tableta, la cual es liberada por el flujo de solución saturada fuera del dispositivo a través del orificio de entrega. Este proceso continúa a una velocidad constante hasta que la presión osmótica dentro y fuera de la tableta es igual (Verma y cols., 2000).

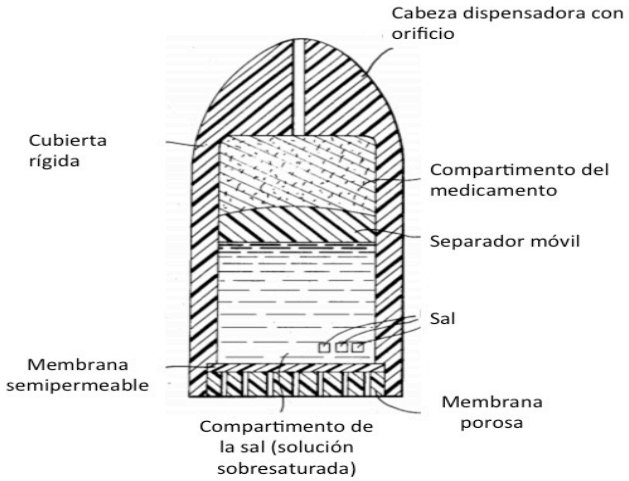


Figura 2.2. Sección transversal del diseño de la bomba osmótica de Higuchi y Leeper. Imagen tomada de la publicación de la patente 3,995,631; 1976.

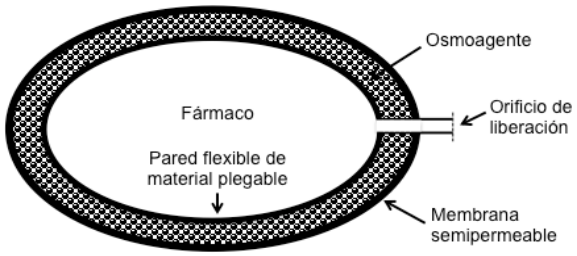


Figura 2.3. Bomba de Higuchi y Theeuwes.

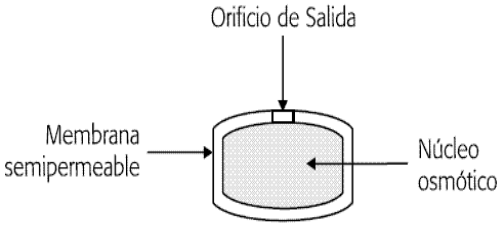


Figura 2.4. Bomba osmótica elemental.

A partir de esa época, la investigación y desarrollo de nuevos diseños para modificar la liberación de fármacos ha dado un número grande de sistemas osmóticos y a una serie de otras patentes, provenientes la mayor parte de la firma Alza Corporation (Santus y Baker, 1995). En la última década y en parte debido a las nuevas políticas respecto a patentes, la atención se ha centrado en el diseño de formas farmacéuticas de liberación modificada, como posibilidad a extender la vida de moléculas cuya patente ya haya expirado. La inversión en este tipo de investigaciones y el tiempo necesario para comercializar el medicamento, constituye una buena alternativa comparada con el tiempo y dinero requeridos para el desarrollo de medicamentos a partir de la síntesis de nuevas moléculas (Baena y cols., 2006 & Verma y cols., 2002).

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Formas farmacéuticas de liberación controlada

El interés de la industria y centros de investigación por el estudio teórico y tecnológico de fármacos de liberación controlada data desde comienzos de la década de los 80's hasta el presente, como lo demuestra el gran número de trabajos publicados, siendo el gran objetivo del preparador y manipulador de medicamentos el garantizar que el producto final contuviese exactamente la dosis necesaria y suficiente para ejercer los efectos terapéuticos pretendidos (Andreetta, 2003).

Una vez reconocida la actividad biológica del fármaco/s, la gran preocupación residía en garantizar la existencia de métodos capaces de, en cada momento,

controlar las propiedades físicas, químicas y tecnológicas de la respectiva forma farmacéutica que aseguren la presencia de una dosis precisa y uniforme del principio activo, y su estabilidad fisicoquímica y biológica durante todo el tiempo exigido (Sánchez y cols, 2010).

En los últimos años, debido al aumento en la inversión y complicaciones de nuevas entidades farmoquímicas, además del cada vez más riguroso entorno regulatorio que involucra el lanzamiento de un nuevo medicamento al mercado, a los posibles problemas de períodos alternativos de ineficacia o de toxicidad de los sistemas convencionales de dosificación y con el reconocimiento de las ventajas terapéuticas de la liberación controlada de fármacos, las nuevas carteras de negocio se han centrado en el desarrollo de sistemas de administración de fármacos de liberación modificada (Jantzan y cols., 2002). En el diseño de estos sistemas se utilizan diferentes estrategias dirigidas a optimizar la seguridad y eficacia de los tratamientos farmacoterapéuticos, simplificando la posología y/o disminuyendo los efectos adversos que puede presentar la terapia convencional. El objetivo principal de la liberación controlada de fármacos es conseguir la cantidad correcta del agente activo, en el momento adecuado y en el lugar preciso (Sáez y cols., 2002), es decir, el sistema de liberación del fármaco debería suministrar la sustancia activa a una velocidad determinada de acuerdo a las necesidades terapéuticas del organismo.

En donde se busca conseguir uno de los siguientes objetivos:

1. Conseguir con rapidez una concentración plasmática del fármaco y que esta se mantenga relativamente constante y dentro de la ventana terapéutica del fármaco durante un periodo de tiempo suficiente.

2. Conseguir con rapidez una concentración plasmática del fármaco, que aunque no permanezca constante, disminuya lo suficientemente despacio para mantener la dosis requerida dentro de la ventana terapéutica del fármaco en un lapso requerido.

Hoy en día, los sistemas matriciales ocupan un lugar importante entre las formas de dosificación de liberación prolongada, debido a la poca influencia de las variables fisiológicas sobre su comportamiento de liberación y su idoneidad para la fabricación (Flores, 2012).

En lo referente a la terminología de entrega del fármaco de liberación prolongada - donde se asegura por una parte una rápida acción de tipo clásico, y por otra mantener esta acción en las zona de concentraciones terapéuticas durante un rango más o menos prolongado, las denominaciones liberación sostenida y liberación controlada frecuentemente son utilizadas de manera inconsistente y confusa. Liberación sostenida constituye cualquier forma de dosificación que proporciona la medicación durante un tiempo prolongado o denota que el sistema es capaz de proporcionar cierto control terapéutico de manera eficaz, sin embargo, la entregan del fármaco es lenta y sigue una cinética de primer orden (Shah y cols., 2011).

Los sistemas de liberación controlada para uso oral son en su mayoría sólidos y se basan en disolución, difusión o una combinación de ambos mecanismos en el control de la velocidad de liberación del fármaco. La liberación controlada trata de alcanzar una cinética de liberación de orden cero y no suelen existir cambios en la concentración del fármaco en el organismo (Sáez y cols., 2003). Los sistemas osmóticos son un ejemplo de este tipo de liberación de fármacos.

Cabe mencionar en esta sección otro tipo de sistema de liberación modificada: los sistemas de liberación retardada, esta cinética de liberación y entrega del fármaco puede no ser sostenible, ya que muchas veces la función de estas formas de dosificación es mantener la dosis del medicamento durante algún tiempo antes de la liberación, ya sea para proteger al fármaco o para que llegue a un sitio de acción especifico como por ejemplo los comprimidos con recubrimiento entérico (Shah y cols., 2011).

Todos estos diseños de formulación utilizan una barrera física o química para retardar la liberación de la dosis de mantenimiento, entre estas barreras podemos citar técnicas como el recubrimiento pelicular, la inclusión del fármaco en una matriz polimérica, microencapsulación, la fijación química a resinas de intercambio iónico y la incorporación del fármaco a un sistema osmótico, recientemente intensificándose la investigación en esta última, principalmente para fármacos poco solubles en agua (Shah y cols., 2011).

La velocidad de liberación de la sustancia activa desde la mayoría de estos sistema al medio que los rodea, viene determinada por las propiedades del polímero utilizado, del proceso de fabricación y, en menor medida, depende de los factores fisiológicos, como pueden ser el pH, las enzimas y los cambios en la motilidad gastrointestinales (Keraliya y cols., 2012), los fluidos del organismo y de factores ambientales como la temperatura (Sáez y cols., 2002).

Diversas técnicas de administración de fármacos han sido desarrollados para sostener la liberación de fármacos, incluyendo comprimidos de tres capas (la tecnología Geomatrix®) y sistemas osmóticos con agujeros perforados con láser (tecnología OROS®) logrando de esta manera una liberación constante del fármaco y mantener niveles plasmáticos del agente activo dentro del rango terapéutico. En estos casos el diseño multicapa y el uso de barreras poliméricas permiten que el perfil de liberación del fármaco pueda ser modulado en un amplio rango terapéutico (Maggi y cols., 2000), además de la utilización de materiales poliméricos como soportes de fármacos para regular y dosificar su liberación (Sáez y cols., 2002).

3.2. Polímeros empleados para la liberación prolongada de un fármaco

Entre los diferentes polímeros empleados para el control de la liberación prolongada de un fármaco está la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), entre las principales características de este polímero es su alta capacidad de hinchamiento,

que tiene un efecto significativo en la cinética de liberación de un fármaco, que al entrar en contacto con agua o un fluido biológico, resulta en la relajación de la cadena polimérica con la expansión de volumen del mismo (Siepmann y Peppas, 2001). Recientemente el uso los óxidos de polietileno (PEO), han sido propuestos como alternativa a las HPMC para en los sistemas de liberación controlada (Maggi y cols., 2000).

La hidroxipropilmetilcelulosa tiene la capacidad de hincharse en agua, originando soluciones viscosas (Sánchez y cols., 2010), misma situación que las resinas de PEO's solubles en agua, lo que resulta en una capa de gel las cuales no se erosionan con facilidad (Di Colo y cols., 2001).

La influencia del tipo de polímero y el grado de viscosidad influyen directamente en la tasa de liberación del fármaco y la cinética. Teniendo una relación directa el grado de viscosidad con la velocidad de hidratación del polímero y la resistencia a la erosión y por lo tanto la difusión del fármaco (Maggi y cols., 2000). Siendo el estudio del comportamiento de los polímeros fundamental para averiguar los factores clave y los mecanismos que impulsan y controlan el hinchamiento de la tableta, así como los procesos de liberación de fármaco (Bin y cols., 2009) y de esta manera obtener una formulación robusta.

3.3. Sistemas osmóticos

Los comprimidos osmóticos son formas farmacéuticas recubiertas de liberación controlada con unas características de diseño y funcionamiento especiales. 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, siendo estas formas farmacéuticas independientes de los factores fisiológicos arriba mencionados (Shokri y cols., 2008 y Verma y cols., 2003). En esencia, todos los sistemas osmóticos se encuentran constituidos por comprimidos poliméricos (núcleos) 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, dando como resultado una liberación de orden cero (Figura 3.3.1), siendo la velocidad de liberación del fármaco esencialmente constante mientras el gradiente osmótico sea constante. Durante la última etapa de liberación, hay una disminución gradual en la velocidad hasta que todo el fármaco sale de la tableta, manteniéndose la membrana semipermeable intacta, con algunos componentes de la capa de empuje durante el transito gastrointestinal, conocido como "exhausted ghost" (fantasma agotado), el cual se elimina por las heces (Missaghi y cols., 2014).

Entre las ventajas que presenta un comprimido osmótico de administración oral (Liu y cols., 2000; Wong y cols., 2002; Nikam y cols., 2012 & Santus y Baker, 1995), tanto para el paciente como para el farmacéutico están:

- Velocidad de liberación del principio activo constante y por lo tanto riesgo reducido de reacciones adversas,
- La liberación es independiente del pH gástrico y condiciones hidrodinámicas,
- El mecanismo de liberación no depende del fármaco,
- Periodo de acción extendido y por consiguiente mejor cumplimiento del paciente al reducir el número de tomas,
- El perfil de liberación *in-vitro* es muy similar a la liberación *in-vivo*, lo cual facilita la predictibilidad del comportamiento de la forma farmacéutica, es decir, exhiben significativa correlación *in vitro-in vivo*,
- Perfil de liberación de orden cero después de la fase *lag,*
- Es posible obtener velocidades de liberación mayor en comparación con los sistemas de administración convencionales de difusión controlada,
- La liberación es mínimamente afectada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal,
- Posibilidad de liberación en sitios específicos del tracto gastrointestinal,

- Niveles plasmáticos sostenidos, sin que se presenten grandes fluctuaciones.

Dichas características dan un valor agregado a fármacos ya existentes en el mercado. De estos sistemas, el mayor porcentaje corresponde a los de administración oral, debido a que sigue siendo la ruta de elección por ser una vía natural (Baena y cols., 2006 & Verma y cols., 2002).

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 (Baena y cols., 2006).

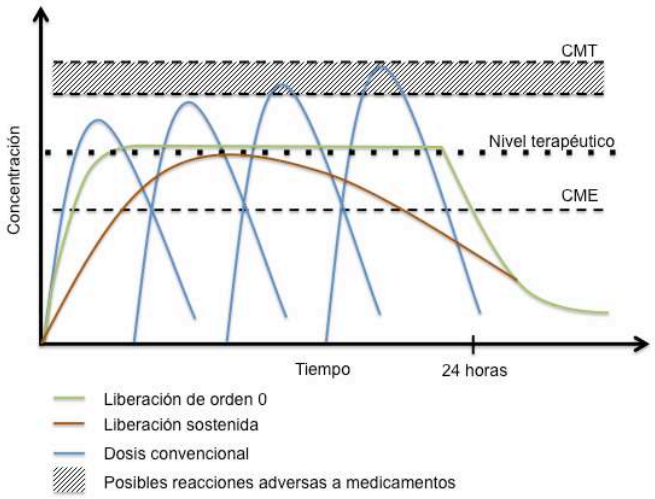


Figura 3.3.1. Perfil de liberación de un principio activo de una forma farmacéutica convencional, una formulación de liberación sostenida y de liberación controlada (orden cero) del ingrediente activo. CMT: Concentración mínima tóxica; CME: Concentración mínima eficaz.

La matriz en la que es embebido el principio activo en estos comprimidos es una matriz hidrofílica, el polímero usado en estos sistemas no es digerible y actúa como agente plastificante. Este polímero, al entrar en contacto con agua, forma rápidamente un gel en toda su superficie. Este gel establece una barrera de difusión para las moléculas del principio activo que entran en estado de disolución (Selim y cols., 2003).

De esta manera hay formación de una capa gelificada, cuyo espesor aumentará con el tiempo, controlando la liberación del principio activo, que difunde progresivamente a través de esta capa gelificada (Figura 3.3.2).

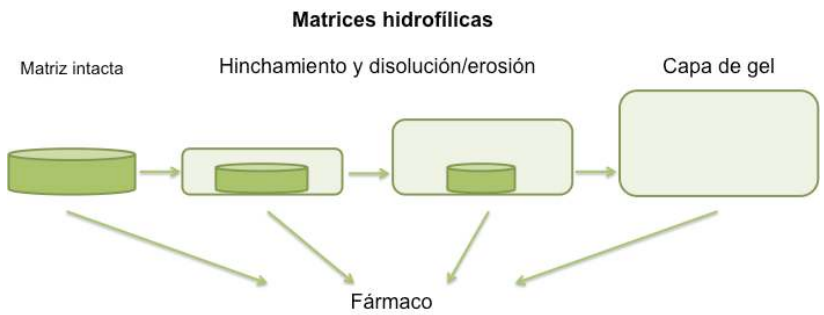


Figura 3.3.2. Representación esquemática del proceso de liberación de un principio activo desde una matriz hidrofílica. La liberación tiene lugar por hinchamiento del polímero, disolución y difusión del fármaco a través de la capa de gel.

Dentro de los excipientes que se utilizan en la elaboración de estas matrices se encuentran los derivados de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); polisacáridos de tipo no celulósicos como galactomananos a partir de goma guar, goma de algarroba, alginato de sodio y polímeros acrílicos como carbopol (Flores, 2012) y óxidos de polietilenos de alto peso molecular (Maggi y cols., 2000).

Es el sistema osmótico más simple, conocido como OROS® (Osmotic Release Oral System) o GITS® (Gastrointestinal Therapeutic System), pionero de los sistemas para la entrega de fármaco en forma de bomba osmótica oral es la ya mencionada bomba osmótica elemental. El dispositivo utiliza el gradiente osmótico entre el medio gastrointestinal y su interior, como mecanismo de liberación del principio activo (Baena y cols., 2006). Estos sistemas son adecuados para la administración de fármacos que tienen solubilidad en agua moderada (Verma y cols., 2002). Sin embargo, para fármacos con bajas o altas solubilidades que difícilmente podrían ser incluidos en este tipo de diseños se han desarrollado 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 *push-pull*) o si las cámaras son rígidas y mantienen su volumen constante, aun estando en funcionamiento. El sistema *push-pull* es una tableta bicapa recubierto con una membrana semipermeable en el cual, el fármaco, un polímero capaz de formar una suspensión *in situ*, un agente osmótico y otros excipientes para mejorar las propiedades reológicas se integran en el

compartimiento superior mientras que compartimiento inferior contiene un agente polimérico capaz de formar un hidrogel expandible, un agente osmótico, y excipientes, que cumplirán la función de empujar el compartimento superior que contiene el fármaco, para unir las capas, primeramente se comprime la primera con muy poca fuerza y posteriormente se integra en la superficie de la primera el polvo de la segunda capa y se realiza la compresión a una fuerza adecuada para formar la tableta bicapa (Figura 3.3.3).

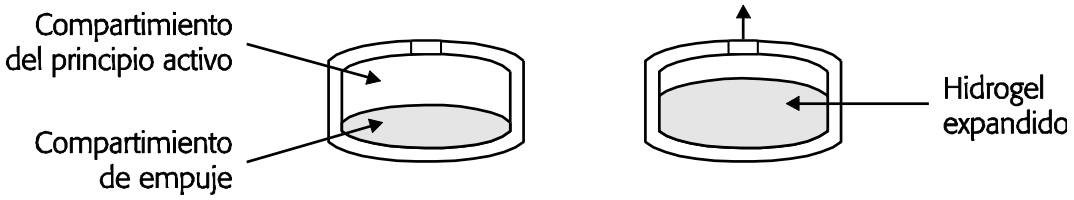


Figura 3.3.3. Bomba osmótica bicompartimental *Push-pull.*

A partir de estos sistemas se han creado una diversidad de modificaciones específicas de bombas osmóticas como son (Nikam y cols., 2012 & Baena y cols., 2006):

- Bombas osmóticas con liberación dirigida al colon
- Bombas osmóticas que contienen formulaciones autoemulsificables (L-OROS Softcap® y L-OROS Hardcap®)
- Bomba osmótica de liberación retardada
- Bomba osmótica de porosidad controlada
- Sistemas multiparticulados de liberación retardada
- Tableta osmótica tipo sándwich

Siendo de particular interés para el trabajo de investigación la tableta osmótica tipo sándwich, el cual consta de tres capas: una capa osmótica hinchable (capa de empuje) ubicada en medio de dos capas de fármaco, los que a su vez están cubiertos con una membrana semipermeable. Las dos capas interactúan con el medio externo a través de dos orificios de entrega perforados en las caras de la tableta. Después de que el sistema entra en contacto con el medio acuoso, la

capa de empuje que contiene agentes poliméricos, se hidrata empuja las capas de fármaco, liberándolos a través de los orificios. La Figura 3.3.4 ilustra el esquema de un sistema osmótico tipo sándwich.

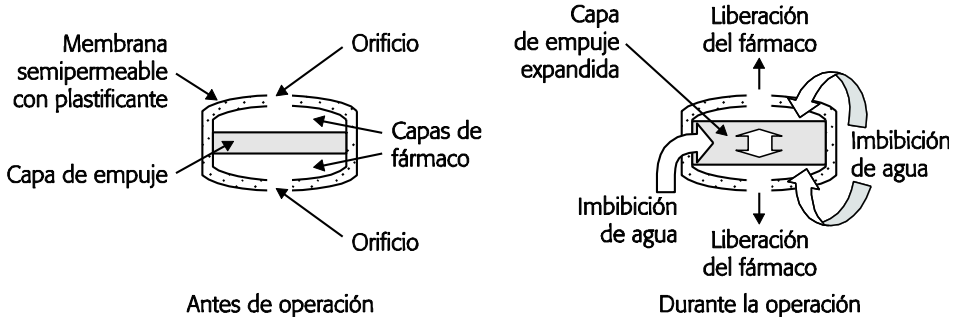


Figura 3.3.4. Esquema de una tableta osmótica en forma de sándwich.

3.4. Aspectos teóricos de los sistemas osmóticos

Una vez administrado, el núcleo osmótico al entrar en contacto con los fluidos acuosos, absorbe agua a una velocidad que está determinada por la permeabilidad de la membrana frente al fluido biológico y por la presión osmótica del núcleo (Baena y cols., 2006). El agua que entra en la bomba osmótica puede ser descrita por la siguiente ecuación (Verma y cols., 2002):

$$\frac{dv}{dt} = \frac{A}{h} Lp(\sigma \Delta\pi - \Delta p) \quad - - - \quad Ec.1$$

Donde *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 y $\Delta\pi$ y Δp son las diferencias de presión osmótica e hidrostática, respectivamente, entre el interior y exterior del sistema.

La liberación del principio activo de los sistemas osmóticos involucra la entrada del medio disolvente al núcleo a través de la membrana, y la posterior salida de la solución (fármaco + disolvente) a través del orificio presente en la membrana

semipermeable. La expresión general que describe el proceso de la velocidad de liberación del soluto, *dM/dt*, está dada por:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{dv}{dt} \cdot C \quad - - - \quad Ec.2$$

Donde C es la concentración del fármaco en la solución dispensada.

Dicha ecuación es aplicable bajo el supuesto de que la membrana semipermeable es selectivamente permeable al agua solamente y no permite que el soluto pase a través de ella. Así, en caso de una membrana perfectamente semipermeable, σ es cercano a la unidad. Como tamaño del orificio de entrega es lo suficientemente grande, la presión hidrostática es minina y $\Delta\pi >> \Delta p$. Puesto que la presión osmótica de los fluidos gastrointestinales es insignificante en comparación con la de núcleo, podemos despreciar la diferencia entre estas ($\Delta\pi$) y solamente considerar la presión del núcleo (π_n o simplemente π) y remplazando $Lp\sigma$ en *Ec.* 1, por una constante *K* y sustituyendo *Ec*. 1 en *Ec*. 2, se obtiene la siguiente ecuación:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A}{h} K\pi C \quad - - - \quad Ec.3$$

De la *Ec*. 3, podemos deducir que la mejor manera para lograr una liberación constante del sistema osmótico es a través de la correcta selección y optimización de la membrana semipermeable y manteniendo una solución saturada del fármaco en el núcleo, de esta forma, tanto π como C se mantendrán en niveles constantes y de esta manera es posible obtener una velocidad de liberación constante de orden cero (Verma y cols., 2002).

3.5. Factores que afectan la velocidad de liberación

En el desarrollo de un sistema osmótico se deben de considerar los siguientes factores (Verma y cols., 2000):

3.5.1. Solubilidad

Se puede observar en la *Ec. 3,* que la velocidad de liberación de un fármaco a partir de una bomba osmótica depende en gran medida de la solubilidad en condiciones de saturación. 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, así para modular la velocidad de liberación se pueden incluir ingredientes auxiliares que permitan modular la velocidad y alcanzar condiciones de saturación favorables para aumentar el gradiente osmótico (Verma y cols., 2000 & Baena y cols., 2006).

3.5.2. Presión osmótica

La *Ec. 3*, nos dice que la velocidad de liberación de un fármaco de un sistema osmótico es directamente proporcional a la presión osmótica del núcleo, de esta manera para lograr una liberación de orden 0, el termino π debe de alcanzar un valor constante, lo cual que se logra con una solución saturada del fármaco y del agente osmótico en los compartimento, esto es, en el caso de que la solubilidad del fármaco 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, como los que se muestran más adelante en la Tabla 3.6.6.1 (Verma y cols., 2000 & Baena y cols., 2006).

3.5.3. Tamaño del orificio

El diámetro del orificio debe ser optimizado para garantizar una liberación con cinética de orden cero. Un tamaño menor a 200 µm incrementa la presión hidrostática en el núcleo variando la cinética de liberación y un tamaño mayor a 1000 µm puede permitir la difusión del fármaco a través de él modificando también la cinética, sin embargo, se ha demostrado que dentro de ciertos límites, el diámetro del orificio no incide en la cinética de liberación del fármaco (Liu y cols., 2000; Ramadan y Tawashi, 1987; Verma y cols., 2000).

3.5.4. Membrana semipermeable

Retomando la *Ec. 3*, se puede reconocer fácilmente la importancia de la membrana semipermeable en el control de la liberación del fármaco. La membrana debe poseer ciertos criterios de rendimiento, tales como suficiente resistencia al hinchamiento del polímero y la permeabilidad al agua. Por otra parte, debe ser selectivamente permeable al agua y debe ser biocompatible. La característica principal de la membrana semipermeable a utilizar en el recubrimiento es que permita sólo el paso del agua y que aísle efectivamente el proceso de disolución de la tableta del ambiente intestinal. La velocidad de liberación *in vivo* del sistema es por lo tanto independiente de su posición en el tracto GI. También, debido a las características semipermeables de la membrana, los iones no se intercambian fácilmente a través de ella lo que permite que la liberación del fármaco sea independiente del pH del medio circundante (Verma y cols., 2000).

3.6. Componentes básicos de los sistemas osmóticos

3.6.1. Fármaco

Principios activos que tienen vida media corta (entre 1 - 6 horas), de alta potencia farmacológica y que se utiliza para la curación prolongada de enfermedades son candidatos ideales para este tipo de sistemas, (Sanap y Savkare, 2014 & Nikam y cols., 2012) y dependiendo de la solubilidad deberá realizarse un diseño adecuado de la bomba osmótica (Verma y cols., 2002 & Baena y cols., 2006).

3.6.2. Membrana semipermeable

La membrana de recubrimiento es uno de los parámetros más críticos en el diseño de sistemas osmóticos. Debe ser semipermeable, es decir, permeable al agua e impermeable al principio activo y los agentes osmóticos contenidos en el núcleo 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 mecánicas y enzimáticas del TGI, así como las relacionadas con el pH (6, 9). Para asegurar la resistencia mecánica, el grosor de la membrana debe estar entre 200 y 300 µm (Baena y cols., 2006). Puesto que la membrana en los sistemas osmóticos debe ser de naturaleza semipermeable, es posible seleccionar cualquier polímero que sea permeable al agua pero impermeable al soluto. El acetato de celulosa es un polímero semipermeable comúnmente empleado para la preparación de bombas osmóticas. Está disponible en diferentes grados de contenido de acetilo, usándose ampliamente un contenido entre el 32% y 38% de contenido de acetilo. El contenido de acetilo se describe por el grado de sustitución (GS), es decir, el número medio de grupos hidroxilos de la unidad β-D-glucopiranosa del polímero que son reemplazados por los grupos acetilo. Algunos de los polímeros que se pueden usar para el propósito anterior incluyen ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa y éteres de celulosa como etilcelulosa. Aparte de los derivados de celulosa, algunos otros polímeros tales como acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de betaglucano, Copolímeros selectivamente permeables de metil vinil éter, poli-ortoésteres, poli-acetales y ácido poli(láctico-glicólico), Poli (ácido láctico) y derivados (Keraliya y cols., 2012), y Eudragits RL/RS 30D (Tang y cols., 2013) se pueden utilizar como materiales formadores de película semipermeables. Siendo la permeabilidad de cada compuesto un criterio importante para la selección de polímeros semipermeables (Gupta y cols., 2010). En la literatura se reporta el empleo de un nuevo tipo de membranas, llamadas asimétricas que consisten en un sustrato poroso que tiene como características un flujo elevado y altas velocidades de liberación para fármacos poco solubles en agua. La permeabilidad puede ser ajustada controlando la estructura y porosidad de la membrana (Baena y cols., 2006).

3.6.3. Polímeros hidrofílicos e hidrófobicos

Estos polímeros se utilizan en el desarrollo de la formulación de sistemas osmóticos donde el fármaco está embebido en la matriz del núcleo. Los compuestos altamente solubles en agua pueden ser co-atrapados en matrices hidrófobas y por otro lado, compuestos moderadamente solubles en agua pueden ser co-atrapados en matrices hidrófilas para obtener una liberación más controlada. La selección se basa en la solubilidad del fármaco, así como la cantidad y velocidad de fármaco para ser liberado del sistema osmótico. Los polímeros pueden ser de cualquier naturaleza, ya sea hinchable o no hinchable. Generalmente, los polímeros hinchables se utilizan para bombas osmóticas que contienen fármacos moderadamente solubles en agua, debido a que aumentan la presión hidrostática dentro de la bomba debido a su naturaleza hinchable, los polímeros no hinchables se utilizan en el caso de fármacos altamente solubles en agua. En la mayoría de las veces, los polímeros hinchables se utilizan para las bombas que contienen fármacos moderadamente solubles en agua. Hidrogeles iónicos tales como carboximetilcelulosa sódica se usan preferiblemente debido a su naturaleza osmogénica. Se pueden lograr liberaciones más precisas de fármacos mediante la incorporación de estos polímeros en las formulaciones, pudiéndose utilizar para este fin polímeros hidrofílicos tales como celulosas de hidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona de alto peso molecular y polímeros hidrófobos tales como materiales de celulosa y ceras de etilo (Keraliya y cols., 2012).

3.6.4. Agentes de capilaridad

Un agente capilar se define como un material con la capacidad de atraer agua hacia la red porosa de un dispositivo de suministro. Los agentes capilares son aquellos agentes que ayudan a aumentar el área superficial del fármaco o de la forma farmacéutica con el fluido acuoso entrante. El uso del agente capilar ayuda a mejorar la velocidad de liberación del fármaco desde el orificio del dispositivo. Un agente capilar es de naturaleza ya sea hinchable o no hinchable. Se

caracterizan por tener la capacidad de someterse a fisisorción con agua. La fisisorción es una forma de absorción en la que las moléculas de disolvente pueden adherirse libremente a las superficies del agente capilar a través de interacciones de Van der Waals entre la superficie del agente capilar y la molécula adsorbida. La función del agente capilar es llevar el agua a las superficies dentro del núcleo de la tableta, creando así canales o una red de área superficial aumentada. Algunos ejemplos de materiales son dióxido de silicio coloidal, polivinilpirrolidona (PVP) de bajo peso molecular, dióxido de titanio, bentonita, silicato de magnesio y aluminio, poliéster y polietileno y Lauril Sulfato de Sodio (LSS) (Keraliya y cols., 2012 y Gupta y cols, 2010).

3.6.5. Agentes solubilizantes

Para el sistema de administración osmótica de medicamentos, los fármacos altamente solubles en agua demostrarían una tasa de liberación alta que sería de orden cero. Por lo tanto, muchos fármacos con baja solubilidad en agua intrínseca no son buenos candidatos para la entrega osmótica, sin embargo, es posible modular la solubilidad de los fármacos dentro del núcleo. La adición de agentes solubilizantes en el núcleo del comprimido aumenta dramáticamente la solubilidad del fármaco (Keraliya y cols., 2012).

Los agentes solubilizantes no hinchables se clasifican en tres grupos:

1) Los agentes que inhiben la formación de cristales de los fármacos o de otra manera actúan mediante complejación con los fármacos (por ejemplo, PVP, poli etilenglicol (PEG 8000) y β-ciclodextrina),
2) Un agente tensioactivo formador de micelas con un valor HLB alto, en particular tensioactivos no iónicos (por ejemplo, Tween 20, 60, y 80, polioxietileno o poli etileno que contiene tensioactivos y otros agentes tensioactivos aniónicos de cadena larga tales como LSS),
3) Ésteres de citrato (por ejemplo, ésteres de alquilo particularmente citrato de trietilo) y sus combinaciones con los tensioactivos aniónicos.

Las combinaciones de agentes complejantes tales como polivinilpirrolidona (PVP) y poli (etilenglicol) con agentes tensioactivos aniónicos tales como LSS.

3.6.6. Osmoagentes

La liberación de un fármaco de un sistema osmótico es directamente proporcional a la presión osmótica del núcleo. Para poder controlar la liberación de un sistema osmótico es importante controlar el gradiente de presión entre el interior y el exterior del sistema (compartimento interior y el medio que lo rodea). De esta manera es importante mantener un gradiente de presión constante. En el caso de que su solubilidad sea muy baja se debe adicionar un compuesto osmóticamente activo (agente osmótico), pero farmacológicamente inerte, hasta alcanzar la concentración de saturación adecuada, consiguiendo de esta manera tener una presión osmótica mayor y constante (Verma y cols., 2002).
Tras la penetración del fluido biológico en la bomba osmótica a través de la membrana semipermeable, los osmoagentes se disuelven en el fluido biológico lo que provoca una acumulación de presión osmótica dentro de la bomba y empuja el medicamento fuera del sistema osmótico a través del orificio de liberación (Keraliya y cols., 2012).

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 constante, con un valor de aproximadamente 300 mosmol/kg (lo que corresponde a casi 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. Algunos de los compuestos osmóticamente activos más empleados son los que se muestran en la Tabla 3.6.6.1 (Keraliya y cols., 2012 & Gupta y cols., 2010).

Tabla 3.6.6.1 Presiones osmóticas de solución saturada de osmoagentes comúnmente utilizados

Componente	Presión osmótica (atm)
Cloruro de sodio	356
Fructosa	355
Cloruro de potasio	245
Sacarosa	150
Xilitol	104
Sorbitol	84
Dextrosa	82
Ácido cítrico	69
Ácido tartárico	67
Manitol	38
Sulfato de potasio	39
Lactosa	23
Ácido fumárico	10

3.6.7. Disolventes de recubrimiento

Los disolventes utilizados en la elaboración de la dispersión del polímero que conformará la membrana del sistema osmótico, incluye tanto disolventes orgánicos e inorgánicos inertes que no dañan al núcleo. Los disolventes típicos incluyen cloruro de metileno, acetona, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de etilo, ciclohexano, tetracloruro de carbono y agua. Pudiéndose utilizar mezclas de disolventes tales como acetona-metanol (80:20), acetona-etanol (80: 20), acetona-agua (90: 10), cloruro de metileno-metanol (79:21), cloruro de metileno-agua-metanol (75: 22: 3), entre otras (Keraliya y cols., 2012).

3.6.8. Plastificantes

Se añaden para modificar las propiedades físicas y mejorar las características de formación de película de los polímeros. Los plastificantes pueden cambiar significativamente el comportamiento viscoelástico de los polímeros de recubrimiento. Los plastificantes pueden convertir un polímero duro y quebradizo en un material más blando, flexible, y posiblemente hacerlo más resistente a la tensión mecánica, reducen la temperatura de transición vítrea del polímero de recubrimiento y también aumentan la facilidad de trabajo y la permeabilidad de los disolventes de recubrimiento. Generalmente se incorporan de 0,001 a 50 partes de plastificante o mezcla de plastificantes en 100 partes del material de recubrimiento

(Keraliya y cols., 2012), pudiendo tener un marcado efecto tanto cualitativamente como cuantitativamente en la liberación de los componentes activos de la formulación.

Los plastificantes típicos en las formulación de recubrimiento para membranas semipermeables son PEG-600, PEG-200, triacetina (TA), sebacato de dibutilo, monoacetato de etilenglicol, diacetato de etilenglicol, fosfato de trietilo, y tartrato de dietilo (Srinkonda y cols., 2006 & Patel y cols., 2012).

3.6.9. Agente formador de poros

Estos agentes se utilizan en particular en las bombas osmóticas desarrolladas para fármacos poco solubles en agua y en el desarrollo de porosidad controlada o sistemas osmóticos multiparticulados. Estos agentes formadores de poros causan la formación de la membrana microporosa.

Los formadores de poros pueden ser inorgánicos u orgánicos y sólidos o líquidos, entre éstos tenemos, sales de metales alcalinas, tales como cloruro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, fosfato de potasio, o metales alcalinotérreos tales como cloruro de calcio y nitrato de calcio; hidratos de carbono tales como sacarosa, glucosa, fructosa, manosa, lactosa, sorbitol y manitol, y dioles y polioles tales como alcoholes polihídricos, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona. El citrato de trietilo (TEC) y triacetina (TA) también se utilizan para crear poros en la membrana. La permeabilidad de la membrana al fármaco se incrementa aún más con la adición de HPMC o sacarosa (Keraliya y cols., 2012).

4. DATOS FISICOQUÍMICOS Y BIOFARMACÉUTICOS DE CLORHIDRATO DE TIZANIDINA Y DICLOFENACO SÓDICO

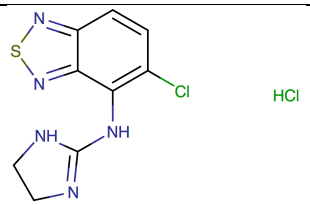
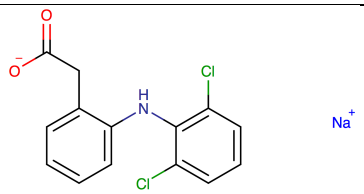
El diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que fue

introducido en Japón en 1974, es una molécula derivada del ácido fenilacético, utilizado ampliamente en condiciones inflamatorias, además de sus propiedades analgésicas, antipiréticas y la rigidez causada por varias afecciones como la osteoartritis, la artritis reumática, calambres abdominales asociados con la menstruación y espondilitis anquilosante (Ayorinde y cols., 2012). Además, tiene la ventaja de no poseer el efecto inmunosupresor que causan los corticosteroides (Dowling y cols., 2009). Sus efectos farmacológicos se deben a la inhibición de las isoenzimas de la ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2, bloqueando la conversión del ácido araquidónico a prostaglandina G2, siendo mayor su inhibición sobre COX-2.
Su efecto analgésico es indirecto, como consecuencia de lo explicado anteriormente. Desde el punto de vista farmacocinético, se caracteriza por tener un tiempo de vida media biológico corto de 1.2 a 2 horas, después de su administración por vía oral; es absorbido casi completamente en el tracto gastrointestinal pero su biodisponibilidad es solamente del 50-60% debido a un gran efecto de primer paso, posiblemente por el citocromo intestinal P450 3A4. Sin embargo, algunos de sus metabolitos son activos biológicamente. Su volumen de distribución aparente es de 1.4 L/kg. De acuerdo a su comportamiento en cuanto a la solubilidad y permeabilidad, se encuentra en la categoría II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (Chuasuwan y cols., 2009), debido a sus características, el desarrollo de formulaciones orales de liberación sostenida de este fármaco es altamente deseable, con el fin de lograr una mejor eficacia y cumplimiento terapéutico por parte del paciente (Rani & Mishra, 2004).

La tizanidina es un derivado imidazolínico que desarrolla actividad relajante muscular sobre la médula espinal. Funciona bloqueando los impulsos nerviosos (sensaciones de dolor) que se envían al cerebro. Su mecanismo de acción se desarrolla sobre las vías neuronales polisinápticas, que participan en la activación de las motoneuronas y unidades motoras. Es un agonista central de receptores α_2 adrenérgicos, que se absorbe completamente, presentando una biodisponibilidad baja, alrededor del 21% y baja tendencia a la unión a proteínas plasmáticas (aproximadamente 30%) debido a que sufre un elevado metabolismo de primer

paso. Alcanza una concentración plasmática máxima entre las 0.75 y las 2 horas después de la administración, su volumen de distribución es de 2.6 L/kg y pertenece a la categoría II del SCB (Wagstaff y Bryson, 1997). El clorhidrato de tizanidina puede ser un complemento útil a los AINE como tratamiento analgésico y relajante muscular (Smith, 2000).

Tabla 4.1 Datos fisicoquímicos y biofarmacéuticos del clorhidrato de tizanidina y diclofenaco sódico

Clorhidrato de Tizanidina	**Nombre**	**Diclofenaco sódico**
	**Molécula**	
5-cloro-N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-yl)-2,1,3-benzotiadiazol-4-amina	**IUPAC**	[2[(2,6 diclorofenill) amino] fenil] acetato de sodio.
$C_9H_8ClN_5S{\bullet}HCl$	**Fórmula química**	$C_{14}H_{10}Cl_2NO_2{\bullet}Na$
290.172	**Peso molecular**	318.130
285 – 290 ºC	**Punto de fusión**	283 - 285 °C
20 mg/mL	**Solubilidad en agua**	50 mg/mL
2.02	**Log P (octanol/agua)**	4.26
7.49	**pKa**	4.00
2.5 horas	**Tiempo de vida media**	2 horas
30 %	**Unión a proteínas**	> 99%
II	**SCB**	II
12 mg	**Dosis**	100 mg

5. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

Actualmente más de la mitad de los medicamentos se administran en comprimidos farmacéuticos. La justificación de ello radica en las numerosas ventajas que presentan frente a otras formas farmacéuticas. En una primera instancia la fabricación de los comprimidos parece ser muy sencilla, sin embargo su fabricación suele ser bastante compleja y esto debido a que no es suficiente con situar una dosis de polvo en una maquina tableteadora y llevar a cabo la compresión. Para obtener un comprimido es necesario que el polvo tenga unas propiedades físicas y mecánicas muy específicas como fluidez y compresibilidad,

además de que sea biodisponible (García, 2001), por todas las implicaciones y atributos de calidad que un comprimido requiere se debe de llevar a cabo estudios de preformulación.

En las investigaciones de la preformulación se estudian e identifican las propiedades fisicoquímicas del o los principios activos y excipientes y como estos, pueden influir en el diseño de la formulación, método de manufactura, y propiedades farmacocinéticas y biofarmacéuticas, así como su compatibilidad de los componentes en la forma farmacéutica. El objetivo de los estudios de preformulación consiste en desarrollar un portafolio de las características fisicoquímicas de los componentes de la formulación que sirva como un sistema de parámetros contra los cuales la formulación pueda ser realizada y así pasar a la fase de formulación, es decir los estudios exigidos para que de la combinación entre principio activo y excipientes resulte un producto con las características requeridas.

5.1. Determinación del tamaño de partícula

Para la formulación de un medicamento, es necesario tomar en cuenta diversos factores como las posibles interacciones físicas y químicas; propiedades de los fármacos y de los excipientes, así como también parámetros relacionados con el tamaño y forma de las partículas, que pueden influir de manera importante en la estabilidad del medicamento, sabor, color, absorción, velocidad de disolución, uniformidad de contenido de la forma farmacéutica, además de ser un indicador de la calidad y rendimiento del mismo. Con el fin de lograr producir formas de dosificaciones precisas y reproducibles, es esencial que cada componente se disperse de manera uniforme dentro de la mezcla y así minimizar cualquier tendencia a la segregación de los componentes. Por lo tanto la medición del tamaño y la forma de partícula juegan un rol muy importante en la producción, el desarrollo de un nuevo medicamento, en la caracterización del fármaco,

excipientes y el producto farmacéutico, estabilidad y biodisponibilidad de las formas farmacéuticas solidas (Tinke y cols., 2005 & Ma y cols., 2001).

Para determinar el tamaño de partículas se dispone en primera medida de: Métodos directos, en los cuales se miden las dimensiones reales de las partículas por medio de una escala de calibración, como en microscopia y tamizado. Métodos indirectos, donde la medida del tamaño se basa en la medición de una propiedad física (velocidad de sedimentación, masa, densidad, viscosidad, adsorción, permeabilidad y propiedades ópticas) relacionadas con el tamaño de las partículas (Esteban y cols., 2012 & Gennaro, 2000). Es usual que los polvos muestren una distribución del tamaño de partícula representada como curva Gaussiana (Gibson, 2009).

La difracción laser y el método de tamizado probablemente son las técnicas más ampliamente utilizadas para determinación de tamaño de partícula en la industria farmacéutica (Ma y cols., 2000; USP 37, Particle size distribution estimation by analytical sieving, <786>), y de acuerdo con la ICH Q6A el tamaño de partícula tiene un efecto significativo en la disolución, biodisponibilidad y estabilidad de formas farmacéuticas sólidas además de ser muy útil en el desarrollo de medicamentos, control de calidad de las materias primas y producto a granel.

El tamizado mecánico es más adecuado para polvos o mezclas de polvos en donde la mayoría de las partículas son mayores de 75 micras. Para partículas más pequeñas la fuerza mecánica no es suficiente para superar los fenómenos de cohesión y adhesión que causan que sus superficies se adhieran y por lo tanto causan que las partículas que se espera que pasen a través del tamiz sean retenidas. El método es esencialmente una estimación de dos dimensiones de tamaño, ya que el paso a través de la abertura de tamiz es con frecuencia más dependiente de máxima anchura y espesor que en la longitud (USP 37, Particle size distribution estimation by analytical sieving, <786>).

Durante el desarrollo de medicamentos, la difracción láser se utiliza para entender

la funcionalidad de nuevos productos, formulaciones y sistemas de entrega (Kippax, 2005), el amplio uso de esta técnica podría deberse en gran parte a su mención en las distintas farmacopeas como técnica útil para la caracterización tanto de polvos, suspensiones y aerosoles (Cabrera y cols., 2010). Los beneficios que ofrece esta técnica la han llevado a una amplia aceptación en la industria farmacéutica, siendo estos: su rango de aplicabilidad, rango dinámico, velocidad de medición, repetibilidad de la medición, no se requiere una calibración y puede ser verificada fácilmente por guías como la ISO 13320:2009 (Kippax, 2005). La técnica de Difracción láser opera bajo la predicción del comportamiento de las partículas sobre la dispersión de luz a través de varios ángulos, lo cual es directamente relacionado con el diámetro de la partícula. La luz dispersada tendrá diferentes intensidades según el ángulo de observación. De este modo, mediante la medición de los ángulos y la intensidad de la luz dispersada por las partículas, se puede deducir una distribución del tamaño de partículas (Gibson, 2009).

5.2. Densidad aparente y compactada

La densidad aparente, ρ_a, se define como la masa del polvo dividida entre el volumen aparente y se expresa como g/cm^3, según la fórmula:

$$\rho_a = \frac{M}{V_a}$$

Donde, M es el peso de la muestra y V_a el volumen final de la mezcla en cm^3.

Y la densidad compactada, ρ_c, es la proporción de la masa total del polvo con respecto al volumen de polvo compactado.

$$\rho_c = \frac{M}{V_c}$$

Donde, V_c el volumen compactado de la mezcla en cm^3 (Phani y cols., 2008).

5.3. Fluidez

Los estudios de fluidez o pruebas reológicas nos sirven de guía sobre cuales excipientes se pueden utilizar y también para tomar medidas para que el flujo de los polvos sea el óptimo. El comportamiento de un polvo es multifacético, lo cual dificulta la caracterización de su fluidez y hace inevitable la proliferación de métodos de ensayo, entre los métodos comúnmente empleados para determinar la fluidez de un polvo, descritos en el capítulo <1174> Fluidez de Polvos de la USP 37, están: 1) ángulo de reposo, 2) índice de compresibilidad y el índice de Hausner y 3) velocidad de flujo a través de un orificio.

5.4. Calorimetría Diferencial de Barrido

Las formas de dosificación de fármacos son combinaciones de ingredientes activos y excipientes, y aunque estos últimos no cumplan una función farmacológica, podrían iniciar, propagar o participar en interacciones químicas o físicas con el fármaco, lo que puede comprometer la eficacia de un medicamento y la estabilidad del mismo, estas interacciones fármaco-excipiente podrían deberse a la estructura de cada componente utilizado y a sus grupos funcionales, además, de que en la mayoría de las formas de dosificación, los excipientes se encuentran en mayor proporción que el fármaco, y por lo tanto tienen un impacto grande en el rendimiento del principio activo (Fathima y cols., 2011). Bajo los mismos principios, las interacciones fisicoquímicas fármaco-fármaco podrían desencadenarse y afectar la estabilidad del medicamento y a su acción farmacológica.

Estas interacciones pueden dar lugar a cambios en la naturaleza química, solubilidad, absorción y respuesta terapéutica de los medicamentos. Por lo tanto, durante la formulación de nuevos medicamentos o la reformulación de los productos existentes, el estudio de la interacción entre el o los fármacos y los excipientes es importante.

Diversos trabajos respaldan el uso y la utilidad de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) como un método alternativo de predicción y/o investigación de la

compatibilidad de los componentes en los estudios de preformulación (Balestrieri y cols., 1996; Mura y cols., 1998; Verma y Garg, 2005 & Someshwar y cols., 2011).

La DSC, permite la rápida evaluación de las posibles interacciones entre los componentes de la formulación de acuerdo a la apariencia, cambio, o desaparición de los picos y/o variaciones endotérmicas o exotérmicas en la entalpía correspondiente. La interpretación de los resultados de DSC no siempre es fácil, por lo cual se requiere una cuidadosa evaluación para evitar malas interpretaciones y conclusiones erráticas (Figura 5.4.1). Por otra parte, la presencia de una interacción sólido-sólido no indica necesariamente incompatibilidad farmacéutica, pero podría ser indicativo de que se requiere de la selección de componentes más estables u otra forma de dosificación más adecuada (Mura y cols., 1998).

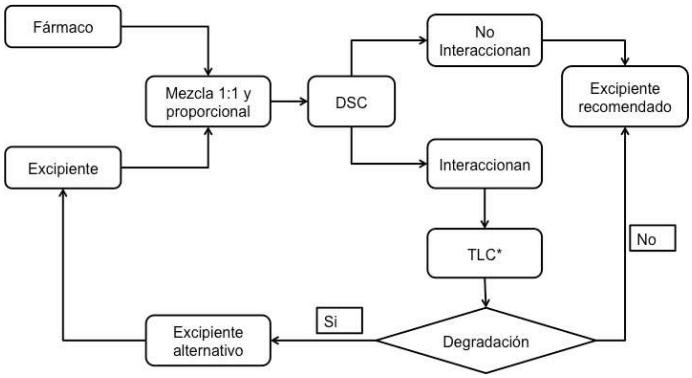


Figura 5.4.1. Diagrama de flujo experimental del estudio térmico de compatibilidad. TLC (cromatografía en capa fina, por sus siglas en inglés, Thin-layer chromatography).

6. OPERACIONES UNITARIAS

6.1. Mezclado

El mezclado puede definirse como una operación encaminada a tratar dos o más componentes que inicialmente se encuentran separados o parcialmente mezclados de forma tal que cada unidad de uno de los componentes establezca el contacto más próximo posible con una unidad de cada uno de los otros componentes. Si esto es consiguiente, se producirá una situación teórica

<<ideal>>, es decir, la mezcla perfecta, sin embargo tal operación no siempre se consigue en la práctica (Twitchell, 2004). Siendo la función de una mezcla el asegurar una distribución homogénea del componente activo, así como un aspecto uniforme de la misma.

Para definir los parámetros de mezclado se deben de establecer por lo menos dos cosas, primero establecer la velocidad y tiempo adecuando de mezclado para producir la homogeneidad de la mezcla y segundo, reducir o eliminar las zonas muertas o regiones de no movimiento (Tasirin y cols., 2009).

Dash y cols., definen tres reglas básicas para el mezclado de polvos (Dash y cols., 2013):

- Cuando se mezclan polvos con diferentes tamaños de partícula (sales granulares o polvos finos), reducir cada polvo por separado a partículas finas antes de mezclar.
- Cuando hay polvos con diferentes densidades, poner los polvos más finos primero y posteriormente los más pesados.
- Cuando se mezclan cantidades pequeñas del principio activo con una gran cantidad de mezcla de polvos, utilizar los principios del mezclado o dilución geométrica.

De acuerdo con el tercer punto descrito arriba, cuando en una combinación de polvos, el fármaco se encuentra en cantidad mucho menor al resto de los componentes, el método del mezclado geométrico es preferido para asegurar la homogeneidad del componente activo en el producto final. Este proceso implica comenzar con el ingrediente que se encontrará en menor proporción en la mezcla, y los demás componentes se agregaran progresivamente en partes aproximadamente iguales al volumen del primer componente, llevándose a cabo la operación de mezclado en cada adición, hasta que todos los excipientes hayan sido incorporados (Winfield, 2014).

Es posible establecer un procedimiento gráfico y estadístico para medir la eficacia del mezclado, mediante la desviación estándar relacionándola con el tiempo, obteniéndose una gráfica de tiempo de mezclado contra desviación estándar, como se muestra en la Figura 6.1.1.

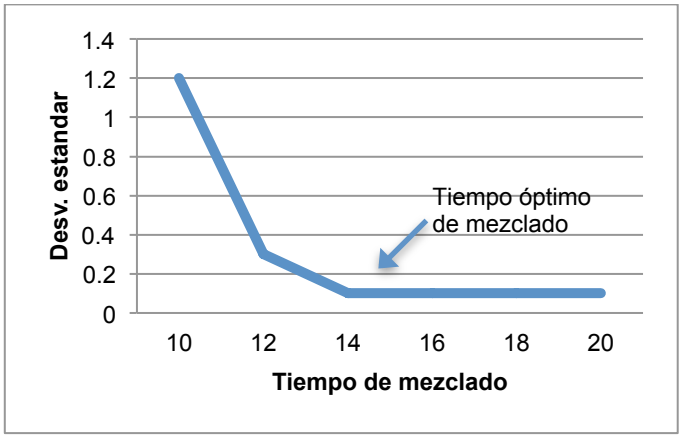


Figura 6.1.1. Determinación del tiempo óptimo de mezclado.

En esta curva se encuentra mediante la desviación estándar el tiempo de mezclado para tener un producto en sus condiciones óptimas de mezcla. Siendo el caso ideal cuando cada componente de la mezcla (Xi) es igual al valor medio de las concentraciones medidas (Xmed).

Tómese un número de pequeñas muestras al azar en varios sitios de la mezcla, y determinándose la fracción del material base, Xi en cada una de ellas. Sea N el número de muestras y Xmed el valor medio de las concentraciones medidas. Si la mezcla fuera perfecta y cada análisis fuera perfectamente exacto:

$$X1 = X2 = X3 = \ldots Xi = Xmed.$$

Sin embargo, esto en la realidad no sucede, por lo cual cada valor individual medido es diferente al valor medio y su desviación típica sobre este es una medida de la calidad de la mezcla.

6.2. Compresión

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas que contienen al principio activo y excipientes adecuados y se preparan por métodos de compresión o moldeado. La unidad mecánica básica de todos los equipos de compresión está constituida por un punzón inferior, que encaja en un molde matriz en el fondo, y un punzón superior, con una cabeza de la misma forma y dimensiones, que entra en la cavidad de la matriz, después de que ésta se llenó con el material a comprimir. El comprimido se forma por la presión aplicada sobre los punzones y después es eyectado de la matriz. El movimiento de los comprimidos dentro de la matriz debe de ser libre para que se facilite su expulsión sin desgaste, para garantizar esto, el material debe tener cierto grado de lubricación que minimice la fricción y permita la remoción de los comprimidos compactados (Rudnic y Schwartz, 2003).

Entre las vías de elaboración para preparar comprimidos están la granulación seca, granulación húmeda y compresión directa. El método de preparación y los componentes agregados se seleccionan para conferir a la fórmula las características físicas convenientes. Los comprimidos deben tener ciertas propiedades adicionales, como aspecto, dureza, capacidad de desintegración, características de disolución apropiadas y uniformidad, las que también están influidas por el método de preparación y los materiales agregados a la formulación.

6.3. Recubrimiento pelicular

Un componente importante de un comprimido osmótico es la membrana semipermeable ya que actúa como una barrera para controlar la difusión del agua en el núcleo del comprimido y la liberación del fármaco desde el orificio de entrega. La membrana utiliza como polímero insoluble formador de película generalmente al acetato de celulosa en combinación con un plastificante como el polietilenglicol (PEG) y que además es formador de poros (Missaghi y cols., 2014).

El proceso de recubrimiento consiste en la aplicación de una cubierta de un polímero sobre la superficie de un sustrato sólido, en este trabajo una tableta tricapa. De manera general, el proceso de recubrimiento se basa en un sistema de aplicación de la solución de recubrimiento y secado al mismo tiempo, de tal manera que genere un proceso continuo. En esta operación se requieren características especiales del sustrato para que se lleve a cabo el proceso de recubrimiento de manera adecuada, entre las cuales es imperativa la convexidad del núcleo, lo cual reduce significativamente el riesgo de que las tabletas se peguen durante el proceso, además, éstas deben tener una determinada dureza, la cual debe ser la más alta posible según las características geométricas del núcleo, así como la friabilidad más baja posible.

Un sistema de recubrimiento consta de por lo menos tres componentes: un polímero de recubrimiento o filmógeno, un plastificante y el disolvente; con la posibilidad de adicionar otros componentes como opacificantes, antiadherentes y colorantes.

El polímero de recubrimiento es el principal componente de la formulación ya que, la funcionalidad de la forma farmacéutica dependerá de las características fisicoquímicas de éste principalmente. Para su aplicación, el polímero se disolverá en un disolvente adecuado, ya sea acuoso u orgánico o mezcla de disolventes, sin embargo, para lograr la adherencia y formación de la película se requerirían altas temperaturas por arriba de las condiciones de un proceso farmacéutico, de lo contrario el polímero seria rígido y se rompería al momento de llegar a la tableta, por lo cual es necesario modificar las propiedades del polímero con el empleo de plastificantes que disminuyan la temperatura de transición vítrea, que es la temperatura por debajo de la cual un polímero está en estado cristalino y por encima en estado elástico o flexible, la función del plastificante es mejorar el flujo, reducir la fragilidad, reduce el riesgo de agrietamiento de la película, mejora la adhesión de la película al sustrato y modificar la flexibilidad que tiene el polímero, dichos cambios son producidos por una disminución de las fuerzas

intermoleculares en la cadena del polímero, que generalmente disminuye la tensión, baja la temperatura de formación y disminuye la temperatura de transición vítrea (Porter, 2003).

Los disolventes juegan un papel importante en el acarreo de los materiales de recubrimiento a la superficie de la tableta, teniendo como función disolver o dispersar el polímero y demás aditivos para su posterior atomización sobre el sustrato, donde la evaporación de la película va a depender exclusivamente de la velocidad de evaporación del disolvente, va a estar controlado por el calor latente de evaporación de ese mismo disolvente, por las condiciones de secado en el proceso y por la temperatura mínima de la formación de la película (Aberturas y cols., 2010).

7. CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS

El control analítico de un producto farmacéutico, o de los ingredientes específicos del producto, es necesario para asegurar la inocuidad y eficacia del producto durante todas las fases de su período de actividad, incluyendo el almacenamiento, la distribución y el uso. Idealmente, dicha vigilancia debe efectuarse de conformidad con especificaciones establecidas y comprobadas durante la elaboración del producto. Con esto se asegura que las especificaciones de calidad sean aplicables al material farmacéutico usado para establecer las características biológicas de las sustancias activas, como también a las formas farmacéuticas comercializadas (Comité de Expertos de la OMS, 1992).

7.1. Método analítico

Para el desarrollo farmacéutico de un nuevo medicamento es imprescindible la utilización de un método analítico que permita cuantificar el producto en forma de materia prima o como ingrediente activo de una formulación. Para asegurar confiabilidad, los métodos analíticos se someten a un proceso de validación, en donde se comprueba si el método es lo suficientemente confiable y si los

resultados previstos se obtienen dentro de las condiciones prefijadas. La validación de los métodos analíticos se fundamenta en la determinación de diversos parámetros, que se aplican de acuerdo con la categoría a la que pertenezcan (Castillo y González, 1996).

Un método analítico se define como la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente o varios en una muestra, a los que se le denomina analito. La validación de métodos analíticos es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requerimientos para la aplicación analítica deseada (García y cols., 2002).

Según la USP 37 los métodos analíticos se clasifican en varias categorías para su validación. Los métodos que son objeto de estudio en el presente trabajo pertenecen a la categoría I, "métodos cuantitativos para la determinación del principio activo como materia prima o en formulaciones farmacéuticas" en el análisis de valoración del principio activo y categoría III, “característica propia del desempeño del medicamento, disolución”. Los parámetros de validación que se deben considerar varían según los requisitos legales exigidos por distintas organizaciones. Para métodos de la categoría I, de acuerdo a la USP y la OMS (clase C, “para determinar cuantitativamente la concentración”) evaluarse la linealidad, la exactitud, la precisión (del sistema y del método), robustez y la especificidad y para la metodología clasificación III (clase D, “para evaluar las características de disolución”), se plantea el estudio de la precisión.

Según la norma ISO/IEC 17025 de la Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR, 2000), los laboratorios deben validar todos los métodos que se utilicen en el laboratorio, tanto los desarrollados por ellos mismos como aquellos procedentes de fuentes bibliográficas o desarrollados por otros laboratorios.

En lo referente a la regulación nacional el Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de Febrero de 1988, referente a los establecimientos que se destinen a la fabricación de insumos (medicamentos, fármacos, materias primas y aditivos), establece en el artículo 15, en su tercer punto, que el control de los insumos debe incluir la validación de las técnicas empleadas. Además lo Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, establece en los puntos 6.12.1, 7.3.7, 9.1, 9.3, 9.11, 13.4. La validación de las metodologías analíticas también son requisitos obligatorios de las normas NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos y en la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.

De acuerdo a lo anterior es indispensable contar con un método validado para la cuantificación y el seguimiento de la cinética de los fármacos a estudiar.

7.2. Derivadas espectrofotométricas

La espectrofotometría de derivadas, es una técnica indirecta, implementada a inicios de los años 50, cuando se usó para la separación de dos bandas de absorción con valores de longitud de onda muy cercano (Hager, 1973), es una técnica que hoy en día permite obtener espectros derivados a partir de los correspondientes espectros fundamentales, facilitando la determinación precisa de los máximos llanos y el aislamiento de hombros y señales débiles de un ruido de fondo indeseado (Estrada y Pumachagua, 2007). La presencia de múltiples máximos y mínimos da la oportunidad para la determinación de compuestos activos en presencia de otros compuestos que interfieren o excipientes de formulación (Millership y cols., 2005).

La espectroscopía derivativa utiliza derivadas de absorbancia de primer orden o superior con respecto a la longitud de onda para el análisis cuantitativo o cualitativo, aumentando el uso de esta técnica a partir de la introducción de microcomputadoras a finales de 1970 (Owen, 1995). La derivación del espectro de

orden cero permite la separación de señales sobrepuestas, la eliminación de ruido de espectral causado por la presencia de otros analitos o de la matriz de la solución y de esta manera permitir la cuantificación de dos o más analitos sin previa separación o purificación. Hoy en día, esta técnica se ha convertido en herramienta muy útil, que ayuda a resolver varios problemas analíticos (Patel y cols., 2010).

En términos matemáticos si un espectro se expresa en absorbancia (A) como una función de longitud de onda (λ), las derivadas son:

Orden cero $A = f(\lambda)$

Primer orden $$\frac{dA}{d\lambda} = f'(\lambda)$$

Segundo orden $$\frac{d^2A}{d\lambda^2} = f''(\lambda)$$

Pueden utilizarse métodos ópticos, electrónicos y matemáticos, para generar las derivadas de los espectros. Aunque las técnicas ópticas y electrónicas fueron la base de la primitiva espectroscopía UV-visible, han sido muy superadas por los métodos matemáticos.

La Figura 7.2.1 muestra los efectos de la derivación en una banda Gaussiana simple. Las derivadas de los espectros son siempre más complejos que el espectro de orden cero.

Siendo de interés para el trabajo el uso de la primera derivada espectral, siendo esta que es la velocidad de cambio de la absorbancia frente a la longitud de onda. Empieza y termina en cero, pasando por cero a la misma longitud de onda que la λ_{max} de la banda de absorbancia. Esta derivada tiene una banda positiva y una negativa con un máximo y un mínimo a las mismas longitudes de onda que las de

los puntos de inflexión de la banda de absorbancia. Este función bipolar es característica de todas las derivadas de orden impar (Owen, 2010).

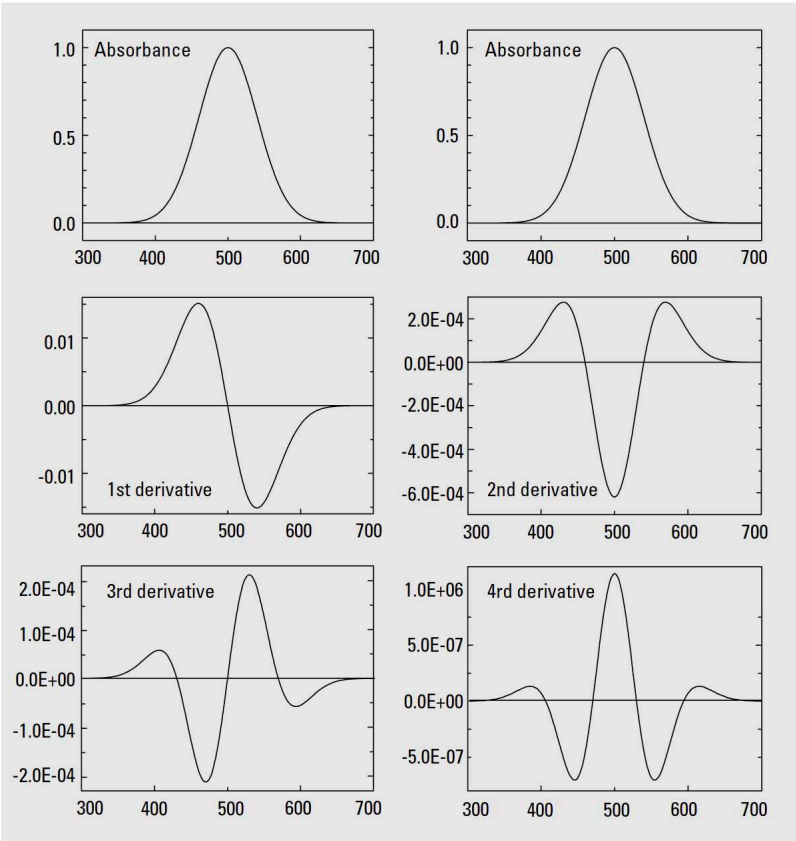


Figura 7.2.1. Derivadas de los espectros de una banda Gaussiana de absorbancia

El presente reporte es el desarrollo de un método espectroscópico sencillo, rápido y sensible para la determinación simultánea de clorhidrato de tizanidina y diclofenaco sódico en mezclas binarias, utilizando la primera derivada espectroscópica.

7.3. Espesor

El espesor de los comprimidos es un parámetro que se debe monitorear lote a lote, el cual puede variar sin que haya cambios en el peso debido a la diferencia de la densidad de la granulación y la presión aplicada a los comprimidos. El espesor no sólo es importante para la reproducción de comprimidos idénticos, sino para asegurarse de que cada lote pueda envasarse con determinados

componentes. Este parámetro también puede impactar en el funcionamiento de las maquinas envasadoras, causando un atascamiento de los comprimidos en las profundidades de las ranuras contadoras (Rudnic y Schwartz, 2003). El espesor de los comprimidos puede determinarse con ayuda de un vernier y puede admitirse una variación del 5% en más o menos, según el tamaño del comprimido.

7.4. Variación de peso

El llenado volumétrico de la cavidad matriz determina el peso del comprimido compactado. La USP estableció tolerancias para los pesos promedio de los comprimidos compactados no recubiertos, que son aplicables cuando contienen 50 mg o más del fármaco o cuando constituye el 50% de peso o más del comprimido. Se pesan 20 comprimidos individualmente y se calcula el peso promedio. La variación del peso promedio respecto del resultado de no más de dos comprimidos no debe diferir más que el porcentaje de la Tabla 7.4.1, y ningún comprimido debe diferir más del doble de ese porcentaje.

Tabla 7.4.1. Especificaciones USP para variación de peso

Peso promedio	Diferencia de porcentaje
130 mg o menos - - - - - - - - -	10
Más de 130 hasta 324 mg - -	7.5
Más de 324 mg - - - - - - - - - -	5

7.5. Resistencia a la fractura

Durante el transporte, acondicionamiento, embalado y manipulación de los comprimidos, éstos están sometidos a tensiones mecánicas que pueden suponer un deterioro de su estructura. Para comprobar la dureza (o de manera más apropiada, resistencia a la fractura) de los comprimidos a la presión, se ejerce sobre ellos una fuerza diametral mediante un durómetro, el cual determina la fuerza necesaria para producir la ruptura del comprimido, que debe estar en proporción directa con su peso.

7.6. Friabilidad

Una propiedad de los comprimidos relacionada con la dureza es la friabilidad, que se mide en un instrumento denominado friabilizador, el aparato está ideado para evaluar su capacidad de resistir el desgaste por rozamiento durante el envasado, la manipulación y el transporte, el procedimiento para determinar la friabilidad de los comprimidos se muestra en el capítulo <1216> Friabilidad de las tabletas de la USP 37.

7.7. Disolución

La prueba de disolución es un ensayo clave para conocer el desempeño de la forma farmacéutica y proporciona información en el control de calidad, desarrollo de procesos y durante la formulación, además es útil para la evaluación del desempeño *in vivo*. En una definición simple, la prueba de disolución proporciona una medida de la cantidad y la velocidad de liberación del fármaco en un medio acuoso bajo un conjunto de condiciones establecidas. El perfil de liberación del fármaco es el resultado de la combinación de las propiedades del principio activo, diseño de la formulación, proceso de manufactura y el ambiente químico y mecánico del método de disolución. La conexión entre el examen de disolución y el desempeño *in vivo* se basa en el hecho de que antes de que el principio activo se absorba, este debe disolverse en el contenido acuoso del tracto gastrointestinal (Long y Chen, 2009).

7.7.1. Cinética de disolución

Los sistemas de liberación controlada tienen como objetivo incrementar la duración del proceso de liberación del principio activo y conseguir que los niveles plasmáticos eficaces se mantengan durante más tiempo. El control de los niveles plasmáticos de un fármaco se pueden lograr mediante modificaciones de las formas farmacéuticas (Bernad y cols., 2003)

7.7.1.1. Modelos de ajuste para cinéticas de liberación

La Tabla 7.7.1.1 muestra los posibles mecanismos de transporte y tipo de liberación de los fármacos en el organismo (Bernad y cols., 2003).

Tabla 7.7.1.1 Mecanismos de transporte y tipos de liberación conforme al modelo semiempírico de Peppas.

Valores de n	Mecanismo de transporte	Tipos de liberación
0.5	Difusión fickiana	Dependiente del tiempo $f(t^{1/2})$
0.5 < n < 1	Transporte no fickiano (anómalo)	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$
1	Transporte caso II	Independiente del tiempo (orden cero)
n < 1	Transporte súper caso II	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$

7.7.1.2. Modelo de cinética de orden cero

La cinética de orden cero o transporte caso II; la velocidad de liberación no cambia con el transcurso del tiempo, el lineal. Este tipo de liberación generalmente es atribuido al mecanismo de hinchamiento (Bernad y cols., 2003).

7.7.1.3. Modelo de cinética de primer orden

También llamadas no fickiana o anómalas; este tipo de cinética presenta una velocidad de liberación inicial rápida, aunque más lenta que la liberación fickiana y va disminuyendo conforme transcurre el tiempo. Existe un combinación entre mecanismo difusional y de hinchamiento (Bernad y cols., 2003).

7.7.1.4. Modelo de Higuchi o de raíz cuadrada

La raíz cuadrada del tiempo o velocidades de liberación fickiana muestran una liberación inicial rápida, seguidas por una disminución en su liberación conforme pasa el tiempo. En este tipo de liberación el mecanismo dominante es el difusional (Bernad y cols., 2003).

8. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lumbalgia representa un importante problema de salud pública por su alta prevalencia, impacto, magnitud y repercusión socioeconómica. Afecta principalmente a la población laboral y genera un incremento en el uso de recursos en su familia, trabajo y en la institución que atiende. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) constituye la octava causa de consulta al Médico Familiar, registrándose un total de 907,552 consultas en el primer nivel de atención (División Técnica de Información Estadística en Salud, 2007). El Diclofenaco pertenece a la clase de medicamentos llamados antiinflamatorios no esteroides (AINE), siendo éstos la primera elección para el tratamiento de lumbalgia, mientras que la Tizanidina pertenece a una clase de medicamentos llamados relajantes del músculo esquelético, siendo un agonista en los receptores α_2-adrenérgicos y presumiblemente reduce la espasticidad mediante el aumento de la inhibición presináptica de las neuronas motoras, permitiendo que los músculos se relajen. Dichos fármacos se administran en el estado agudo y crónico de la lumbalgia sin que exista en el mercado una forma de administración que lleve a ambos fármacos en un medicamento, debido a las incompatibilidades en la formulación y aunque ambos principios activos se encuentran comercializados como tabletas de liberación prolongada, un sistema que pueda liberar ambos y controlar su velocidad de entrega podría garantizar un mayor cumplimiento en la terapia del paciente.

9. HIPÓTESIS

Un comprimido osmóticos multicapa tipo sándwich que contenga como principios activos clorhidrato de tizanidina y diclofenaco sódico en capas independientes, permitirá su liberación simultánea y controlada por 24 horas, en un 100% de los principios activos.

10. OBJETIVO

10.1. Objetivo general

Elaborar comprimidos osmóticos multicapa tipo sándwich, diseñados con una capa de Diclofenaco Sódico y otra capa de Clorhidrato de Tizanidina, separadas por una capa de empuje para la liberación simultánea y controlada de los fármacos.

10.2. Objetivos específicos

- Efectuar pruebas de compatibilidad de los excipientes y fármacos mediante calorimetría diferencial de barrido.
- Desarrollar y validar un método analítico de cuantificación de los principios activos para la prueba de disolución.
- Elaborar los comprimidos tricapa y posteriormente recubrirlos en un bombo convencional.
- Realizar pruebas de control de calidad de los comprimidos elaborados.
- Estudiar la cinética de liberación *in vitro* de un sistema osmótico, con el fin de demostrar que puede ser utilizado como un sistema de liberación controlado de clorhidrato de tizanidina y diclofenaco sódico, durante un periodo prolongado.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

11. MATERIALES

- ✓ Clorhidrato de tizanidina (Lote ACDH002461). Dr. Reddy's de México. Donada por MSD México.
- ✓ Diclofenaco sódico (Lote DFS/19080143). FMC México Donada por la Facultad de Química de la UNAM.
- ✓ Sustancia de referencia secundaria de Tizanidina (Lote ACEH002596). Dr. Reddy's de México. Estandarizada y donada por MSD México.

- ✓ Sustancia de referencia primaria de Diclofenaco Sódico (lote H2K051). USP Reference Standards. Donada por MSD México.
- ✓ Polyox® WSR N-80 (200,000 Da). Donada por Colorcon de México.
- ✓ Polyox® WSR Coagulant (5,000,000 Da). Donada por Colorcon de México
- ✓ Polyox® WSR-303 (7,000,000 Da). Donada por Colorcon de México .
- ✓ Methocel™ K100LV Premium. Donada por Colorcon de México .
- ✓ Methocel™ K4M Premium. Donada por Colorcon de México.
- ✓ Methocel™ K15M Premium. Donada por Colorcon de México .
- ✓ Avicel PH-102 (Celulosa microcristalina PH-102). Donada por FMC México .
- ✓ Avicel PH-200 (Celulosa microcristalina PH-200). FMC México. Donada por la Facultad de Química de la UNAM.
- ✓ Cloruro de sodio. J.T. Baker.
- ✓ Opadry® CA. Donada por Colorcon de México .
- ✓ Metanol grado HPLC. BDH. VWR México.
- ✓ Metanol reactivo para análisis. Meyer.
- ✓ Acetonitrilo grado HPLC. BDH. VWR México.
- ✓ Fosfato monobásico de potasio. Meyer.
- ✓ Fosfato dibásico de potasio. Meyer.
- ✓ Ácido fosfórico. JT Baker México.
- ✓ Ácido acético glacial. Merck México.
- ✓ Ácido perclórico. Merck México.
- ✓ 1-pentanosulfonato de sodio. Sigma-Aldrich Mexico.
- ✓ Sulfato de amonio. JT Baker México.
- ✓ Agua desionizada y grado HPLC.

12. EQUIPOS

- ✓ Espectrofotómetro UV-Visible Varian Cary 50.
- ✓ Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Waters Alliance HPLC System.
- ✓ Espectrofotómetro infrarrojo PerkinElmer FT-IR Spectrum RX *I.*
- ✓ Potenciómetro Φ310 pH Meter.

- ✓ Potenciómetro Mettler Toledo SevenMulti.
- ✓ Balanza analítica Mettler Toledo AB204-S/FACT.
- ✓ Balanza analítica Mettler Toledo AX-205.
- ✓ Estufa de secado Felisa.
- ✓ Calorímetro Diferencial de Barrido DSC1, Mettler Toledo.
- ✓ Difractor láser Beckman Coulter LS 13 320.
- ✓ Microscopio Novex B trinocular BTS LED.
- ✓ Prensa hidráulica marca Carver.
- ✓ Columna ZORBAX Eclipse Plus XDB-C18 con dimensiones de 4.6 x 250 mm y tamaño de partícula de 5 µm (prueba: compuestos relacionados).
- ✓ Columna ZORBAX Eclipse XDB-C8 con dimensiones de 4.6 x 150 mm y tamaño de partícula de 5 µm (prueba: valoración).
- ✓ Viscosímetro Brookfield DV2T.
- ✓ Bombo convencional de acero inoxidable, esférico de 13 L de capacidad, con secador adaptado de corriente regulada.
- ✓ Pistola de atomización Binks 460.
- ✓ Disolutor Hanson Research.

13. METODOLOGÍA

13.1. Estudios de preformulación

13.1.1. Caracterización y determinación de los principios activos

El análisis de las materias primas para clorhidrato de tizanidina (TZ) y diclofenaco sódico (DF) se llevó a cabo en el laboratorio de desarrollo farmacéutico de MSD México bajo las pruebas establecidas en la monografía de la USP 37 NF32 correspondiente a cada activo. Se realizó la prueba de higroscopicidad de acuerdo al capítulo 5.11 de la Farmacopea Europea, sometiéndose aproximadamente 500 mg de muestra en solución saturada de sulfato de amonio por 24 horas y se determinó si la muestra es higroscópica. En las pruebas reológicas se determinó el

índice de Hausner, mediante el depósito de 15 g de producto en una probeta graduada de 100 mL por triplicado y calculando el valor medio. Con la finalidad de desarrollo metodológico para el control de calidad de la forma farmacéutica final se efectuaron estudios de solubilidad del principio activo.

13.1.2. Caracterización de los polímeros

13.1.2.1. Propiedades de hinchamiento

Se realizó un estudio por triplicado de seis comprimidos cilíndricos de 13 mm de diámetro y 500 mg de peso fabricados de polímero puro de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en sus grados Methocel™ K15M Premium (HPMC K15M), Methocel™ K4M Premium (HPMC K4M), Methocel™ K100LV Premium (HPMC K100LV), Polyox® WSR N-80 (PEO WSR N-80), Polyox® Coagulant (PEO WSR Coagulant) y Polyox® WSR-303 (PEO WSR-303), éstos fueron comprimidos con 500 psi, para la prueba se utilizó agua purificada a temperatura ambiente. A fin de evaluar la absorción de agua en los comprimidos hinchados se retiró rápidamente el exceso de agua en la superficie del gel, y se midieron y pesaron inmediatamente a las 0, 5, 9, 18 y 24 horas. Las relaciones de hinchamiento se calcularon utilizando la ecuación:

$$\alpha = \frac{W_t - W_{t0}}{W_{t0}} x100\%$$

donde α representa la relación de hinchamiento y W_t y W_{t0} representa el peso de la tableta en cierto tiempo y en el tiempo inicial, respectivamente. Los valores de α se promediaron para disminuir cualquier error.

13.1.2.2. Viscosidad de los polímeros

Para la determinación de la viscosidad de los polímeros se controló la temperatura de las soluciones a 20 ºC ± 0.2 ºC y que el porcentaje de torque se situó entre 10% y 100% por indicaciones del propio manual del viscosímetro Brookfield®, las agujas utilizadas fueron del modelo RV. Todas las soluciones fueron preparadas a una concentración de 2% w/v, utilizando como parámetro control que el torque del equipo estuviera entre el 40 y 60%, utilizando diferentes velocidades y agujas.

13.1.3. Determinación del tamaño de partícula

El análisis de la distribución del tamaño de partícula de los excipientes y principios activos se realizó por medio de la técnica de difracción laser, leyéndose la muestra por duplicado y promediando los valores de cada determinación.

13.1.4. Estudios de compatibilidad fármaco - excipiente

La prueba de compatibilidad fisicoquímica entre los fármacos y excipientes utilizados se realizaron mediante análisis de DSC en mezclas 1:1 de los fármacos con los excipientes estresadas durante 24 horas en cámara climática a 40 ºC/ 75 % de humedad relativa. Como pruebas confirmatorias se recurrió al análisis espectrofotométrico de infrarrojo, utilizando las muestras estresadas. Para el análisis por DSC se utilizó entre 2 y 4 mg de muestra que se colocó en un crisol de aluminio, sellado y perforado con una tapa de aluminio. Las velocidades de calentamiento fueron 10 °C/min. Todas las mediciones se realizaron en atmosfera de nitrógeno entre 30 °C a 400 °C.

13.2. Formulación

Con base en trabajos publicados de elaboración de comprimidos osmóticos tipo sándwich y estudios de funcionalidad de polímeros de liberación controlada

(Kumaravelrajan y cols., 2010; Bin y cols, 2009 y Maggi y cols, 2000) se elaboraron 2 formulaciones que comprenden la unión de 3 capas de polvo; 2 capas de fármaco más excipientes y una capa media de un polímero hidrófilo hinchable de alto peso molecular más excipientes. En la primera formulación (F1), el polímero de empuje y el polímero de sostén del fármaco son óxidos de polietileno (PEO) de la marca Polyox® (Tabla 13.2.1) y en la segunda formulación (F2) se usó como polímero funcional hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de la marca Methocel™ (Tabla 13.2.2). Las tabletas fueron elaboradas en una prensa hidráulica manual marca Carver, con punzones lenticulares y matriz de 10 mm de diámetro.

Tabla 13.2.1. Formulación 1 (F1) donde el polímero funcional utilizado fue óxido de polietileno.

Comprimido	Compuestos	Cantidad básica (mg)	% Compuesto / Capa
Capa del Clorhidrato de Tizanidina (122 mg)	TZ	12	9.83
	PEO 200,000 Da	91	74.59
	NaCl	13	10.65
	MCC PH-102	6	4.92
Capa del Diclofenaco Sódico (210 mg)	DF	100	57.69
	PEO 200,000 Da.	91	35.00
	NaCl	13	5.00
	MCC PH-102	6	2.31
Capa de empuje (170 mg)	PEO 5,000,000 Da.	102	60.00
	NaCl	51	30.00
	MCC PH-102	17	10.00

Tabla 13.2.2. Formulación 2 (F2) donde el polímero funcional utilizado fue hidroxipropilmetilcelulosa.

Comprimido	Compuestos	Cantidad básica	% Compuesto / Capa
Capa del Clorhidrato de Tizanidina (127 mg)	TZ	12	9.45
	HPMC K100LV	50	39.37
	NaCl	10.4	8.19
	Avicel PH-200	50	39.37
	Estearato de magnesio	2	1.57
	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	2	1.57
	Laca azul	0.6	0.47
Capa del Diclofenaco Sódico (195 mg)	DF	100	51.28
	HPMC K100LV	40	20.51
	NaCl	11	5.64
	Avicel PH-200	40	20.51
	Estearato de magnesio	2	1.03
	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	2	1.03
Capa de empuje (172 mg)	HPMC K4M	102	59.30
	NaCl	38	22.09
	Flowlac	30.8	17.91
	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	1.2	0.70

13.3. Desarrollo y validación del método analítico

Para la validación del método analítico se molieron 10 tabletas tricapa que contenían 100 mg de diclofenaco sódico (DF) y 12 mg de clorhidrato de tizanidina (TZ), se trituraron hasta obtener un polvo fino; para la determinación del contenido de TZ y DF se pesaron de manera individual muestras equivalentes a 20 mg de cada fármaco, disolviéndose y aforándose con metanol en un volumen de 100 mL, posteriormente se filtró con papel Whatman No. 541, se tomó una alícuota de 3 mL y se llevó a un volumen de 200 y 50 mL respectivamente con buffer de fosfatos pH 6.8, el procedimiento se realizó en cada análisis.

A partir de soluciones estándares de concentración de 12 µg/mL de DF y 3 µg/mL de TZ, se realizó un barrido espectral de 200 nm a 400 nm de muestras individuales y combinada de los activos y se utilizó la primera derivada de los espectros para determinar la longitud de onda donde uno genere una respuesta y otro se haga cero. Se seleccionó 247.5 nm y 313 nm como longitudes de onda para la lectura del clorhidrato de tizanidina y diclofenaco sódico, respectivamente.

Los parámetros de desempeño evaluados para la valoración fueron: especificidad, linealidad, rango, exactitud, precisión, límite de cuantificación y límite de detección para la valoración conforme a la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

(a) **Especificidad:** Se evaluaron preparaciones que contenían las sustancias de interés, placebo y placebo cargado. Criterio de aceptación: La respuesta del método a la longitud de onda seleccionada solo se deberá al analito.

(b) **Linealidad del sistema:** Se construyó una curva de calibración de cinco puntos para cada activo con solución estándar de TZ (1.8, 2.4, 3.0, 3.6 y 4.2 µg/mL) y DF (4, 8, 12, 16, 20 µg/mL), el análisis se realizó por triplicado. Se realizó el análisis de regresión lineal para determinar la mejor linealidad del método así como para generar la ecuación de la curva de calibración: y= mx + b, donde ***y*** es la respuesta de absorbancia derivada, ***x*** la concentración, ***m*** la pen- diente y ***b*** el intercepto. El rango del método analítico se decidió a partir del intervalo entre el nivel superior e inferior de las curvas de calibración. Criterio de aceptación: r2 ≥ 0.98.

(c) **Linealidad del método:** Se evaluara por el método de placebo cargado al 100% por triplicado, seleccionando dos niveles superior (120%) e inferior (80%) por triplicado, manteniendo constante la cantidad de placebo analítico en los tres niveles, utilizando la de referencia el estándar de cada fármaco en las mismas condiciones y se determinara la cantidad recuperada de cada analito. Criterio de aceptación: 97%-103%, CV ≤ 3% y $r^2 \geq 0.98$.

(d) **Exactitud:** Mediante estudios de recobro por el método de placebo cargado, adicionado de una cantidad conocida de TZ y DF a las muestras en tres niveles de concentración, 80%, 100% y 120%. El error relativo (RE) se usó como una medida de la exactitud, RE=[((encontrado-agregado)/agregado)x100]. Criterio de aceptación: 97%-103% y no más de ±3 de error relativo.

(e) **Precisión**: Se evaluó por medio de la repetitividad y la precisión intermedia. La repetitividad se evaluó con la exactitud del sistema. La precisión intermedia, se realizó por triplicado para cada muestra a la concentración de 100%. La valoración y las diluciones, se prepararon por 2 analistas, en 2 días diferentes. El coeficiente de variación (CV) se uso como medida de la precisión. Criterio de aceptación: El CV ≤ 3%.

(f) **Límite de detección (LD) y cuantificación (LC):** Se determinaron en base a la desviación estándar de la respuesta y la pendiente de las respectivas curvas de calibración. Criterio de aceptación: $r^2 \geq 0.98$.

(g) **Estabilidad de la muestra:** Se evaluó analizando por triplicado y bajo condiciones de temperatura ambiente (TA) y refrigeración de las soluciones stock de cada fármaco a los 0, 24 y 48 h, determinándose la diferencia absoluta AD=[((Inicio–Final)/Inicio)x100] de cada fármaco recuperado a las 24 y 48 h. Criterio de aceptación: Diferencia porcentual absoluta ≤ 3%.

Para la disolución sólo se validó repetibilidad y linealidad.

(a) **Linealidad:** Para el análisis de la linealidad se realizó el modelo de 3 determinaciones para 5 concentraciones diferentes, que representan el 40%, 60%, 80%, 100% y 120% de la cantidad teórica declarada, y se determinó la ecuación de la recta, el coeficiente de correlación y los coeficientes de variación de los factores de respuesta y ensayo de proporcionalidad. Criterio de aceptación: r2 ≥ 0.98.

(b) **Repetibilidad:** La repetibilidad se estudió sobre la base de 6 determinaciones y se determinaron los valores medios, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

(c) **Estabilidad de la muestra:** Se evaluó sobre 6 determinaciones durante 48 horas mantenido la muestra bajo condiciones de disolución. Criterio de aceptación: Diferencia porcentual absoluta $\leq$ 3%.

Para evaluar la disolución se emplearon las siguientes condiciones:

- Volumen: 900 mL
- Aparato 2: paletas
- Velocidad: 50 rpm
- Medio de disolución: buffer de fostatos pH 6.8
- Tiempo de disolución: 24 horas

Para el análisis se disolvió una cantidad exacta del estándar de referencia de TZ y DF con buffer de fosfatos pH 6.8 de modo que se obtuviera una solución con una concentración final de 8 µg/mL y 11.11 µg/mL de TZ y DF, respectivamente. Las muestras fueron preparadas de la siguiente manera: se añadió la tableta sin recubrir en cada una de las plazas del disolutor bajo las condiciones ya descritas, luego de transcurrido el tiempo de duración del ensayo (24 horas), se extrajo una alícuota de 10 mL la cual fue filtrada, y posteriormente se procedió a tomar una alícuota de 3 mL y llevarla a 5 mL para la cuantificación de TZ (8.0 µg/mL) y una alícuota de 0.5 mL y llevada al mismo volumen final para el DF (11.11 µg/mL), una vez preparadas las muestras se procedió a la lectura en el espectrofotómetro UV-Vis.

Para el estudio de la estabilidad, el mismo ensayo fue utilizado llevándose el análisis hasta las 48 horas, determinándose la diferencia absoluta, Di=[((Inicio–Final)/Inicio)x100] de cada fármaco recuperado a las 36 y 48 h.

13.4 Reología de la mezcla

13.4.1. Tiempo óptimo de mezclado

El método empleado para el mezclado de TZ (Tabla 13.2.1) fue mediante un mezclado geométrico por la poca cantidad del principio activo en la mezcla total (Dash y cols., 2013), en donde se incorporó en primera instancia Avicel PH-102, TZ y 1ra parte del óxido de polietileno (PEO), los polvos se mezclaron por 3 minutos, transcurrido el tiempo, se adicionó al mezclador la segunda parta del PEO y el cloruro de sodio, mezclándose por 3 minutos más, finalmente se adicionó la 3ra parte del PEO, a partir de esta adición se determinó el tiempo de mezclado de la mezcla total.

Para cuantificar el grado de mezclado, se elaboraron gráficas de desviación estándar vs. tiempo de mezclado. De dicha gráfica se pudo determinar el denominado tiempo óptimo de mezclado, que es el tiempo al cual se alcanza un mezclado al azar (Twitchell, 2004). Se preparó 150 g de cada capa. El mezclado se realizó en un mezclador de pantalón a 9 rpm para cada capa, tomando como puntos de muestreo el fondo del pantalón y las dos entradas superiores del equipo.

13.4.2. Flujo

Para la evaluación del flujo de los polvos de las capas que conformaron el comprimido tricapa de cada formulación se calculó el índice de Hausner, índice de Carr, velocidad de flujo y ángulo de reposo de acuerdo al capítulo <1174> Fluidez de polvos de la USP 37.

13.5. Elaboración de la tableta osmótica

13.5.1. Compresión

La elaboración de las tabletas se realizó en una prensa hidráulica Carver Press modelo 3853 y una matriz con cavidad para punzones cóncavos de 10 mm de diámetro. El procedimiento para elaborar el comprimido tricapa consta de 2 precompresiones y una compresión final. En el proceso se depositó primero la capa de TZ y se aplicó la primera precompresión, a manera de lograr un empaquetamiento compacto (fase de consolidación de la compactación de polvos) y evitar la deformación plástica que evitaría la unión entre capas (Rudnic y Shwartz, 2003), posteriormente se deposita la capa de empuje y se realizó la segunda precompresión a la misma fuerza que la primera y finalmente se colocó la capa de DF y con ésta la compresión final.

13.5.2. Control de calidad de los comprimidos

Para asegurar la calidad y consistencia del producto se determinaron mediciones de la altura y diámetro, variación de peso, resistencia a la fractura, friabilidad y valoración de las tabletas sin recubrir.

13.5.3. Recubrimiento

Los núcleos de las formulaciones F1 y F2 fueron recubiertos con Opadry® CA, un sistema de recubrimiento pelicular osmótico de un solo paso, constituido por acetato de celulosa como polímero funcional que actúa como una barrera para controlar la difusión de agua en el núcleo del comprimido y la liberación del fármaco sea sólo por el orificio de entrega de las tabletas osmóticas y Polietilenglicol 3350 (PEG) como formador de poros y agente plastificante, los componentes del sistema de recubrimiento se encuentran en una proporción 9:1 w/w de polímero y plastificante, respectivamente. El Opadry® CA fue disuelto al 7% (w/v) en una mezcla de acetona y agua en una proporción 94:6,

respectivamente, con el objetivo de obtener ganancia en peso para F1 de 10% (F1C10), 14% (F1C14) y 18% (F1C18). Para F2 se llevó a un aumento en peso de 6% (F2C6), 10% (F2C10), 14% (F2C14) y 18% (F2C18). El recubrimiento se realizó en bombo convencional.

13.5.4. Perforación de las tabletas

Las tabletas recubiertas de la F1 y F2 se perforaron de cada lado con broca de 0.5 mm para F1 y 1.5 para F2, debido principalmente al tamaño de partícula de los excipientes de la formulación 2 y así permitir la salida del fármaco desde el interior de la tableta osmótica.

13.6 Perfiles de disolución

Se evaluó el perfil de disolución en buffer de fosfatos pH 6.8 a 50 rpm, aparato II en un disolutor Hanson Research conforme a la validación de la metodología para el ensayo de disolución, tomando muestreo a las 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

14. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

Cuando se plantea la realización de estudios de preformulación es imprescindible la identificación, caracterización fisicoquímica y reológica de los componentes de la formulación, y de esta manera tener una base para el correcto desarrollo de la formulación y del método analítico para la evaluación de los parámetros de desempeño del producto final.

El estudio de cualquier activo debe comenzar con la determinación de identidad y pureza. Tales pruebas son necesarias para identificar degradantes, contaminantes y pueden incluirse pruebas organolépticas como color, olor y sabor. Otras pruebas

aparte de la valoración que pueden ayudar a determinar la pureza de los compuestos, son: Punto de fusión, rotación específica, pH, metales pesados, residuo de ignición, etc. Las impurezas pueden ocasionalmente afectar la estabilidad. (Baertschi y cols., 2011)

14.1. Caracterización y determinación del clorhidrato de tizanidina

14.1.1. Análisis de la materia prima

Se resumen los resultados en la Tabla 14.1.1.

Tabla 14.1.1. Resultados del análisis de materia prima de TZ.

Parámetro	Resultado	Especificación
1. Descripción	Polvo cristalino ligeramente amarillo.	Polvo cristalino casi blanco o ligeramente amarillo.
2. Solubilidad	Poco soluble en agua y en metanol.	Poco soluble en agua y en metanol.
3. Identificación		
3.1 Absorción infrarroja	Cumple	Coincide con la sustancia de referencia (Figura 12.2.1.1 y 12.2.1.2).
3.2 Ensayo por HPLC	Cumple	El tiempo de retención del pico del Clorhidrato de Tizanidina de la preparación de la muestra en la valoración cromatográfica corresponde con el obtenido de la preparación del estándar.
3.3 Ensayo de cloro	Cumple	Cumple con la prueba.
4. pH	4.4	Entre 4.3 y 5.3.
5. Pérdida por secado	0.01%	No pierde más de 0.5% de su peso.
6. Compuestos Relacionados		
6.1 Impureza A	No se detecta	No más del 0.1%.
6.2 Impureza B	0.002%	No más del 0.1%.
6.3 Impureza C	No se detecta	No más del 0.1%.
6.4 Otras impurezas	0.046%	No más del 0.1%.
7. Valoración	100.0 %	No menos de 98.0 por ciento y no más que 102.0% de $C_9H_8ClN_5S$.

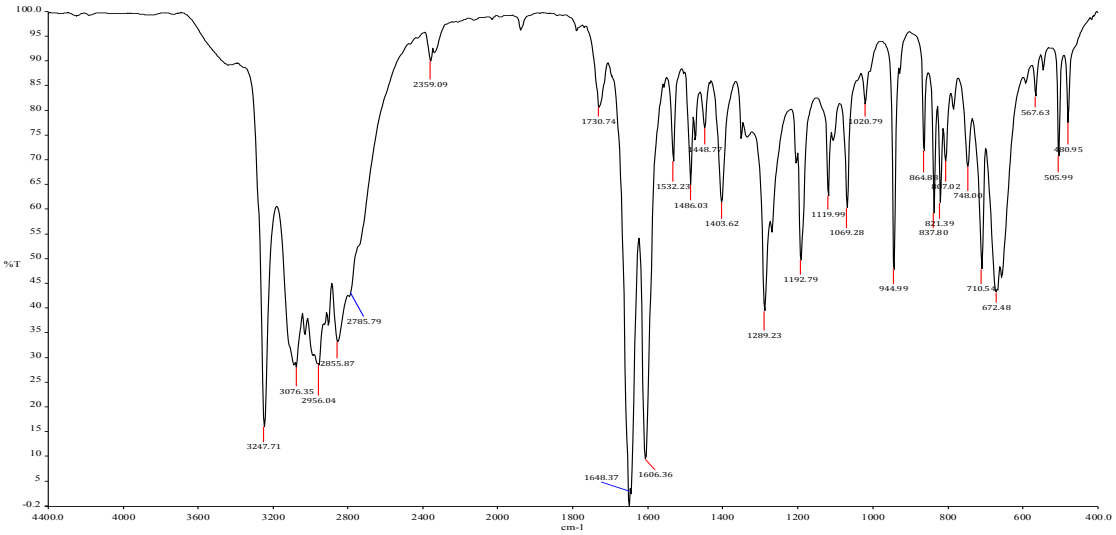


Figura 14.1.1.1. Espectro infrarrojo de materia prima de TZ.

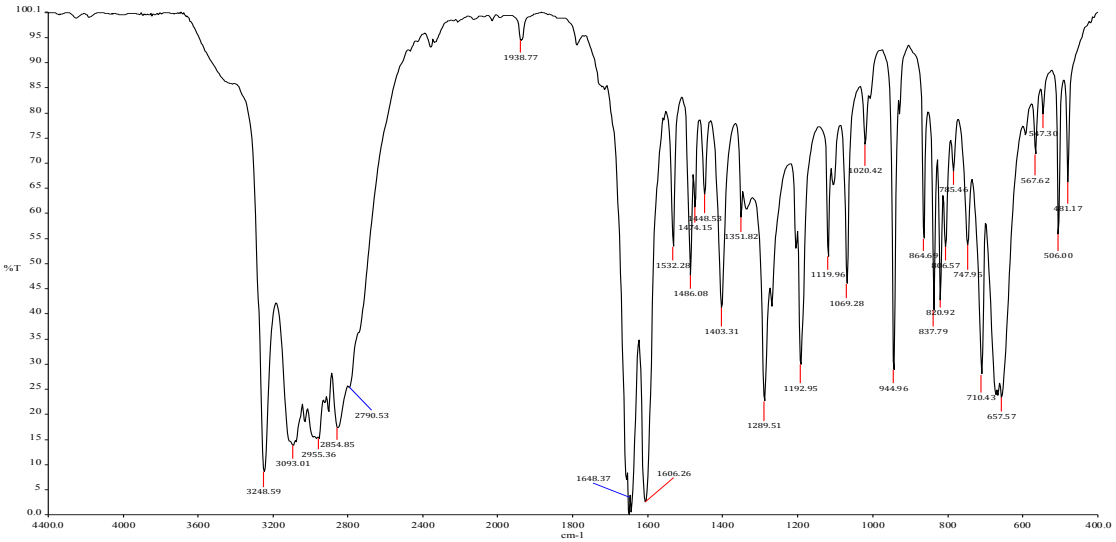


Figura 14.1.1.2. Espectro infrarrojo de la sustancia de referencia de TZ.

En la prueba de identificación por cromatografía se observa que el analito eluye en el mismo tiempo de retención que la referencia (Figura 14.1.1.3), la prueba se llevó a cabo bajo las condiciones cromatográficas de la valoración.

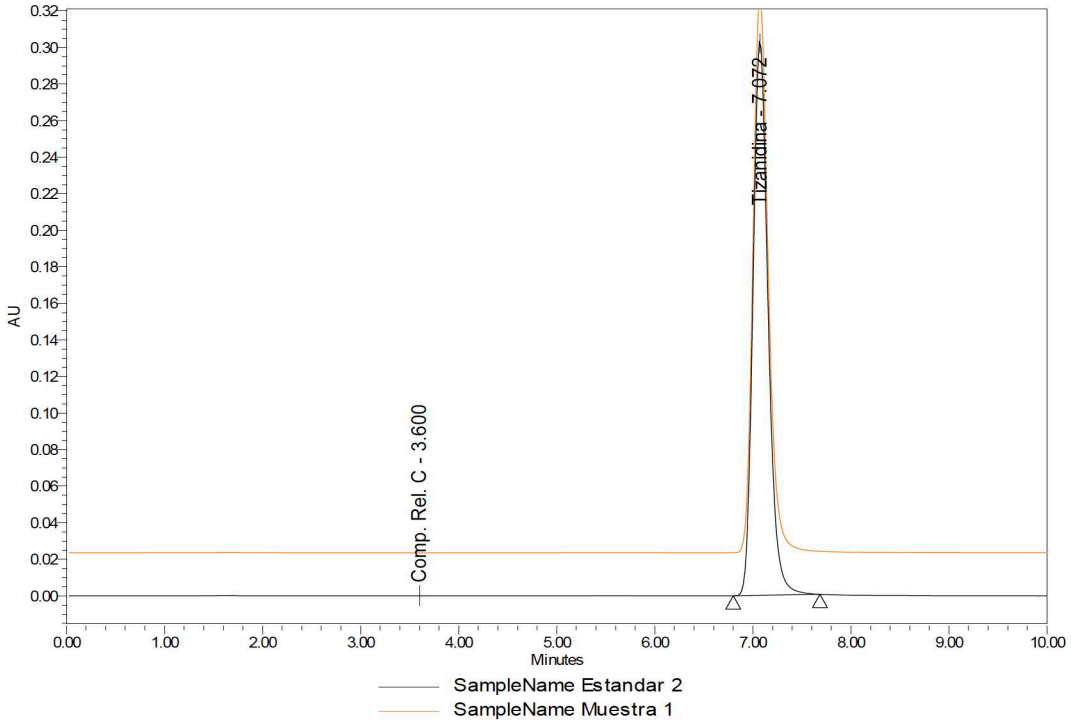


Figura 14.1.1.3. Cromatogramas sobrepuestos de una muestra de la materia prima y el estándar de referencia de TZ, teniendo un tiempo de retención de 7.07 minutos.

Para la valoración se ajustó la fase móvil a una proporción 73:27 de buffer de fosfato monobásico de potasio pH 7.3 y acetonitrilo con el fin de cumplir con las condiciones de aptitud del sistema, valorándose la materia prima a partir de 3 preparaciones independientes.

14.1.2 Tamaño y morfología de las partículas

La Figura 14.1.2.1 se indica la distribución del tamaño de partícula, así como la morfología de la materia prima. La Tabla 14.1.2.1 indica los resultados estadísticos obtenidos y la Tabla 14.1.2.2 la distribución del tamaño de partículas y el porcentaje de partículas acumuladas.

Tabla 14.1.2.1. Resultados estadísticos obtenidos del tamaño de partícula.

Promedio	Mediana	Moda	D10	D50	D90
19.28	12.84	13.61	2.53	12.84	46.33

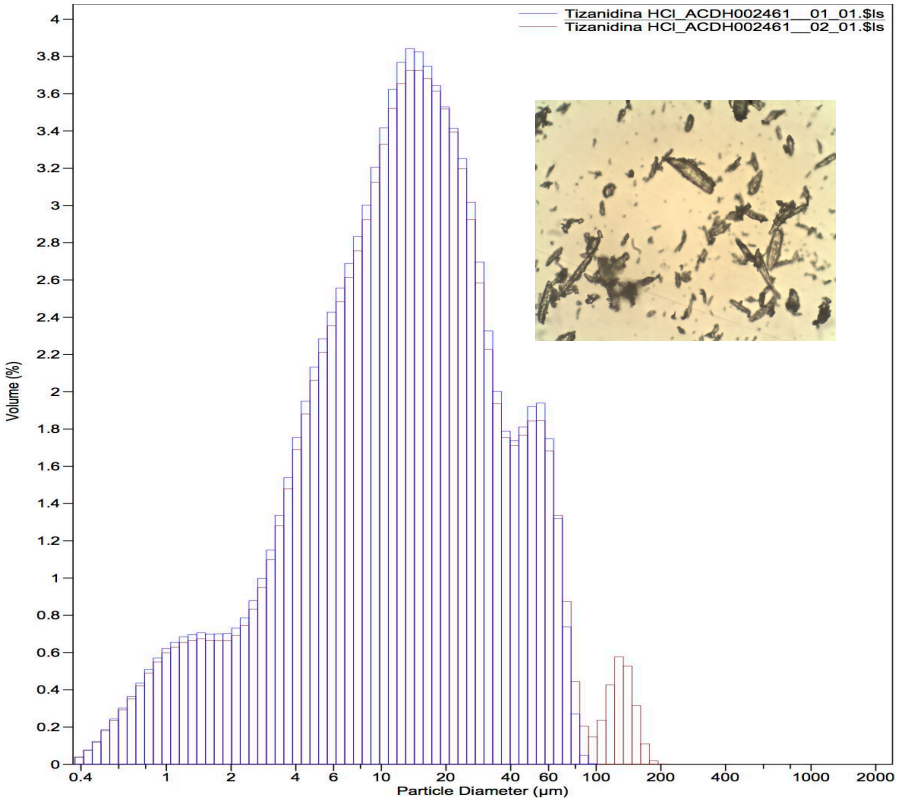
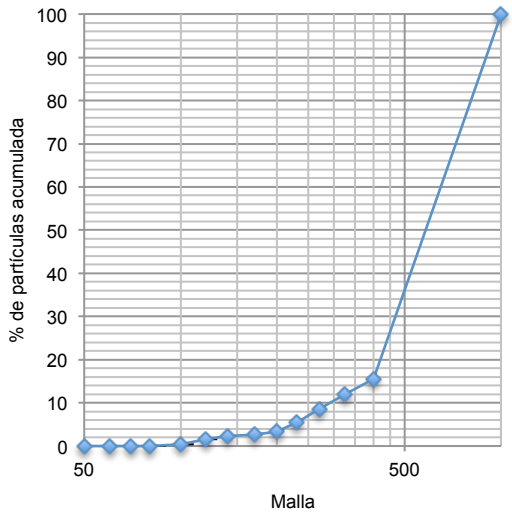


Figura 14.1.2.1. Distribución del tamaño de partículas de TZ y su morfología en forma de cristales como escamas regulares.

Tabla 14.1.2.2. Distribución porcentual de las partículas y frecuencia acumulada de los datos y su representación gráfica.

Malla	% partículas retenidas	% partículas acumuladas
50	0	0
60	0	0
70	0.000058	0.000058
80	0.02	0.02
100	0.38	0.40
120	1.12	1.52
140	0.81	2.33
170	0.36	2.69
200	0.73	3.42
230	2.01	5.43
270	3.14	8.57
325	3.35	11.9
400	3.63	15.6
999	84.4	100.0



14.1.3. Higroscopicidad

Se obtuvo un resultado de 0 % de absorción de humedad. Esta propiedad está relacionada con la baja solubilidad del fármaco en agua (Tong y Wen, 2008). Debido a su baja absorción de humedad, el activo es estable bajo condiciones ambientales y no requeriría un empaque especial (Bowker y Stahl, 2011).

14.1.4. Densidad aparente y compactada.

La densidad aparente calculada fue de 0.33 g/mL y la densidad compactada 0.53 g/mL, determinándose a partir del resultado del índice de Hausner igual a 1.62 que tiene un flujo pobre del principio activo puro.

14.1.5 Estudio de solubilidad

Los resultados se resumen en la Tabla 14.1.5.

Tabla 14.1.5. Solubilidad de TZ.

Medio	Resultado
Agua	Poco soluble
Metanol	Soluble
Etanol	Ligeramente soluble
Ácido clorhídrico 0.1 N	Soluble
Buffer de fosfatos pH 6.8	Ligeramente soluble

14.2. Caracterización y determinación de diclofenaco sódico

14.2.1 Análisis de la materia prima

Los resultados resumidos se muestran en la Tabla 14.2.1.

Tabla 14.2.1. Resultados del análisis de materia prima de DF.

Parámetro	Resultado	Especificación
1. Descripción	Polvo cristalino ligeramente amarillo.	Polvo cristalino casi blanco o ligeramente amarillo.
2. Solubilidad	Ligeramente soluble en agua y en metanol.	Ligeramente soluble en agua y en metanol.
3. Identificación		
3.1 Absorción infrarroja	Cumple	Coincide con la sustancia de referencia (Figura 12.3.1.1 y 12.3.1.2)
3.2 Ensayo por HPLC	Cumple	El tiempo de retención del pico de diclofenaco sódico de la preparación de la muestra en la valoración cromatográfica corresponde con el obtenido de la solución de resolución en la pureza cromatográfica.
3.3 Ensayo de sodio	Cumple	Cumple con la prueba.
4. Color de la solución	La solución es incolora y su absorbancia es 0.000175	Una solución 1 en 20 de diclofenaco sódico en metanol es incolora o ligeramente amarilla, y su absorbancia determinada en una celda de 1 cm a 440 nm no es mayor a 0.050, usando metanol como blanco.
5. Aspecto de la solución	Cumple	La solución es clara.
6. pH	7.2	Entre 7.0 y 8.5.
7. Pérdida por secado	0.14%	No más de 0.5%.
8. Pureza cromatográfica		
8.1 Impurezas individuales	No se detectaron	No más de 0.2% de impurezas individuales.
8.2 Impurezas totales	No se detectaron	No más de 0.5% de impurezas totales.
9. Valoración	100.2%	Contiene no menos de 99.0 por ciento y no más de 101.0 por ciento de diclofenaco sódico, calculado con referencia a la sustancia seca.

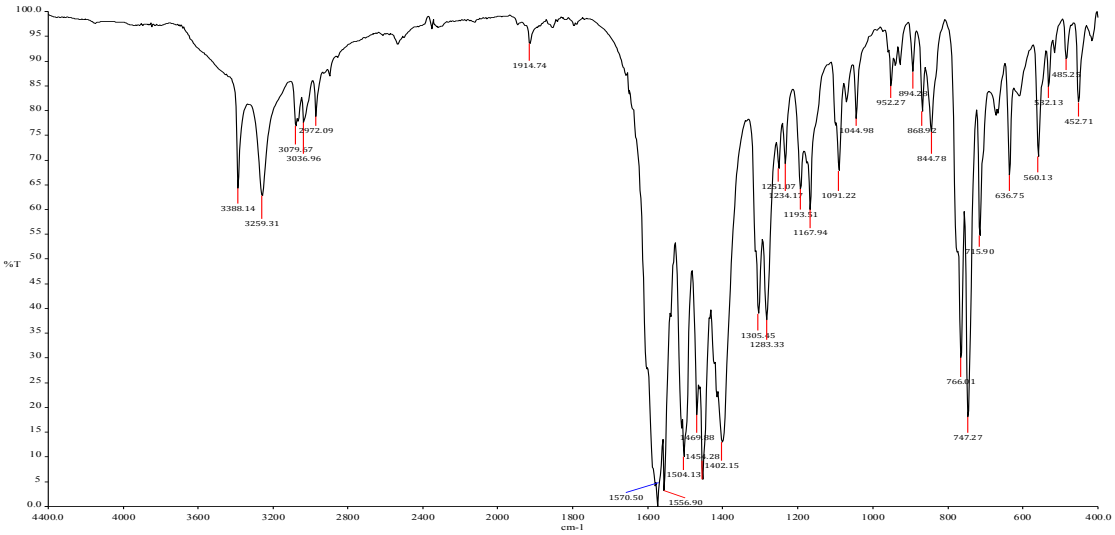


Figura 14.2.1.1. Espectro infrarrojo de materia prima de DF.

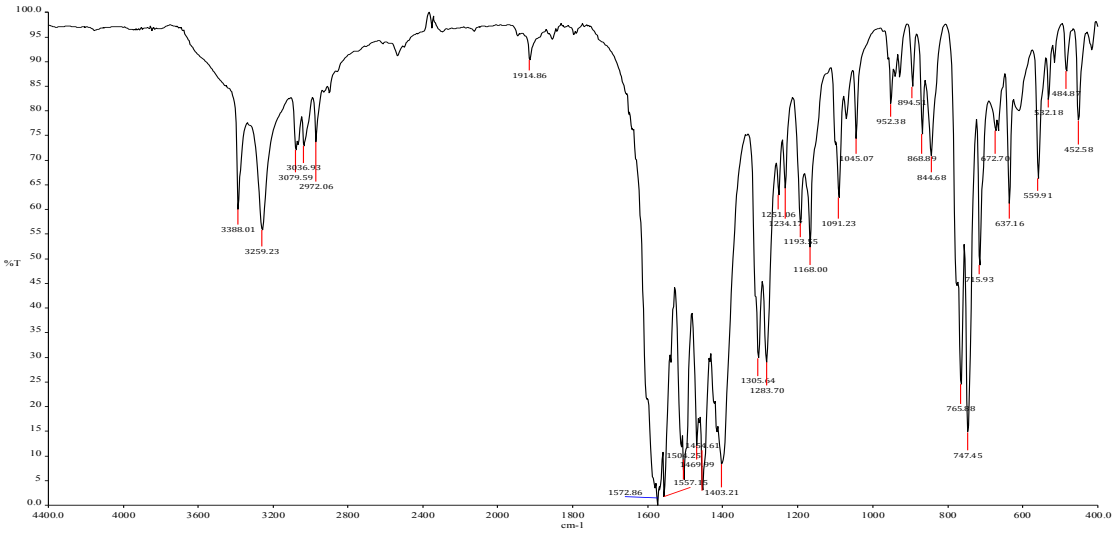


Figura 14.2.1.2. Espectro infrarrojo de la sustancia de referencia de DF.

En la identificación por cromatografía se observó que el analito eluye en el mismo tiempo de retención que la referencia (Figura 14.2.1.3).

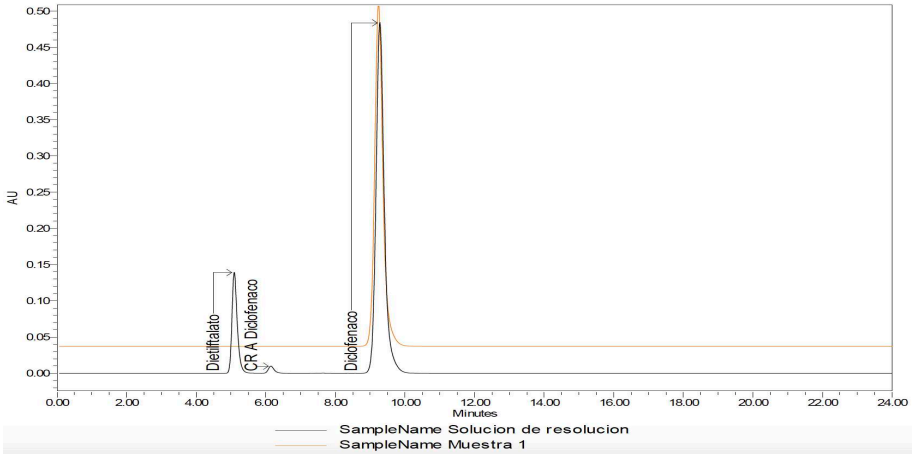


Figura 14.2.1.3. Cromatogramas sobrepuestos de una muestra de la materia prima y el estándar de referencia de DF, teniendo un tiempo de retención de 9.27 minutos.

La pureza del producto se determinó mediante una titulación no acuosa de 250 mg de muestra por triplicado en 25 mL de ácido acético glacial y se tituló con ácido perclórico 0.0994 N mediante el uso de solución indicadora de cristal violeta, determinando el punto final al cambio a verde azulado, corrigiendo con un blanco, tomándose la equivalencia de un mililitro de ácido perclórico igual a 31.81 mg de diclofenaco sódico.

14.2.2. Tamaño y morfología de las partículas

La Figura 14.2.2.1 indica la distribución del tamaño de partícula y la morfología de la materia prima. La Tabla 14.2.2.1 indica los resultados estadísticos obtenidos y la Tabla 14.2.2.2 la distribución del tamaño de partículas y el porcentaje de partículas acumuladas.

Tabla 14.2.2.1. Resultados estadísticos obtenidos del tamaño de partícula.

Promedio	Mediana	Moda	D10	D50	D90
59.07	39.89	45.75	8.63	38.89	144.95

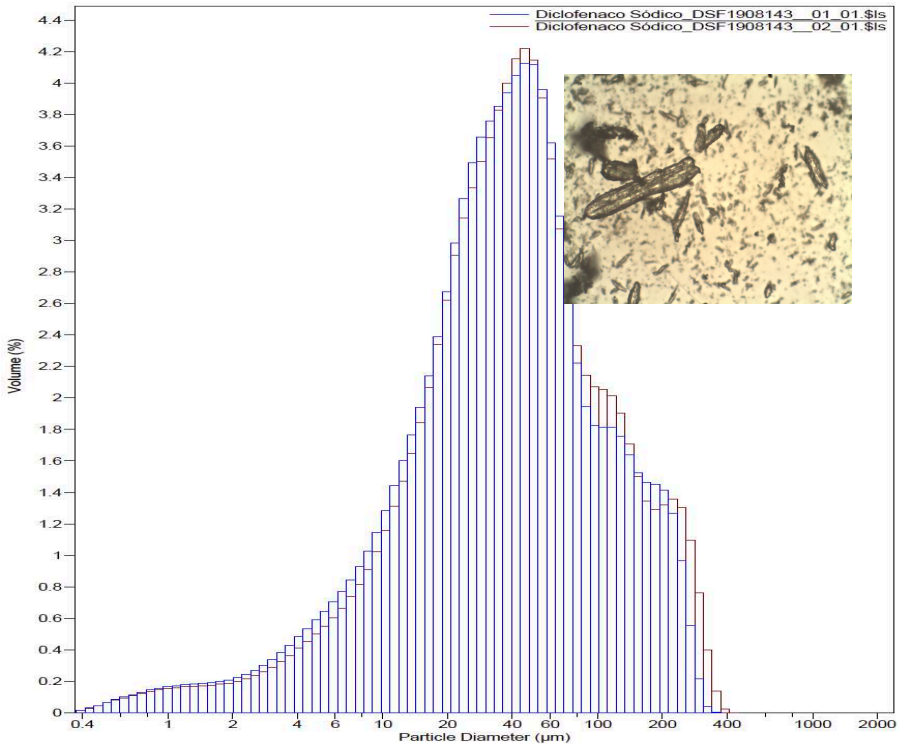
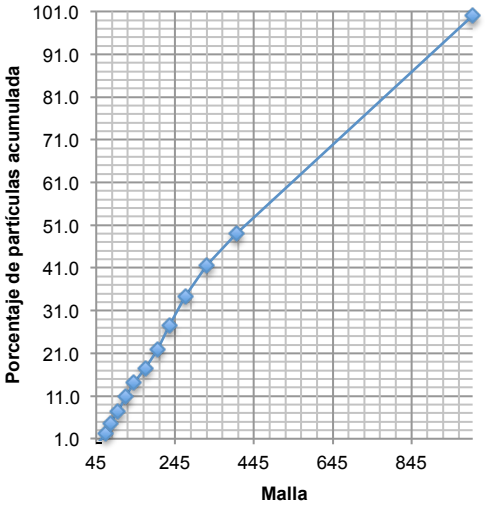


Figura 14.2.2.1. Distribución del tamaño de partículas de DF y su morfología en forma de cristales como escamas regulares.

Tabla 14.2.2.2. Distribución porcentual de las partículas y frecuencia acumulada de los datos y su representación gráfica.

Malla	% partículas retenidas	% partículas acumuladas
45	0.1	0.0
50	0.4	0.0
60	1.5	1.0
70	2.2	2.2
80	2.4	4.6
100	2.8	7.4
120	3.4	10.8
140	3.4	14.2
170	3.4	17.6
200	4.4	21.9
230	5.5	27.4
270	7.0	34.4
325	7.3	41.6
400	7.4	49.0
999	51.0	100.0



14.2.3 Higroscopicidad

El resultado obtenido es de 1.90 % de absorción de humedad, lo cual, de acuerdo a lo establecido en el capítulo 5.11 de la Farmacopea Europea, el activo es ligeramente higroscópico, resultado que concuerda con el de diversos autores (Adeyeye y Li, 1990 & Mahendra y cols., 2012). Debido a su bajo grado de higroscopicidad, el principio activo no presenta dificultades en formulaciones sólidas orales (Bowker y Stahl, 2011).

14.2.4 Densidad aparente y densidad compactada.

La densidad aparente calculada fue de 0.56 g/mL y la densidad compactada 0.76 g/mL, determinándose a partir del resultado del índice de Hausner de 1.3 que el compuesto tiene un flujo pobre.

14.2.5 Estudio de solubilidad

Se han efectuado estudios de solubilidad del principio activo con la finalidad de desarrollo metodológico para el control de calidad de la forma farmacéutica final, los resultados para DF se resumen en la Tabla 14.2.5.

Tabla 14.2.5. Solubilidad de diclofenaco sódico

Medio	Resultado
Agua	Ligeramente soluble
Metanol	Fácilmente soluble
Etanol	Fácilmente soluble
Ácido clorhídrico 0.1 N	Insoluble
Buffer de fosfatos pH 6.8	Ligeramente soluble

14.3 Caracterización de los polímeros utilizados

14.3.1 Propiedades de hinchamiento

Cuando los comprimidos de HPMC y PEO's se sumergen en un medio acuoso, una gran cantidad de agua se absorbe en la matriz polimérica porosa. El agua

absorbida actúa como un reactivo plastificante y reduce las interacciones de los enlaces de hidrógeno en las cadenas intra e inter moleculares, esto se traduce en una reducción de las barreras energéticas que restringen la movilidad de los grupos funcionales, cadenas laterales y cadenas principales del polímero, permitiendo que las cadenas poliméricas puedan cambiar su conformidad con mayor libertad (Bin y cols, 2009).

En la Figura 14.3.1.1 y 14.3.1.2 se muestra el comportamiento de absorción de agua de los diferentes grados de polímeros de HPMC y Óxidos de polietileno, respectivamente.

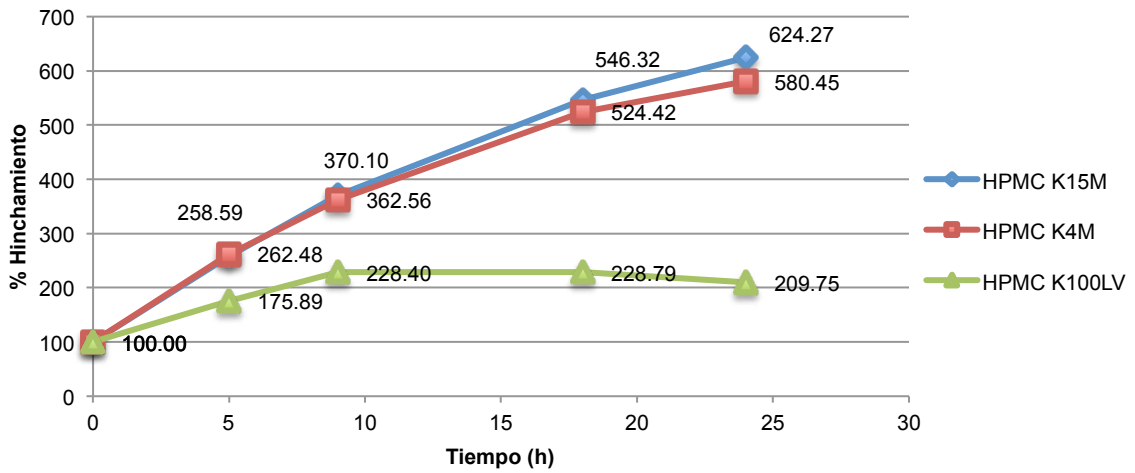


Figura 14.3.1.1. Grado de hinchamiento de polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

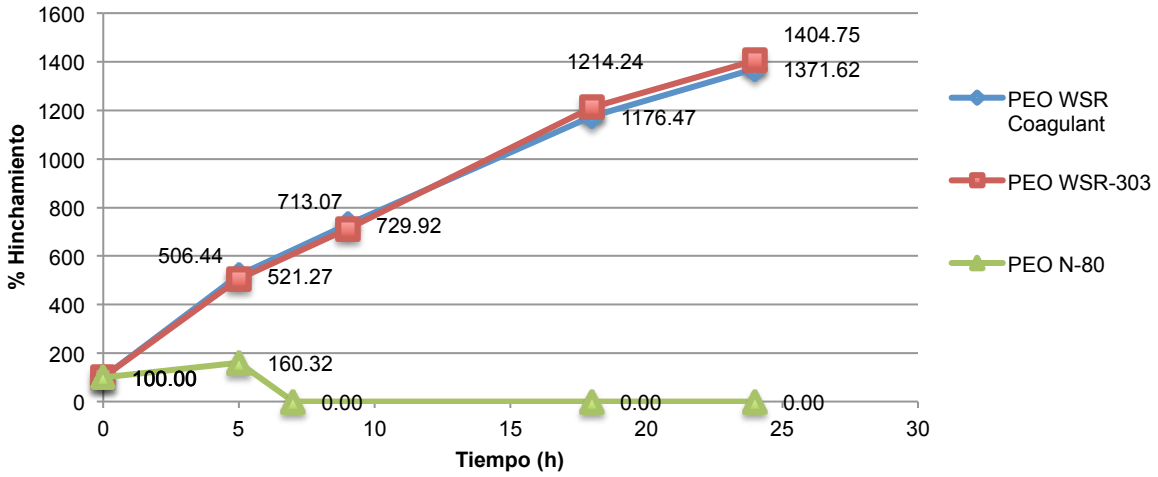


Figura 14.3.1.2. Grado de hinchamiento de polímeros de los óxidos de polietileno (PEO).

Como puede observarse en la Figura 14.3.1.1, el HPMC K100LV fue el polímero con menor grado de hinchamiento, aumentando en la fase de gelificación 2.28 veces su peso original; después de 18 horas comienza a erosionar y disminuye su peso al doble del inicial, por lo cual es utilizado en la capa de los fármacos del comprimido osmótico. Para la capa de empuje los candidatos fueron los polímeros de HPMC de alta viscosidad (K4M y K15M), los cuales se comportaron de forma muy similar en la absorción de agua hasta las 24 horas, aumentando su peso entre 5.3 a 6.3 veces de su peso original hasta las 24 horas, dichos resultados son comparables con los obtenidos por Bin y colaboradores (2009) en un estudio donde observaron el comportamiento del HPMC en la captación de agua. Diversos trabajos respaldan que el grado de viscosidad en la liberación del fármaco resulta en una cinética sin diferencia estadísticamente significativa (Hiremath y Saha, 2008; Bonferoni y cols., 1992; Franz y cols., 1987 & Ford y cols., 1985) para estos polímeros, sin embargo, en el presente trabajo sólo se estudió el grado de hinchamiento de los polímeros, que podrían utilizarse en la capa de empuje. Para conocer la relación de hinchamiento entre estos polímeros se aplicó el logaritmo a la Figura 14.3.1.1 y se obtuvo una pendiente de 0.5137 y 0.5647 para HPMC K4M y HPMC K15M, respectivamente (Figura 14.3.1.3).

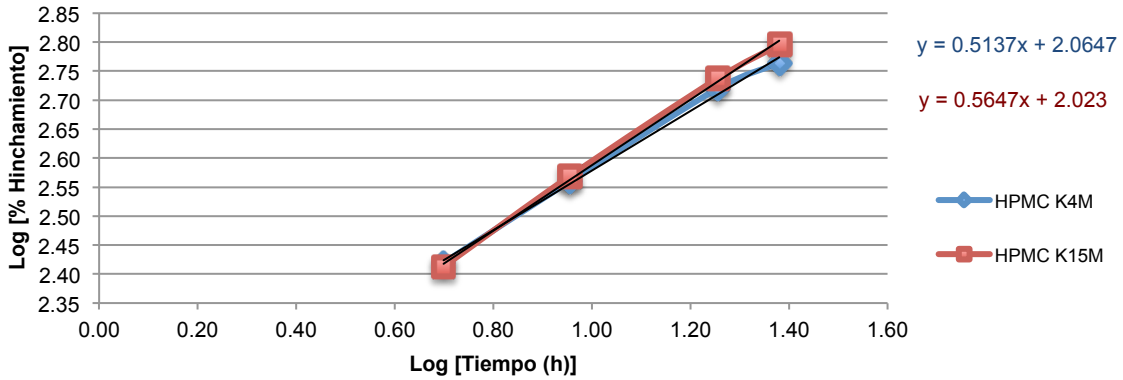


Figura 14.3.1.3. Logaritmo del % de hinchamiento vs logaritmo del tiempo.

Como puede observarse en la Figura 14.3.1.3, las ecuaciones obtenidas a partir de la regresión lineal, tanto las pendientes como las ordenadas al origen son muy parecidas.

De acuerdo a los resultados obtenidos es posible escoger cualquiera de los dos polímeros para los fines de este trabajo, por lo cual, se escogió como polímero de empuje el HPMC K4M.

En el caso de los polímeros de óxido de polietileno, el fenómeno de absorción de agua para el PEO WSR N-80 (200,000 Da) es pequeño y aumenta solo 1.6 veces su peso original, erosionando inmediatamente y creando una solución poco viscosa, mientras que para los de alto peso molecular (PEO WSR Coagulant y PEO WSR-303), ambos aumentan hasta 14 veces su peso original, estos polímeros crean un gel altamente viscoso cuando entran en contacto con un disolvente, lo cual los hace adecuados como polímeros para la liberación controlada de principios activos farmacéuticos (Efentakis y Vlachou, 2000). El hinchamiento depende del peso molecular del polímero; cuanto mayor sea el peso molecular mayor será el hinchamiento y ésto se traduce en la modificación del perfil de disolución debido a que la capa de gel puede aumentar, permanecer intacta o erosionarse, y en consecuencia afectar la velocidad de liberación de los fármacos. Estos resultados concuerdan con las observaciones realizadas en otros estudios (Efentakis y Vlachou, 2000 y Kim, 1995). Para conocer la relación de hinchamiento, se aplicó el logaritmo a la Figura 14.3.1.2, resultando en pendientes de 0.6694 y 0.6282 para PEO WSR-303 (7,000,000 Da) y PEO WSR Coagulant (5,000,000 Da), como se muestra en la Figura 14.3.1.4.

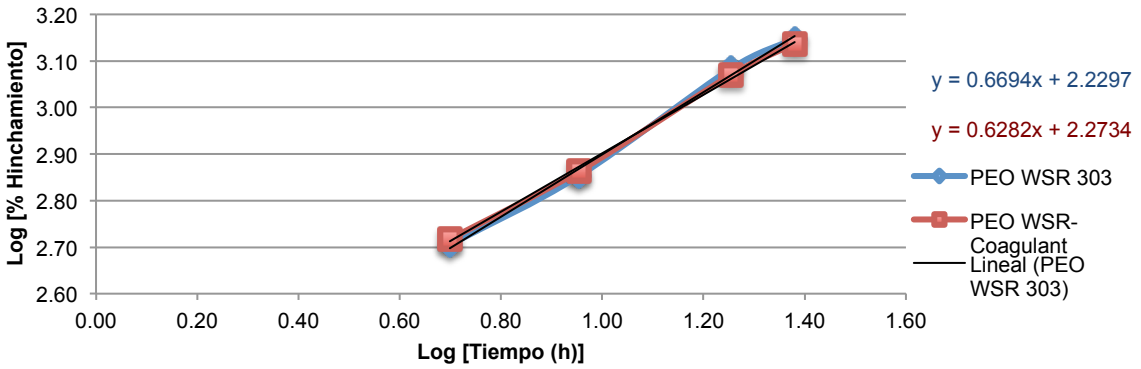


Figura 14.3.1.4. Logaritmo del % de hinchamiento vs logaritmo del tiempo.

Como puede observarse en la Figura 14.3.1.4, las ecuaciones obtenidas a partir de la regresión lineal, tanto las pendientes como las ordenadas al origen son muy parecidas.

De acuerdo a los resultados obtenidos es posible elegir cualquiera de los dos polímeros para los fines del proyecto, además de acuerdo a los resultados obtenidos por Efentakis, el perfil de disolución que dan al fármaco tanto el óxido de polietileno de peso molecular de 5,000,000 como el de 7,000,000 es muy similar (Efentakis y Vlachou, 2000), por lo cual, se eligió como polímero de empuje el PEO WSR Coagulant.

La Figura 14.3.1.5 muestra el porcentaje de hinchamiento de los polímeros que se usarán en las 2 formulaciones, tanto en las capas de empuje como las de los fármacos.

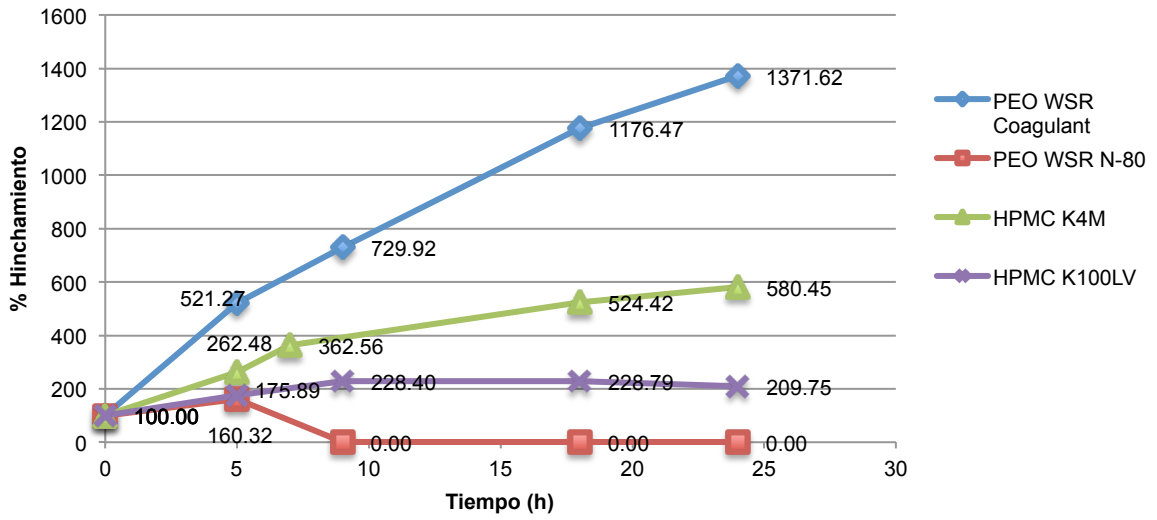


Figura 14.3.1.5. Comparativo del grado de hinchamiento de los polímeros.

Los resultados de los estudios de hinchamiento realizados sobre las tabletas planas hechas de polímero puro, muestran diferente comportamiento morfológico durante la hidratación. De hecho, los comprimidos de HPMC mostraron un aumento de volumen lento y continuo, hasta 5.8 veces (Methocel K4M) o 6.24 veces (Methocel K15M) del peso del comprimido seco, después de 24 horas en agua destilada (Figura 14.3.1.1). Por otra parte, las tabletas hechas de PEO puro

se hinchan más rápidamente, pudiéndose comprobar con las pendientes de los polímeros (hasta 14 veces en el caso de Polyox® WSR-303 o 13.7 veces en el caso del Polyox® WSR Coagulant, después de 24 horas). De la Figura 14.3.1.5 es observable que los polímeros de HPMC forman un gel más débil, tienden a erosionar mucho más rápidamente y el volumen de la tableta disminuye progresivamente, los resultados obtenidos son muy comparables con el estudio de Maggi quien realiza un estudio de los PEO's como alternativa de HPMC para la liberación controlada de fármacos (Maggi y cols., 2000). En cuanto al Polyox WSR N-80, este es el polímero más débil de los estudiados y comienza a erosionar a partir de las 5 horas.

14.3.2 Viscosidad de los polímeros

Debido a que las lecturas de viscosidad de los polímeros varían mucho según el grado de viscosidad (para los HPMC) y peso molecular (para los PEO's) cuando se utilizó la misma aguja y velocidad, se tomó como parámetro control que el torque necesario para mover el fluido estuviera entre el 40% y 60%, lo que nos permitió lecturas más confiables y reproducibles entre éstas, ya que la exactitud de una lectura particular depende del porcentaje de torque leído (Gyer, 1978), la Tabla 14.3.2 muestra los resultados obtenidos. Sólo en el caso del PEO WSR N-80, no se alcanzó el torque de 40%, ya que debido a la baja viscosidad del polímero sólo se pudo alcanzar el 23% de torque a la máxima velocidad permitida por el equipo.

Tabla 14.3.2. Resultados de viscosidad de los polímeros

Producto	Viscosidad (cPs)	Torque (%)	Temperatura (ºC)
PEO WSR N-80	**46**	23.0	19.8
PEO WSR Coagulant	**5075**	48.4	19.8
PEO WSR-303	**9020**	45.2	19.8
HPMC K100LV	**151**	56.6	19.8
HPMC K4M	**4153**	53.8	19.9
HPMC K15M	**12461**	55.8	19.8

Los resultados obtenidos de las diferentes determinaciones son comparables con los reportados en el libro Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release (Timmins y cols., 2014)

Es posible observar de acuerdo a los resultados obtenidos que con el aumento del peso molecular de los polímeros también hay un aumento en la viscosidad de las soluciones (Bin y cols., 2009) y que los PEO's de alto peso molecular presentan mayor viscosidad que los HPMC de alto peso molecular. En el presente trabajo el PEO WSR Coagulant fue seleccionado en la formulación en la capa de empuje , ya que presentaba 5075 cPs de viscosidad, al igual que el HPMC K4M con 922 cPs. En los polímeros de las capas de fármaco, éstos son de baja viscosidad, sin embargo, en este caso el HPMC K100LV presentó 3 veces la viscosidad del Polyox WSR-N80.

14.4 Tamaño de partícula de los componentes de la formulación

Se determinó el tamaño de partícula promedio, D10, D50 y D90 de los componentes de los núcleos, ya que el control del tamaño de partícula es esencial para lograr propiedades de flujo adecuadas, así como en el control de la preparación de mezclas (Martin y Sinko, 2006). En la Tabla 14.4.1 se presentan los resultados de la determinación del tamaño de partícula de los excipientes utilizados en las formulaciones.

Tabla 14.4.1. Tamaño de partícula promedio, D10, D50 y D90 de los excipientes utilizados en las formulaciones.

PRODUCTO	PROMEDIO (µm)	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
Polyox WSR N-80	217.30	39.20	170.40	448.80
Polyox WSR Coagulant	244.45	70.67	190.55	485.15
HPMC K100LV	107.80	27.25	86.61	212.9
HPMC K4M	114.4	31.60	101.70	218.00
Avicel PH-102	142.25	35.79	133.00	250.20
Avicel PH-200	238.8	98.84	229.50	393.00
Flowlac 100	117.10	43.11	115.20	193.90

Con el fin de producir formas de dosificación precisas y reproducibles, es esencial que cada componente se disperse de manera uniforme dentro de la mezcla y así minimizar cualquier tendencia a la segregación de los componentes. En general, las tendencias a segregar para una mezcla de polvos se pueden reducir mediante el mantenimiento de la distribución del tamaño de partícula, la forma de la partícula y teóricamente la densidad de todos los ingredientes (Carstensen, 2002), de esta manera, es importante trabajar dentro de un rango definido de tamaños de partícula.

14.5 Estudio de compatibilidad fármaco - excipiente

La Figura 14.5.1 muestra el termograma de TZ pura, como puede observarse el evento de la fusión es un pico endotérmico agudo que tiene entre los 288.17 ºC (inicio de la fusión) y 290.82 ºC, dato que concuerda con el termograma presentado por Someshwar y cols, 2011.

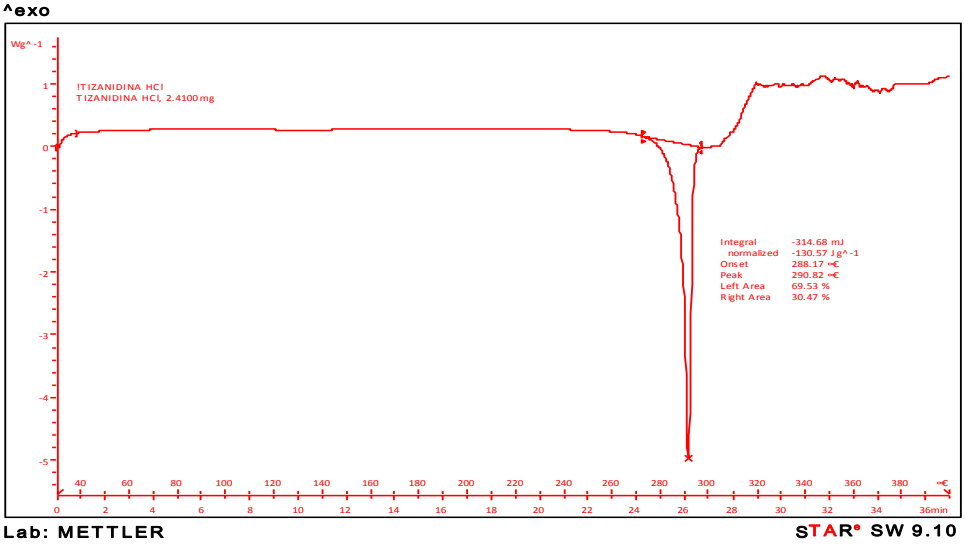


Figura 14.5.1. Termograma de clorhidrato de tizanidina

El DF presenta un evento endotérmico inicial a los 283.20 ºC y el pico se define a 286.46 ºC (Figura 14.5.2), referencias bibliográficas señalan que el punto de fusión está entre 283 a 285 ºC (Adeyeye y Li, 1990 & Cwiertnia y cols., 1999).

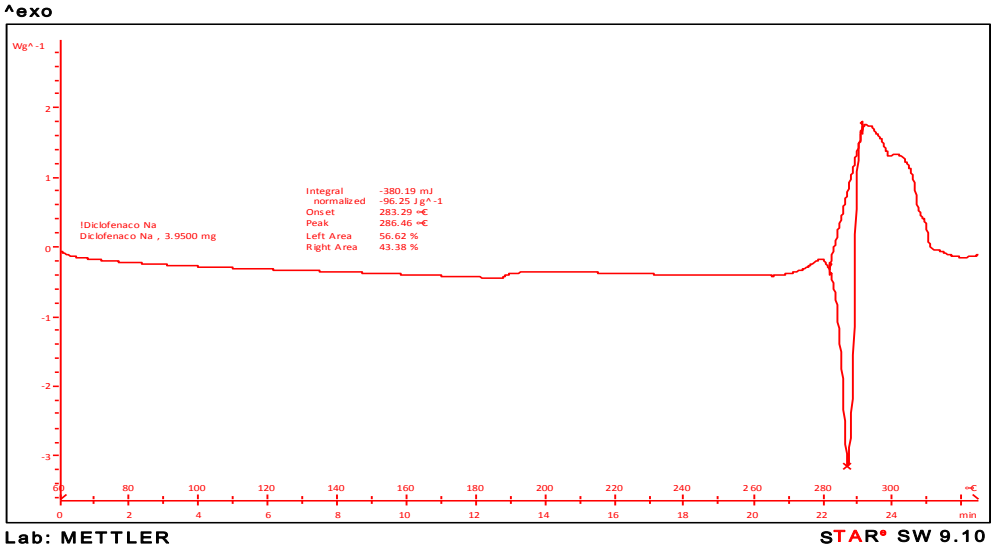


Figura 14.5.2. Termograma de diclofenaco sódico

La Figura 14.5.3 presenta los termogramas sobrepuestos de las mezcla de TZ puro y en mezcla 1:1 con los componentes principales de la capa del comprimido.

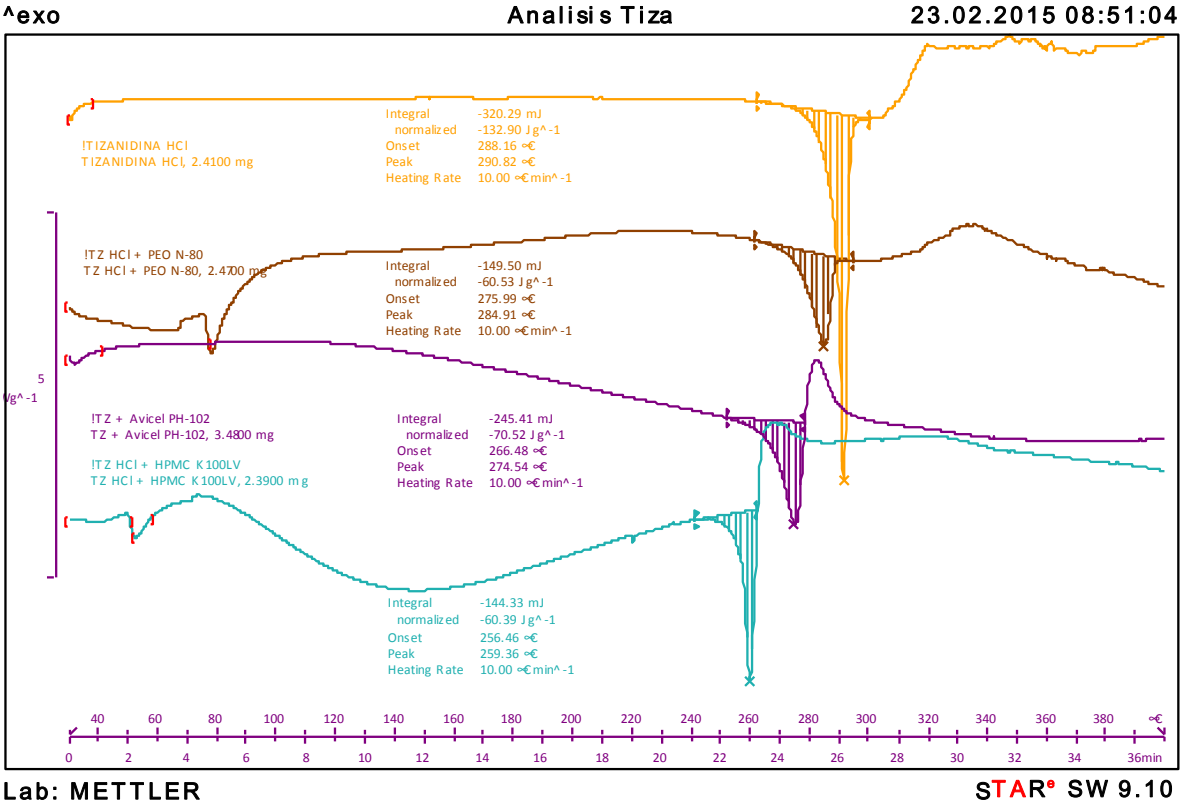


Figura 14.5.3. Termogramas de TZ pura y mezclas 1:1 fármaco-excipiente .

Como pudo observarse en la Figura 14.5.3 hubo interacción entre los excipientes y el TZ en los ensayos. Se observaron algunos cambios en la forma del pico y en la altura, ancho y reducción de la temperatura sobre la endoterma de fusión de TZ que pueden ser atribuidos a la mezcla de los componentes (Mura, Faucci y cols., 1998), sin embargo el desplazamiento del punto del fusión del pico de TZ por la mezcla entre el Avicel PH-102 y HPMC K100LV tuvo una diferencia de 16.28 ºC y 31.46 ºC, por lo cual se recurrió a pruebas confirmatorias de la no incompatibilidad con análisis espectroscópico por infrarrojo (Figura 14.5.4 Figura 14.5.5).

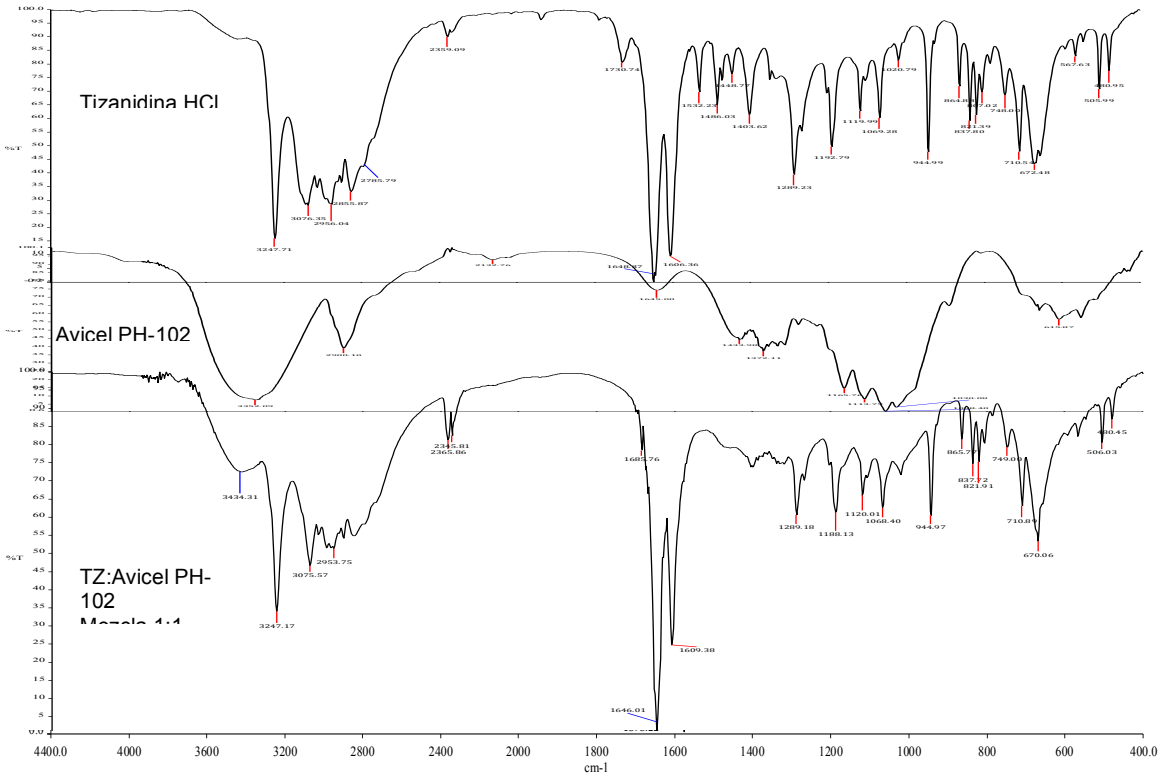


Figura 14.5.4. Espectrogramas de TZ, Avicel PH-102 y mezcla 1:1 de ambos.

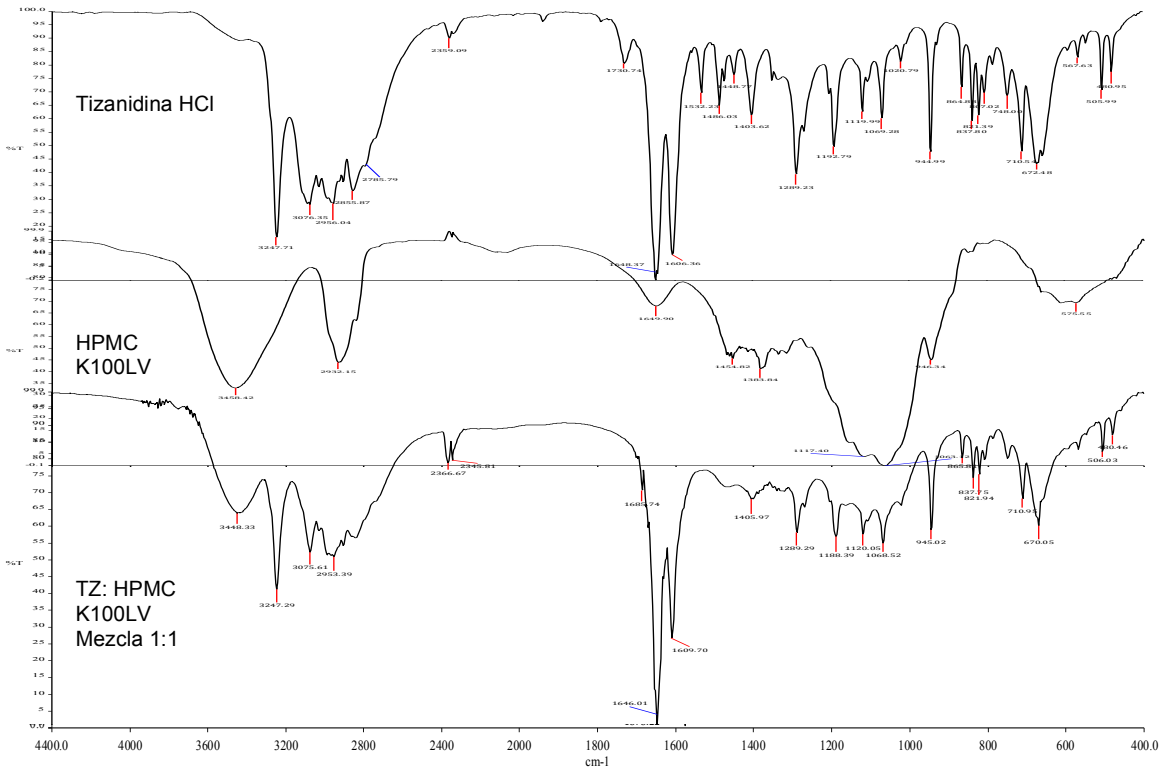


Figura 12.5.5. Espectrogramas de TZ, HPMC K100LV y mezcla 1:1 de ambos.

Las bandas de absorción características de las Figuras 14.5.4 y 14.5.5 se muestran en la Tabla 14.5.1. Las bandas de absorción del activo puro coinciden con los reportados en diversos trabajo, pudiéndose considerar como picos característicos de la TZ (Keerthy y cols., 2014; Thriveni y cols., 2013 & Rani y cols., 2014), ningún pico del fármaco se vio afectado por la mezcla de los excipientes estudiados, por lo cual los excipientes utilizados en este trabajo son compatibles con la TZ.

Tabla 14.5.1. Bandas de absorción características del Clorhidrato de Tizanidina (TZ) y presencia en las mezcla con excipientes de la formulación.

Espectro FTIR	Estiramiento C=N	Estiramiento C-H	Estiramiento N-H	Flexión O-H
TZ	1648.37	3076.35	3247.71	672.48
TZ: Avicel PH-102	1646.01	3075.57	3247.17	670.06
TZ: HPMC K100LV	1646.01	3075.61	3247.29	760.05

La Figura 14.5.6 presenta los termogramas sobrepuestos de las mezcla de diclofenaco sódico con los componentes principales de la formulación. El análisis

térmico de la muestra pura de diclofenaco coincide con lo reportado por Tudja y cols., (2001) coincidiendo en el pico de la fusión entre 282 ºC (inicio de la fusión) a 289 ºC bajo una rampa de calentamiento de 10 ºC/min y en atmósfera de nitrógeno, con el fin de evitar la oxidación del fármaco.

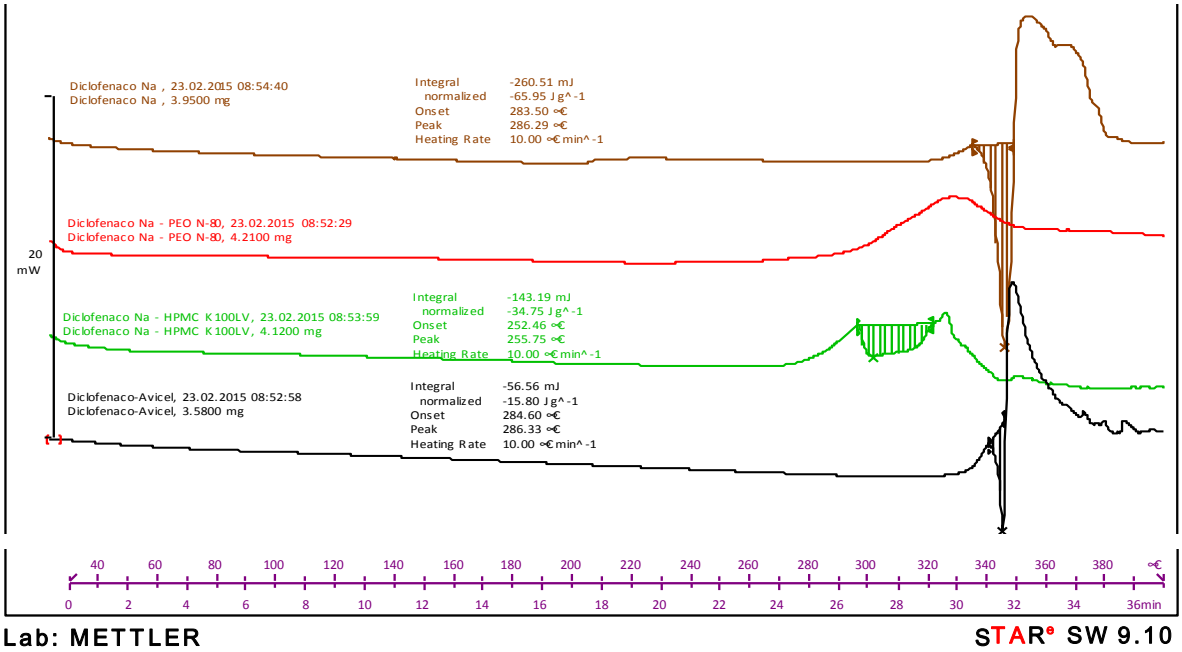


Figura 14.5.6. Termogramas de DF puro y las mezclas 1:1 fármaco-excipiente.

En la Figura 14.5.6 se nota claramente un cambio en la forma del pico para la mezcla de DF y HPMC, además de que se desplaza 30.54 ºC la transición endotérmica del DF, y en la mezcla entre el activo y el óxido de polietileno (PEO) WSR N-80 desaparece el evento endotérmico, lo cual nos dice que existe interacción entre estos excipientes y el principio activo. Para descartar incompatibilidad se realizaron pruebas confirmatorias mediante espectrofotometría infrarroja de estas mezclas (Figura 14.5.7 y Figura 14.5.8).

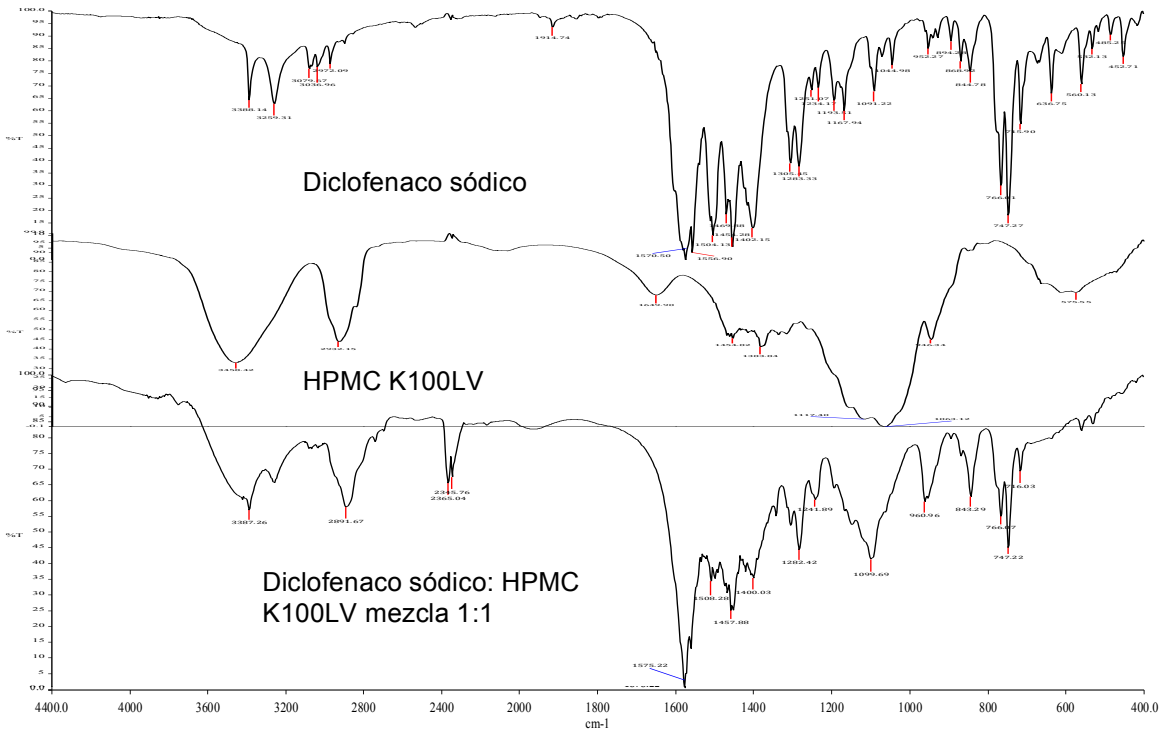


Figura 14.5.7. Espectros infrarrojo de diclofenaco sódico, HPMC K100LV y la mezcla 1:1 del fármaco y el excipiente.

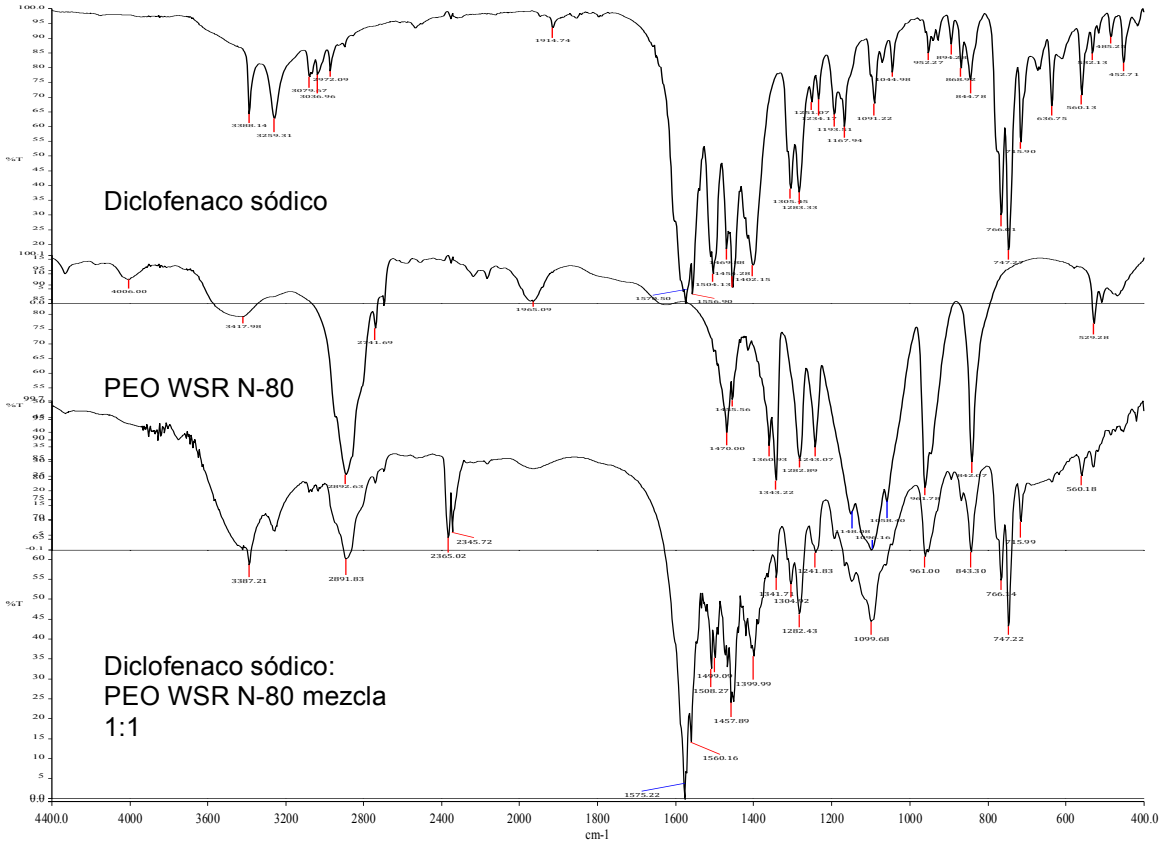


Figura 14.5.8. Espectros infrarrojo de diclofenaco sódico, PEO WSR N-80 y la mezcla 1:1 del fármaco y el excipiente.

Las bandas de absorción características del diclofenaco sódico (Li y cols., 2012; Aielo y cols., 2014 y Bharathi y cols., 2011) se muestran en la Tabla 14.5.2, en el análisis de compatibilidad por espectrofotometría infrarrojo no se ve afectada ninguna respuesta.

Tabla 14.5.2. Bandas de absorción características del diclofenaco sódico (DF) y presencia en las mezcla con excipientes de la formulación.

Espectro FTIR	Estiramiento C-Cl	Estiramiento -C=O	Flexión N-H	Estiramiento N-H
DF	745.35	1570.50	1556.16	3388.14
DF:PEO WSR N-80	747.22	1575.22	1560.16	3387.21
DF: HPMC K100LV	747.22	1575.22	1560.20	3387.26

Con base en los resultados obtenidos, se puede afirmar que no existe incompatibilidad fisicoquímica entre los excipientes utilizados en las formulaciones. Esto es un claro ejemplo de una interacción que no necesariamente implica incompatibilidad, ya que si bien la desaparición del pico de fusión del fármaco es indicativa de una interacción fuerte, la misma puede atribuirse a la disolución del fármaco en el polímero fundido, lo que difícilmente se observaría en las condiciones normales de uso del medicamento (Volonté y Quiroga, 2013).

15. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

15.1. Desarrollo del método analítico para valoración

En primera instancia se realizó el barrido espectral de 200 a 400 nm de cada fármaco y la mezcla de ambos para conocer si existía superposición en las respuestas de las preparaciones. Como se muestra en la Figura 15.1.1, existe superposición en los espectros de absorción de la TZ y DF, por lo cual no es posible la cuantificación directa de ninguno de los dos analitos de interés.

El espectro derivado de ambos analitos se presenta en la Figura 15.1.2, donde se muestran tres cruces en 0 del espectro derivado de TZ (227, 265 y 313 nm) y 2 cruces en 0 del espectro derivado del DF (247.5 y 276.3 nm).

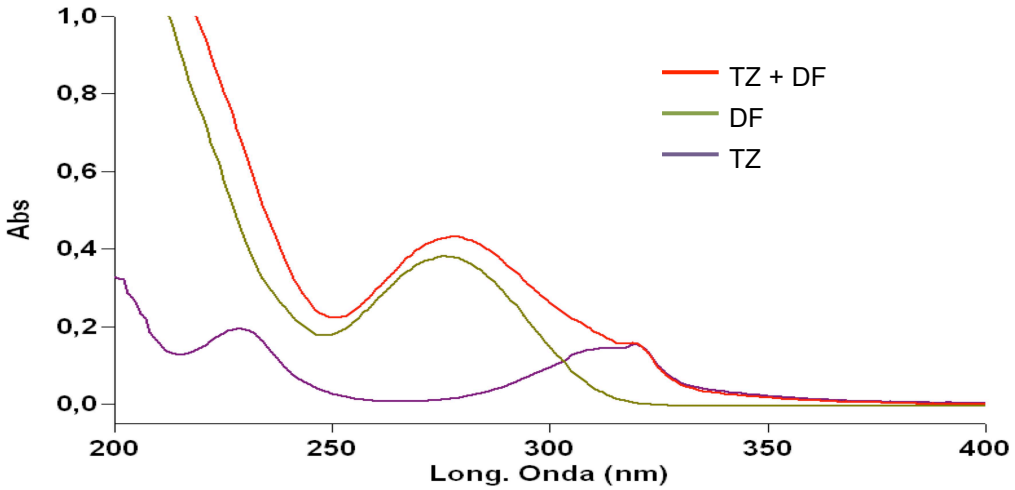


Figura 15.1.1. Barrido espectral de solución de clorhidrato de tizanidina (TZ) en buffer de fosfato pH 6.8 (8 µg/mL); solución diclofenaco sódico (DF) en buffer de fosfato pH 6.8 (15 µg/mL); y la mezcla de ambos (TZ + DF).

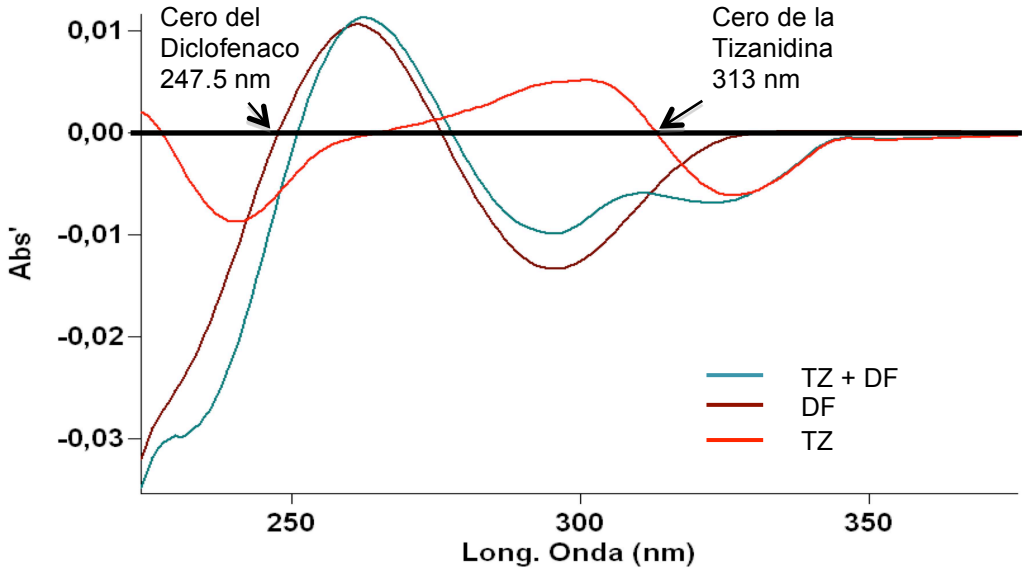


Figura 15.1.2. Primera derivada de los espectros de TZ, DF y la mezcla de ambos (TZ + DF).

Para determinar si existe linealidad de ambos espectros se prepararon soluciones a diferentes concentraciones (1.8, 2.4, 3.0, 3.6 y 4.2 µg/mL para TZ y 4, 8, 12, 16 y 20 µg/mL para DF) a partir de una solución stock de 1 mg/mL de la materia prima de cada compuesto. Las curvas derivadas resultantes de estas preparaciones se muestran en la Figura 15.1.3 y 15.1.4, para TZ y DF, respectivamente.

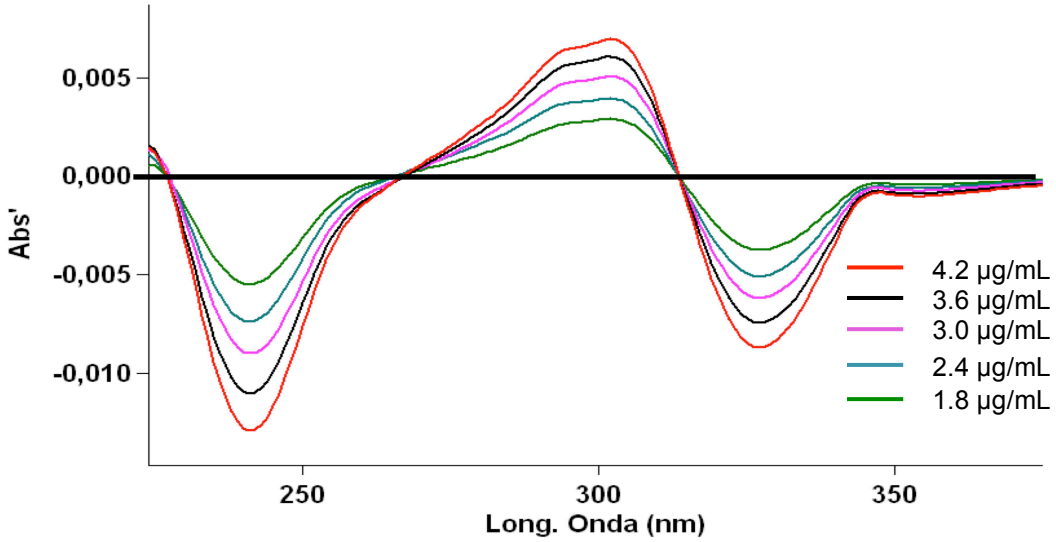


Figura 15.1.3. Espectros derivados a diferentes concentraciones de clorhidrato de tizanidina.

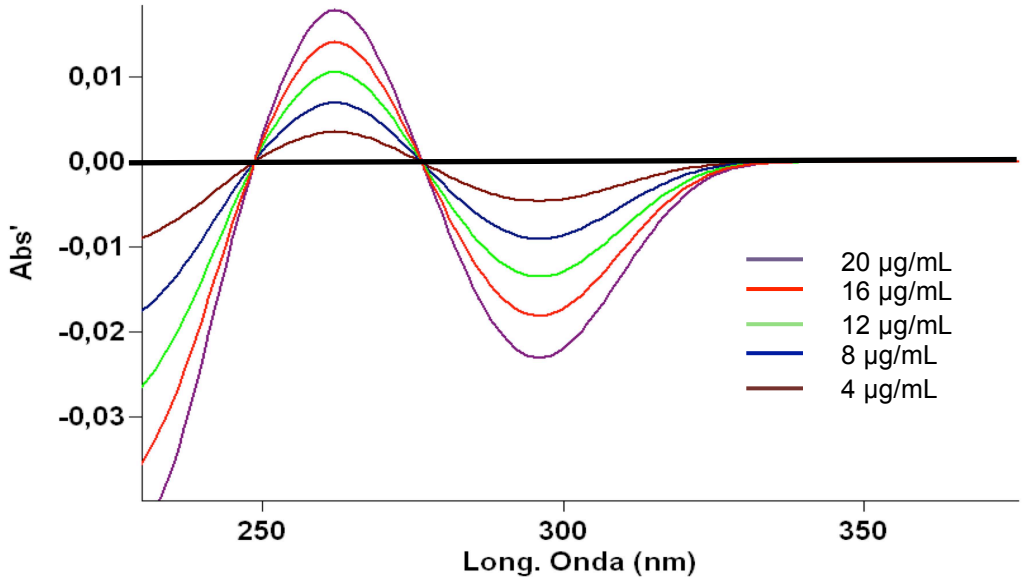


Figura 15.1.4. Espectros derivados a diferentes concentraciones de diclofenaco sódico.

La regresión lineal de la absorbancia derivada de cada compuesto a cada concentración analizada, cuando la respuesta del otro compuesto se hace cero se muestra en la Tabla 15.1.1 y Tabla 15.1.2 para TZ y DF, respectivamente.

Tabla 15.1.1. Resultado de la regresión lineal de las respuestas derivadas a cada longitud de onda para TZ.

Concentración	Respuesta a la longitud de onda	
1.8 – 4.2 µg/mL	**276.3 nm**	**247.5 nm**
r=	0.9997	0.9997
b=	7.63868E-05	0.000367257
m=	0.000447816	-0.002166162

Los resultados del modelo lineal describen la relación entre la respuesta de la absorbancia derivada y la concentración de TZ. Las ecuaciones de los modelos y el grafico de linealidad se representan en la Figura 15.1.5:

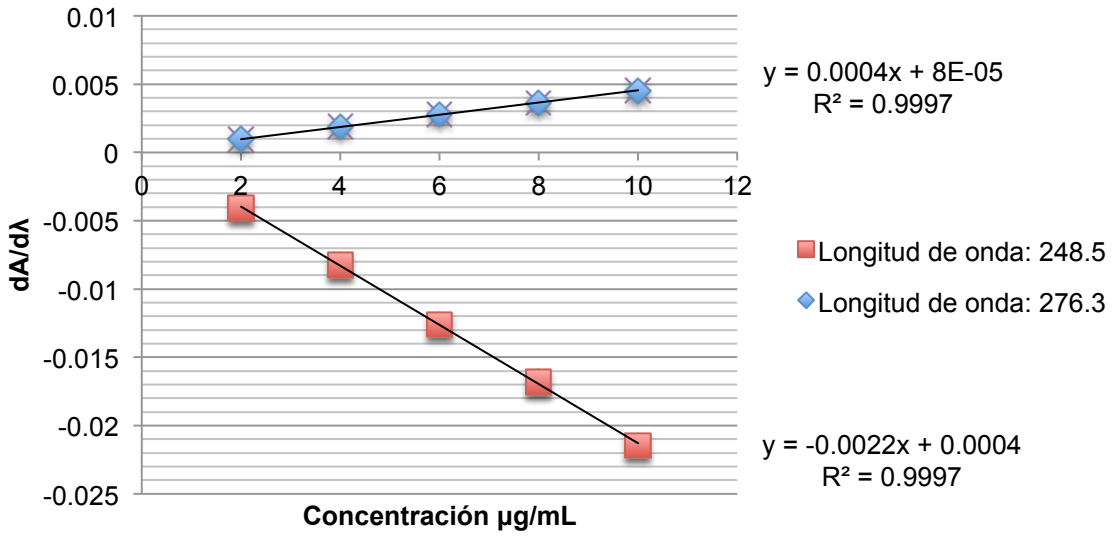


Figura 15.1.5. Gráfico de linealidad de las respuestas derivadas a cada longitud de onda evaluada para TZ.

Los coeficientes de correlación lineal obtenidos para ambas regresiones son altos y ambos de 0.9997.

Tabla 15.1.2. Resultado de la regresión lineal de las respuestas derivadas a cada longitud de onda para DF.

Concentración	Respuesta a la longitud de onda		
4 – 20 µg/mL	313 nm	265 nm	227.9 nm
r=	**0.9999**	**0.9999**	**0.9998**
b=	**-2.25335E-05**	**-0.000109156**	**-0.000105341**
m=	**-0.000457971**	**0.000851562**	**-0.002443226**

Los resultados del modelo lineal describen la relación entre la respuesta de la absorbancia derivada y la concentración de DF. Las ecuaciones de los modelos y el grafico de linealidad se representan en la Figura 15.1.6:

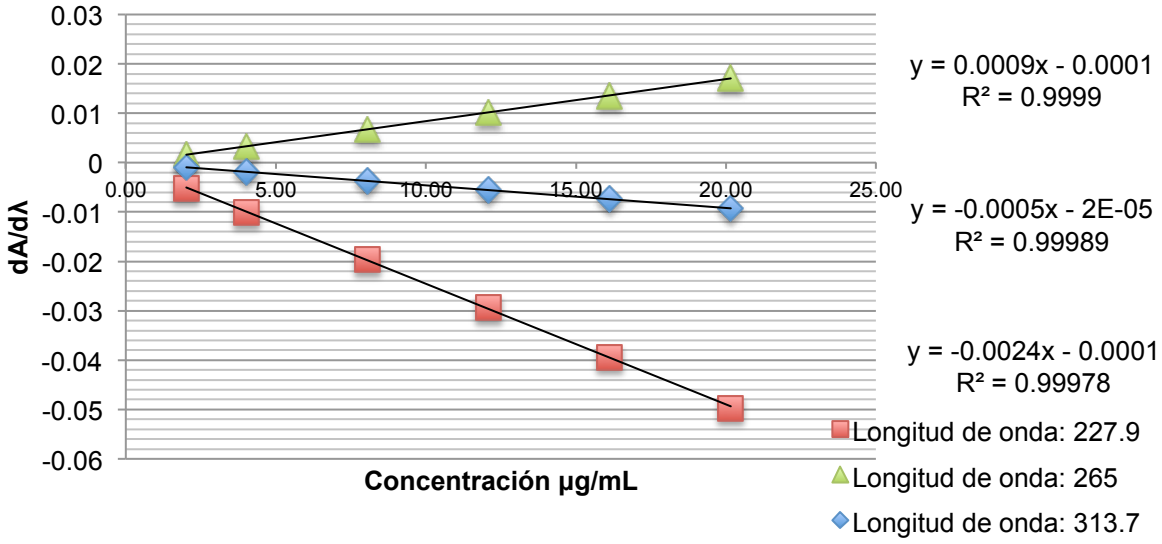


Figura 15.1.6. Gráfico de linealidad de las respuestas derivadas a cada longitud de onda evaluada para DF.

Los coeficientes de correlación lineal obtenidos para las regresiones son altos, todos arriba de 0.999.

Como se observó en las tablas sí existe linealidad en cada longitud de onda estudiada. En lo referente al diclofenaco sódico, para comprobar cuál es la mejor longitud de onda para la cuantificación del principio activo, se realizó una prueba de recobro con la misma materia prima para verificar a que longitud de onda se

obtenía mejor respuesta de recobro, estableciéndose el punto medio como 100% (12 µg/mL), se realizaron los cálculos estadísticos por triplicado y se obtienen los resultados mostrados en las Tablas 15.1.3, 15.1.4 y 15.1.5.

Tabla 15.1.3. Resultados del estudio de recobro para DF a 227.9 nm.

Nivel de recobro (%)	Cantidad teórica	Resultado	Recobro (%)	Desviación estándar	Coeficiente de variación (%)
100	12.02	11.52	95.84	0.11	0.11
75	9.02	8.76	97.09	0.18	0.18
50	6.01	5.91	98.22	0.60	0.62

Tabla 15.1.4. Resultados del estudio de recobro para DF a 265 nm.

Nivel de recobro (%)	Cantidad teórica	Resultado	Recobro (%)	Desviación estándar	Coeficiente de variación (%)
100	12.02	11.66	96.96	2.18	2.25
75	9.02	8.78	97.41	1.70	1.74
50	6.01	5.90	98.21	1.67	1.70

Tabla 15.1.5. Resultados del estudio de recobro para DF a 313 nm.

Nivel de recobro (%)	Cantidad teórica	Resultado	Recobro (%)	Desviación estándar	Coeficiente de variación (%)
100	12.02	12.10	100.63	1.07	1.07
75	9.02	9.05	100.38	0.23	0.23
50	6.01	6.00	99.74	1.10	1.10

De acuerdo a los resultados mostrados en las tablas anteriores, se obtuvieron mejores resultados de recobro a la longitud de onda 313 nm del espectro derivado, por lo cual se llevó a cabo la validación del método analítico a esta longitud de onda usando la primera derivada del espectro de la mezcla.

En cuanto a la cuantificación de TZ, se evaluó la lectura a dos diferentes longitudes de onda, estas fueron: 247.5 nm y 276.3 nm. Para comprobar cuál es la mejor longitud de onda para la cuantificación del principio activo, se realizó una prueba de recobro con la misma materia prima para verificar a que longitud de onda se obtiene mejor respuesta de recobro, se realizaron los cálculos

estadísticos por triplicado y se obtuvieron los resultados mostrados en las Tablas 15.1.6 y 15.1.7

Tabla 15.1.6. Resultados del estudio de recobro para TZ a 247.5 nm

Cantidad teórica	Resultado	Recobro (%)	Desviación estándar	Coeficiente de variación (%)
3.0	2.98	99.33	0.88	0.88
2.4	2.39	99.58	0.91	0.91
1.8	1.79	98.44	0.47	0.47

Tabla 15.1.7. Resultados del estudio de recobro para TZ a 276.3 nm

Cantidad teórica	Resultado	Recobro (%)	Desviación estándar	Coeficiente de variación (%)
3.0	3.04	101.33	1.90	1.87
2.4	2.53	105.41	2.60	2.46
1.8	1.65	91.53	4.32	4.71

Los mejores resultados en recobro y precisión se obtuvieron de la longitud con onda a 247.5 nm del espectro derivado, por lo cual se llevó a cabo la validación del método analítico a esta longitud de onda usando la primera derivada del espectro de la mezcla, usando como 100% una concentración de 3.0 µg/mL.

15.2. Validación del método analítico para valoración

La espectroscopia de derivada de primer orden fue empleada para la eliminación de la interferencia espectral de uno de los dos fármacos (Figura 15.1.1), para lograr la cuantificación del otro, mediante la sobreposición de sus espectros, empleándose la longitud de onda de 247.5 nm y 313 nm para la lectura TZ y DF, respectivamente (Figura 15.1.2). El sistema es lineal en el intervalo propuesto para cada fármaco (Figura 15.2.1 y 15.2.2), el LD y LC se tabulan en la Tabla 15.2.1. El método es lineal (Tabla 15.2.2, Tabla 15.2.3, Figura 15.2.3 y Figura 15.2.4), exacto y preciso (Tabla 15.2.4 y 15.2.5) y especifico, comprobándose al aplicar la prueba ANOVA-1 con un 95% de confianza, que no existe diferencias

estadísticamente significativas entre los valores medios de absorbancia de las sustancias de interés al 100% y del placebo con dichas sustancias, además que el placebo no absorbe significativamente a las longitudes de onda de trabajo (Tabla 15.2.6 a y b). La muestra sólo fue estable bajo condiciones de refrigeración (Tabla 15.2.7).

Linealidad del sistema, límite de detección (LD) y cuantificación (LC)

Tabla 15.2.1 Análisis de la regresión lineal y límite de detección y cuantificación.

Parámetro	TZ	DF
Pendiente	-0.0022	-0.0005
Intercepto	0.0002	0.00005
Coeficiente r^2	0.9998	0.9998
LD (µg/mL)	0.13	0.11
LC (µg/mL)	0.40	0.32

La curva de calibración se comportó de forma lineal en el intervalo de concentraciones comprendidas, con un adecuado valor del coeficiente de correlación, lo que demuestra la relación entre las variables concentración y respuesta detectada por el equipo empleado (Figura 15.2.1 y Figura 15.2.2).

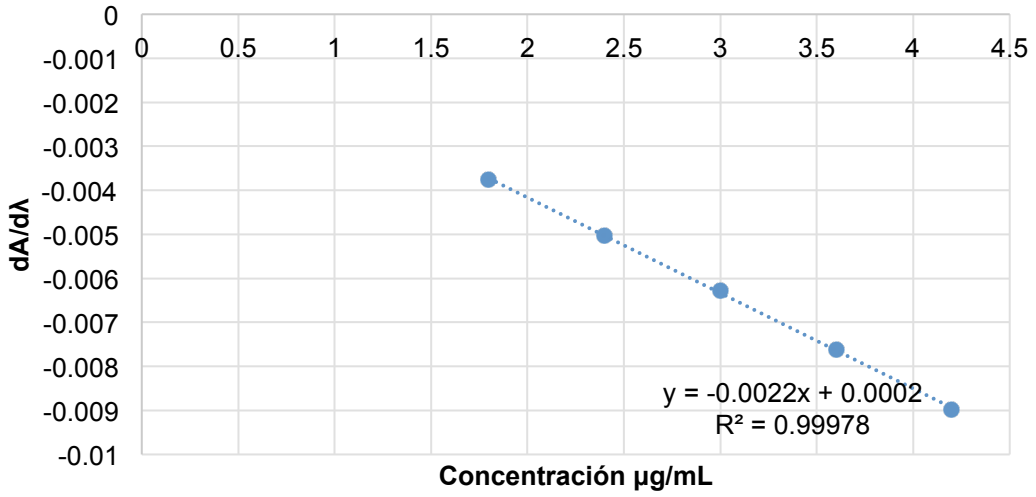


Figura 15.2.1. Curva de calibración para la linealidad del método de TZ a la longitud de onda de 247.5 nm, cinco concentraciones, tres replicas.

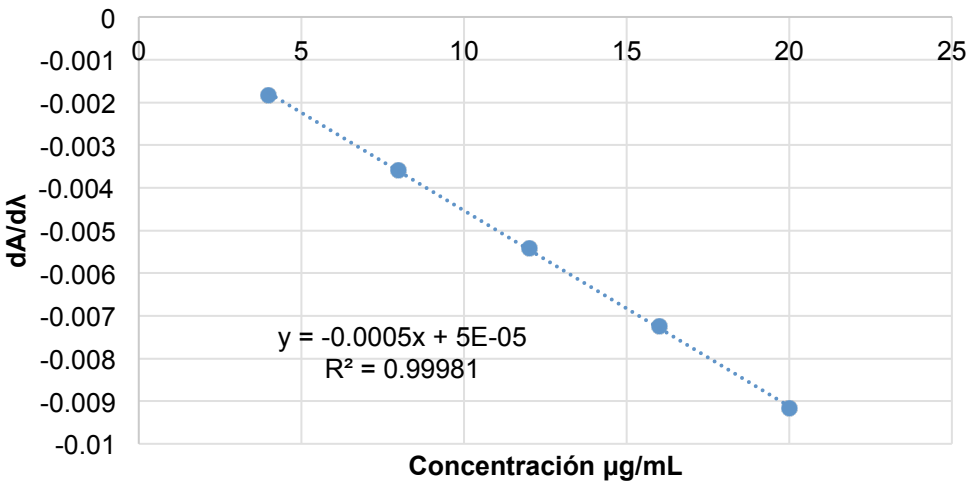


Figura 15.2.2. Curva de calibración para la linealidad del método de DF a la longitud de onda de 313 nm, cinco concentraciones, tres replicas.

Con base en los resultados, el sistema es lineal y tiene como LC de 0.40 µg/mL para TZ y 0.32 µg/mL para DF.

Linealidad del método

El método es lineal, con coeficientes de variación por debajo del 1.0% para ambos fármacos (Tabla 15.2.2 y Tabla 15.2.3).

Tabla 15.2.2. Linealidad del método para TZ.

Nivel de concentración	Concentración (µg/mL)	% de recobro	CV (%)
120%	3.63	101.24	0.98
	3.60	99.63	
	3.60	101.43	
100%	3.00	100.32	0.98
	3.12	99.35	
	3.09	98.38	
80%	2.40	101.24	0.40
	2.40	99.63	
	2.43	101.43	

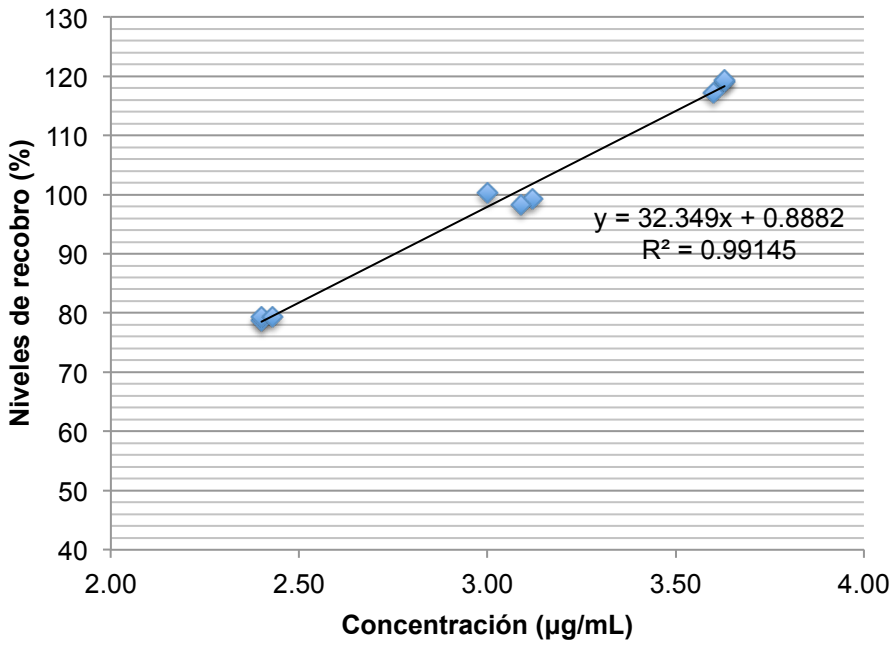


Figura 15.2.3. Linealidad del método en la cuantificación de TZ a 3 niveles (80, 100 y 120%).

En el gráfico de linealidad del método (Figura 15.2.3) se observa que el coeficiente de correlación es arriba de 0.99 y el porcentaje de recobro para todos los niveles esta entre el 98.38% al 101.43%, lo cual es indicativo de que el método es lineal.

Tabla 15.2.3. Linealidad del método para DF.

Nivel de concentración	Concentración (µg/mL)	% de recobro	CV (%)
120%	16.20	101.85	0.98
	16.01	101.62	
	16.10	101.59	
100%	12.00	99.81	0.98
	12.06	100.23	
	12.00	99.05	
80%	8.16	100.42	0.40
	8.02	98.85	
	8.05	100.42	

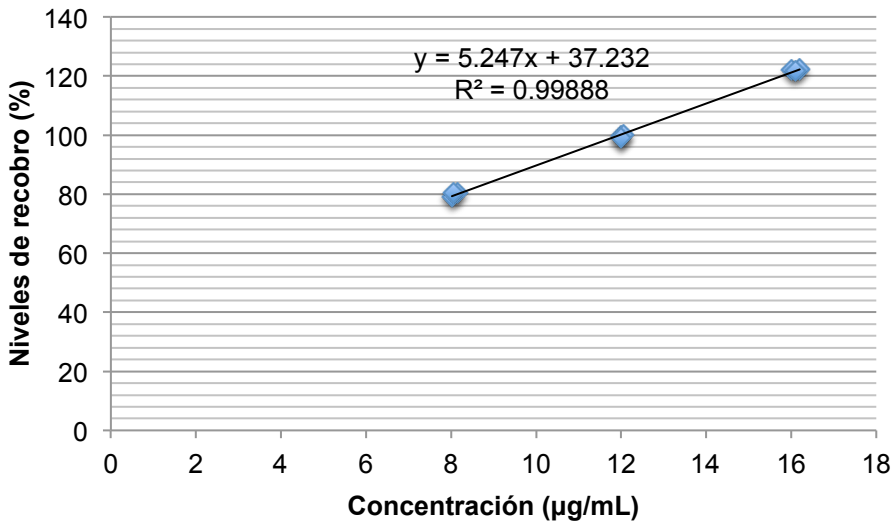


Figura 15.2.4. Linealidad del método en la cuantificación de DF a 3 niveles (80, 100 y 120%).

Para DF el grafico de linealidad del método (Figura 15.2.4) se observa que el coeficiente de correlación es arriba de 0.99 y el porcentaje de recobro para todos los niveles esta entre el 98.38% al 101.85%, lo cual es indicativo de que el método es lineal.

Repetitividad y exactitud

Los resultados de la precisión del método (repetitividad y precisión intermedia) se muestran en las siguientes tablas, así como el de exactitud.

Tabla 15.2.4. Repetitividad y exactitud del método, por derivada de primer orden para TZ y DF.

Fármaco / Concentración	Niveles (Concentración equivalente)	Recobro (%)	CV (%)	RE (%) promedio
TZ / 12 mg	80% (9.60 mg)	100.47	0.40	-1.06
		101.03		
		101.24		
	100% (12.00 mg)	100.32	0.98	-0.64
		99.35		
		98.38		
	120% (14.40 mg)	101.24	0.98	-1.21
		99.63		
		101.43		
DF / 100 mg	80% (80.00 mg)	100.42	0.91	-0.10
		98.85		
		100.42		
	100% (100.0 mg)	99.81	0.60	-0.30
		100.23		
		99.05		
	120% (120.0 mg)	101.85	0.14	1.69
		101.62		
		101.59		

CV (%) = Coeficiente de variación RE (%) = Porcentaje de error relativo

Los valores de % de recobro estuvieron dentro de los límites establecidos para los métodos espectrométricos (97-103%), y el error relativo para todos los casos se encuentra en una diferencia menor a 3, lo cual indica que el método es exacto. Los valores del coeficiente de variación para cada uno de los niveles de concentración estudiados resultaron ser menor que el 3.0%, límites establecidos en la literatura para la evaluación de estos parámetros.

Precisión intermedia

Tabla 15.2.5. Precisión intermedia entre dos analistas.

Analista	A (TZ)	B (TZ)	A (DF)	B (DF)
Promedio	100.77%	99.35%	98.20%	99.70%
CV Total	1.25%		0.94%	
PD	1.41%		1.50%	

Los valores que se obtuvieron en el estudio de precisión intermedia, demostraron que no existen diferencias significativas entre las precisiones alcanzadas por los analistas en diferentes días. Al realizar la prueba de la t de Student el valor calculado resultó menor que el tabulado, para una probabilidad de 0,05, lo cual demuestra que no existen diferencias significativas entre las medias alcanzadas, con un nivel de significación de un 5 %. De acuerdo al criterio de aceptación (CV ≤ 3%) el método es preciso entre analistas.

Con base en los resultados obtenidos, el método es exacto y preciso.

Especificidad

No se encontraron respuestas que interfirieran de manera significativa con la respuesta de los analitos de interés, la Tabla 15.1.6 a y b, demuestran la respuesta obtenida del estudio de los fármacos en presencia de los excipientes (placebo más un solo analito), mezcla de ambos analitos (TZ más DF) y se verifico que ningún componente de la formulación que no fuera el analito de interés interfiriera en la lectura del mismo.

Tabla 15.1.6.a. Resultado de especificidad para TZ, λ = 247.5 nm.

Sustancia	Respuesta	Concentración porcentual
SRef de TZ	-0.006145854	100.00%
TZ	-0.006033208	98.17%
TZ + DF	-0.006170757	100.41%
TZ + placebo	-0.005539535	90.13%
Placebo + DF	4.50819E-05	-0.73%
Blanco	5.21189E-06	-0.08%
Placebo 1 (matriz con PEO)	5.03091E-05	-0.82%
Placebo 2 (matriz con HPMC)	1.17858E-05	-0.19%

Tabla 15.1.6.b. Especificidad para DF, λ = 313 nm.

Sustancia	Respuesta	Concentración porcentual
SRef DF	-0.005334384	100.00%
DF	-0.005379149	100.84%
TZ + DF	-0.006058769	113.58%
Placebo + TZ	-1.07971E-05	0.20%
DF + Placebo	-0.005504125	103.18%
Blanco	2.1053E-06	-0.04%
Placebo 1 (matriz con PEO)	9.50339E-06	-0.18%
Placebo 2 (matriz con HPMC)	1.84868E-05	-0.35%

Los resultados que se obtuvieron en el estudio de especificidad, permiten afirmar que el método es específico en relación con los componentes utilizados en la elaboración de la tableta porque no se observó interferencia de éstos en la longitud de onda de interés del principio activo.

Estabilidad

Tabla 15.2.7. Diferencia absoluta (%) respecto al tiempo cero para evaluar la estabilidad de la muestra en metanol.

Fármaco	Condición	Conc. [µg/mL]	Id_iI (%) a 24h	Id_iI (%) a 48h
TZ	TA	3	1.85	10.94
	Refrigeración	3	1.44	2.39
DF	TA	12	2.02	2.15
	Refrigeración	12	0.43	0.19

De acuerdo a los resultados, el método desarrollado y validado puede ser utilizado para la determinación simultánea de clorhidrato de tizanidina y diclofenaco sódico, bajo una técnica instrumental que demostró ser simple, rápida, exacta, sensible, precisa, especifica y económica.

15.3. Validación de la disolución

Los parámetros de desempeño evaluados fueron linealidad del método, repetibilidad y estabilidad de la muestra.

Linealidad

Al aplicar el método de los mínimos cuadrados, en el estudio de linealidad, a los resultados registrados, se obtuvo la ecuación de la recta que se expresa según: y= -0.0002x – 0.00018 con un coeficiente de correlación lineal fue de 0.9994 para la linealidad de la TZ; muestras que para DF se obtuvo una ecuación de la recta de $y=-5x10^{-5}x+0.001$ y una r^2 de 0.9989. Los gráficos se muestran en la Figura 15.3.1 y Figura 15.3.2.

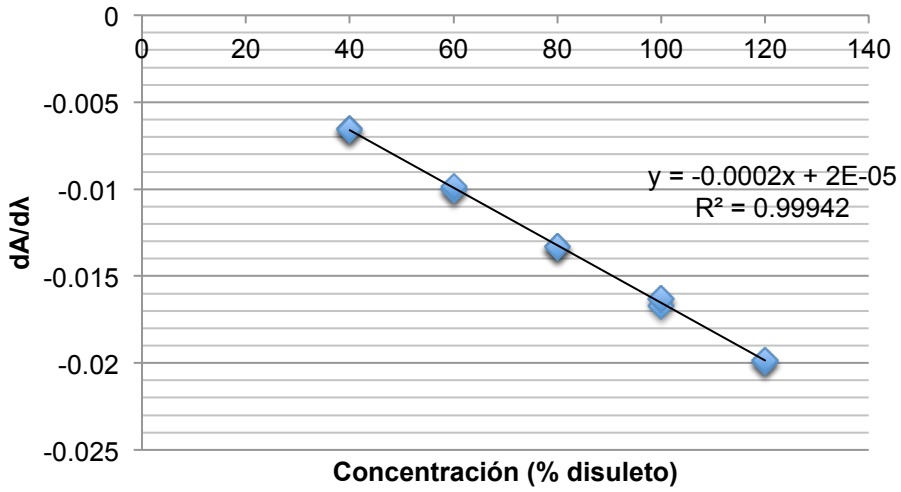


Figura 15.3.1. Curva de calibración para la linealidad de la disolución a 5 niveles (40%, 60%, 80%, 100% y 120%), por triplicado, para TZ.

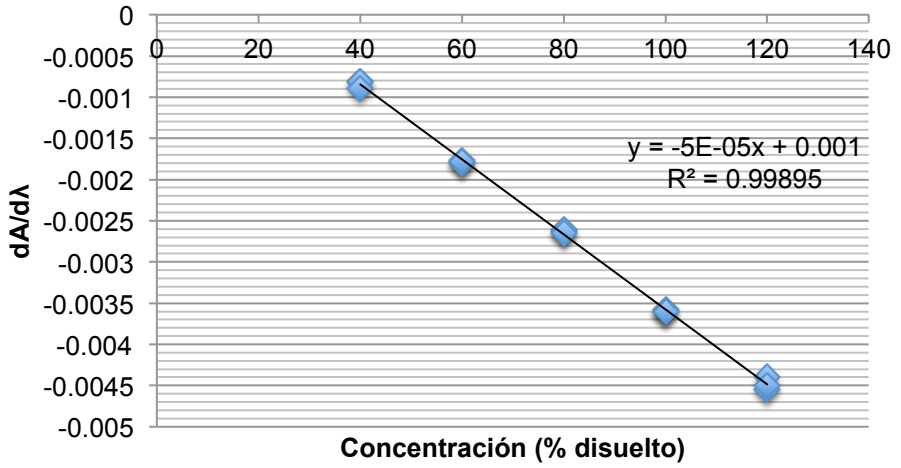


Figura 15.3.2. Curva de calibración para la linealidad de la disolución a 5 niveles (40%, 60%, 80%, 100% y 120%), por triplicado, para DF.

Los resultados del estudio de linealidad mostraron coeficientes de determinación superiores a los exigidos (0.98), cercano a la unidad, además de la existencia de correlación con una probabilidad elevada, así como el grado de relación entre las variables concentración y respuesta detectada por el equipo empleado.

Precisión

En el estudio de la precisión realizado a una misma muestra, por el mismo analista, el experimento, a través de 6 réplicas, fue calculado con respecto a la sustancia de referencia preparada antes de las lecturas y se alcanzó un coeficiente de variación adecuado (0,76% para DF y 2.98% para TZ), lo que demuestra la buena precisión del método, y se observa una variabilidad de los resultados dentro de los límites establecidos para los métodos espectrofotométricos: CV ≤ 3,0 % (Tabla 15.3.1)

Tabla 15.3.1. Precisión del ensayo de la disolución.

Principio activo	Recobro (%)	Promedio (%)	CV (%)
DF	99.26	100.03	0.76
	99.82		
	100.55		
	99.52		
	101.31		
	99.74		
TZ	97.32	100.14	2.98
	102.24		
	103.93		
	97.86		
	97.26		
	102.24		

Los resultados del estudio de la precisión (Tabla 15.3.1) muestran que el método es preciso ya que en todos los casos no existieron diferencias significativas entre las medias obtenidas para cada una de las muestras analizadas.

Estabilidad de la muestra

Los resultados de la estabilidad se llevaron a cabo con el mismo ensayo, como se muestra en la Tabla 15.3.2.

Tabla 15.3.2. Diferencia relativa (%) respecto al tiempo cero para evaluar la estabilidad de la muestra en buffer de fosfatos pH 6.8.

Fármaco	Tiempo / Diferencia relativa		
	24 h	**36 h**	**48 h**
DF	100.03%	0.07	0.11
TZ	100.14%	0.02	0.05

El principio activo resultó estable en las condiciones del ensayo, ya que los valores de la disolución a 37 °C a las 36 y 48 horas, presentaron diferencias relativas menores del 0.15% con respecto a las mediciones a 24 horas, dichos resultados cumplen con el criterio de aceptación.

Se omitió el estudio de especificidad del método debido a que la matriz de disolución de la muestra se realizó en buffer de fosfatos pH 6.8, mismo disolvente que se ocupa en las diluciones finales del ensayo en la valoración donde se demostró la especificidad del método porque no existieron interferencias de los excipientes y del otro principio activo al detectar separadamente el principio activo de interés de los demás componentes y sin interferencias de los posibles productos de degradación. Estos resultados permitieron asegurar la especificidad del método analítico.

16. REOLOGÍA DE LA MEZCLA

16.1. Tiempo óptimo de mezclado

Como se observa en la Figura 16.1.1 la desviación estándar baja a 0.01 a partir del minuto 12, la Tabla 16.1.2 muestra el promedio de las respuestas obtenidas, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Tabla 16.1.1. Seccionado de materiales para el mezclado geométrico de la capa de TZ.

Componente	Cantidad (g)
TZ	14.754
Polyox® (PEO) WSR N-80 (Parte 1)	22.377
Polyox® (PEO) WSR N-80 (Parte 2)	33.566
Polyox® (PEO) WSR N-80 (Parte 3)	55.943
Cloruro de sodio	15.984
Avicel PH-102	7.377

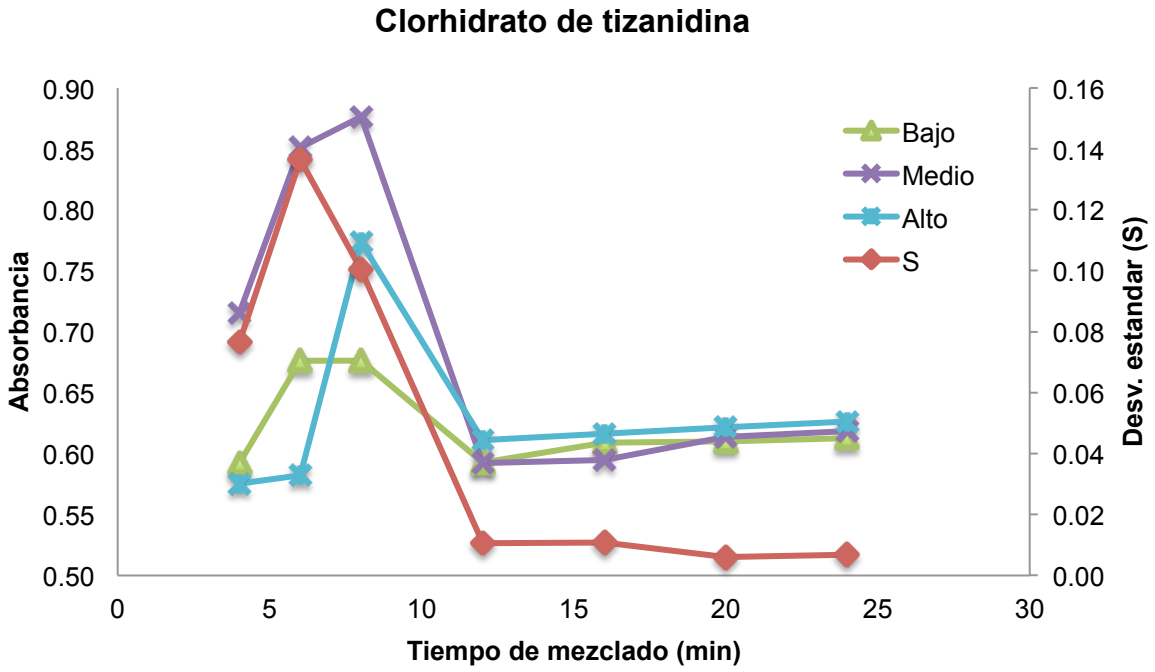


Figura 16.1.1. Resultados gráficos del tiempo óptimo de mezclado para TZ.

Tabla 16.1.2. Resumen de los resultados obtenidos del tiempo óptimo de mezclado.

	Muestreo (puntos)					
Tiempo (min.)	**Bajo**	**Medio**	**Alto**	**Promedio**	**S**	**CV(%)**
4	0.5923	0.7156	0.5754	0.6277	0.08	12.19
6	0.6762	0.8510	0.5822	0.7031	0.14	19.40
8	0.6760	0.8766	0.7735	0.7754	0.10	12.93
12	0.5928	0.5922	0.6108	0.5986	0.01	1.76
16	0.6087	0.5948	0.6163	0.6066	0.01	1.80
20	0.6099	0.6138	0.6218	0.6151	0.01	0.98
24	0.6124	0.6184	0.6261	0.6190	0.01	1.11

S = Desviación estándar CV(%) = Coeficiente de variación

Para la capa de DF el mezclado fue directo de los componentes de la formulación, los resultados obtenidos (Tabla 16.1.3) son graficados en la Figura 16.1.2.

Tabla 16.1.2. Resumen de los resultados obtenidos del tiempo óptimo de mezclado.

	Muestro (puntos)					
Tiempo (min.)	**Bajo**	**Medio**	**Alto**	**Promedio**	**S**	**C.V.**
2	0.7148	0.5278	0.5543	0.5990	0.10	16.90
4	0.5714	0.5614	0.6407	0.5912	0.04	7.30
6	0.7263	0.7094	0.7281	0.7212	0.01	1.43
8	0.7101	0.7089	0.7006	0.7065	0.01	0.73
10	0.7160	0.7133	0.7040	0.7111	0.01	0.88

S = Desviación estándar CV(%) = Coeficiente de variación

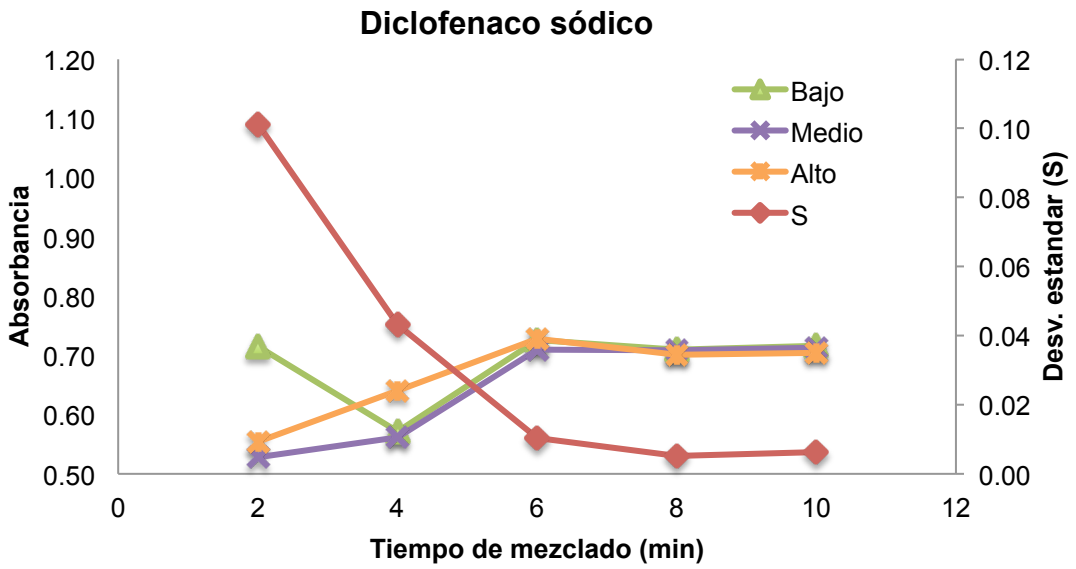


Figura 16.1.2. Resultados gráficos del tiempo óptimo de mezclado para diclofenaco sódico.

De los resultados obtenidos se puede establecer que el tiempo óptimo para obtener una mezcla homogénea de la capa de TZ es de 20 minutos, con un previo mezclado geométrico y 6 minutos para la capa de DF.

16.2. Fluidez

Los resultados reológicos se muestran en las tablas 16.2.1 para la formulación F1.

Tabla 16.2.1. Reología de las capas que conforman el comprimido de la formulación F1.

Capa	Índice de Hausner		Vf (g/s)	Angulo de reposo		Índice de Carr	
Tizanidina	1.25	Buen flujo	17.25	27.79	Flujo fácil	19.84%	Buen flujo
Diclofenaco	1.21	Buen flujo	21.58	23.12	Flujo fácil	17.21%	Buen flujo
Empuje	1.15	Buen flujo	38.84	20.07	Flujo fácil	13.39%	Buen flujo

Vf = Velocidad de flujo

Los resultados obtenidos indican que la mezcla tiene buenas propiedades de flujo, debido principalmente a las excelentes propiedades reológicas del óxido de polietileno, ya que éste se encuentra en mayor proporción en cada una de las capas (74.59%, 57.69% y 60% para las capas de TZ, DF y empuje, respectivamente), actuando a su vez como agente mejorador de flujo por sus excelentes propiedades reológicas y de compresibilidad (Shamblin, 2011 & Rowe y cols., 2009). La Tabla 16.2.2 presenta los resultados de la determinación reológica de los PEO's utilizados.

Tabla 16.2.2. Reología de los óxidos de polietileno utilizados en la formulación.

PEO	Índice de Hausner		Vf (g/s)	Ángulo de reposo		Índice de Carr	
WSR Coagulant	1.14	Buen flujo	38.24	25.67	Excelente	12.43%	Excelente
WSR N-80	1.14	Buen flujo	35.62	24.96	Excelente	12.07%	Excelente

Vf = Velocidad de flujo

Los resultados reológicos de la segunda formulación se presentan en la Tabla 16.2.3.

Tabla 16.2.3. Reología de las capas que conforman el comprimido de la F2.

Capa	Índice de Hausner		Vf (g/s)	Ángulo de reposo		Índice de Carr	
Tizanidina	1.33	Aceptable	**19.82**	24.55	Excelente	24.99%	Aceptable
Diclofenaco	1.24	Adecuado	**16.15**	25.05	Excelente	19.67%	Adecuado
Empuje	1.33	Aceptable	**25.45**	23.28	Excelente	25.00%	Aceptable

Debido al pobre flujo del HPMC (Mohamed y cols., 2013 & Rowe y cols., 2009), se hizo uso de dos diluentes que actuaron como agentes mejoradores de flujo, que fueron Avicel® PH-200 y Flowlac® 100.

Es bien conocido que el tamaño y forma de partículas tienen relación directa con la fluidez del polvo. Partículas menores de 100 micras tienden a ser más cohesivas y por tanto a no fluir libremente, mientras que partículas más grandes y más densas tienden a fluir más libremente. La morfología de las partículas también afecta significativamente las características de flujo del polvo (Meeus, 2011).

En la formulación 2 tenemos como polímero de sostén HPMC K100LV y como polímero de empuje hinchable HPMC K4M, los cuales en su distribución de tamaño de partícula tienen una D50 menor de 86.61 µm y 101.70 µm, respectivamente, siendo cohesivos y dificultando su fluidez (Tabla 16.2.4), para compensar la fluidez se combinó con carbohidratos de alta funcionalidad. El Avicel® PH-200 es una celulosa con tamaño de partícula promedio de 238.8 µm de forma de fibra alargada (Seppälä y cols., 2010) y con muy buena densidad (Soppela y cols., 2010) lo que le confiere excelentes propiedades de flujo. El Flowlac® 100, tiene un tamaño de partícula promedio de 117.10 µm y una D10 menor de 115.20 µm, sin embargo la forma esférica de este excipiente es la que le confiere excelentes propiedades de flujo (Fu y cols., 2012).

17. ELABORACIÓN DE LA TABLETA OSMÓTICA TIPO SÁNDWICH

17.1. Compresión

La Tabla 17.1 resume la fuerza utilizada en las precompresiones y la compresión final para la elaboración de la tableta tricapa.

Tabla 17.1. Fuerzas de precompresión y compresión utilizadas en la elaboración del núcleo de comprimido osmótico.

Capa	PEO	HPMC
TZ	0.25 T	0.25 T
Empuje	0.25 T	0.25 T
DF	0.75 T	0.50 T

Bajo la aplicación de estas fuerzas se obtuvo una tableta adecuada para los objetivos del trabajo.

17.2. Recubrimiento pelicular

Se realizaron tres recubrimientos para F1 (F1C10, F1C14 y F1C18) y cuatro para F2 (F2C6, F2C10, F2C14 y F2C18), la Tabla 17.2 muestra los resultados de los rendimientos obtenidos del recubrimiento de las tabletas osmóticas.

Tabla 17.2. Ganancia en peso y rendimiento del recubrimiento pelicular de los comprimidos osmóticos.

Recubrimiento	Ganancia en peso	Rendimiento
F2C6	5.95 % de polímero	99.0%
F1C10 y F2C10	10.19 % de polímero	101.9%
F1C14 y F2C14	14.12 % de polímero	100.9%
F1C18 y F2C18	18.21% de polímero	101.2%

17.3. Perforación de los orificios de liberación

La F1 se perforó con broca de 0.5 mm de diámetro, en el caso de la F2, debido al tamaño de partícula del Avicel PH-200 y su baja solubilidad en medios acuosos se realizaron perforaciones de 1.5 mm de diámetro.

18. CONTROL DE CALIDAD DE LOS NÚCLEOS

18.1. Medición de la altura y diámetro

La Tabla 18.1.1 muestra los resultados de las dimensiones de los núcleos de la formulación F1 y la Tabla 18.1.2 de la formulación F2, las mediciones fueron hechas con vernier.

Tabla 18.1.1. Dimensiones del núcleo tricapa de la formulación 1 (F1).

Tableta	Diámetro (mm)	Altura de corona (mm)	Altura al borde (mm)
1	10.02	6.78	5.49
2	10.01	6.79	5.49
3	10.01	6.77	5.5
4	10.00	6.78	5.54
5	10.03	6.81	5.41
6	10.00	6.75	5.31
7	10.04	6.78	5.55
8	10.01	6.77	5.41
9	10.00	6.80	5.46
10	10.00	6.77	5.42
Promedio	**10.01**	**6.78**	**5.46**
CV (%)	**0.10%**	**0.25%**	**1.32%**

Tabla 18.1.2. Dimensiones del núcleo tricapa de la formulación 2 (F2).

Tableta	Diámetro (mm)	Altura de corona (mm)	Altura al borde (mm)
1	10.04	5.88	4.43
2	10.04	5.78	4.43
3	10.04	5.74	4.42
4	10.04	5.81	4.63
5	10.04	5.84	4.63
6	10.04	5.83	4.59
7	10.04	5.80	4.60
8	10.04	5.79	4.55
9	10.04	5.80	4.45
10	10.04	5.77	4.49
Promedio	**10.04**	**5.80**	**4.52**
CV (%)	**0.00%**	**0.68%**	**1.93%**

18.2. Variación de peso

La Tabla 18.2.1 y 18.2.2 muestran los resultados de las Formulaciones F1 y F2, respectivamente.

Tabla 18.2.2. Variación de peso la de formulación F1.

Tableta	Peso		Tableta	Peso	
1	500.0	mg	11	506.4	mg
2	503.9	mg	12	510.4	mg
3	500.8	mg	13	506.0	mg
4	506.1	mg	14	506.8	mg
5	507.4	mg	15	510.7	mg
6	509.9	mg	16	507.4	mg
7	508.3	mg	17	512.5	mg
8	508.0	mg	18	509.6	mg
9	507.8	mg	19	501.8	mg
10	504.5	mg	20	501.4	mg
Promedio =			**506.5 mg**		
CV(%) =			**0.69%**		

Tabla 18.2.2. Variación de peso la de formulación F2.

Tableta	Peso		Tableta	Peso	
1	503.2	mg	11	497.0	mg
2	499.3	mg	12	500.4	mg
3	489.7	mg	13	505.0	mg
4	499.3	mg	14	493.0	mg
5	498.6	mg	15	499.8	mg
6	499.7	mg	16	494.2	mg
7	494.9	mg	17	493.9	mg
8	490.0	mg	18	496.6	mg
9	502.0	mg	19	504.0	mg
10	501.8	mg	20	500.0	mg
Promedio =			**498.1 mg**		
CV(%) =			**0.88%**		

18.3. Resistencia a la fractura

Se determinó la dureza de 20 tabletas de cada formulación, los resultados se reportan en las Tablas 18.3.1 para F1 y 18.3.2 para F2.

Tabla 18.3.1. Determinación de dureza de la formulación F1.

Tableta	Peso		Tableta	Peso	
1	22.80	kg	11	22.90	kg
2	23.50	kg	12	22.30	kg
3	22.90	kg	13	24.00	kg
4	24.00	kg	14	24.00	kg
5	26.00	kg	15	25.30	kg
6	25.40	kg	16	23.20	kg
7	22.40	kg	17	23.70	kg
8	22.90	kg	18	24.10	kg
9	24.40	kg	19	23.10	kg
10	23.60	kg	20	23.60	kg
Promedio =			**23.7 kg**		
CV(%) =			**4.19%**		

Tabla 18.3.2. Determinación de dureza de la formulación F2.

Tableta	Peso		Tableta	Peso	
1	14.3	kg	11	14.0	kg
2	13.4	kg	12	13.9	kg
3	14.0	kg	13	14.1	kg
4	15.6	kg	14	14.6	kg
5	17.4	kg	15	14.4	kg
6	17.2	kg	16	14.0	kg
7	13.6	kg	17	13.9	kg
8	14.5	kg	18	14.5	kg
9	13.2	kg	19	14.4	kg
10	12.7	kg	20	13.8	kg
Promedio =			**14.4**		
CV(%) =			**8.10%**		

18.4. Friabilidad

Se obtuvieron buenos resultados del estudio de friabilidad de ambas formulaciones, 0.03 % para F1 y 0.05 % para F2, dichos resultados demuestran la capacidad de la tableta para resistir la abrasión sin que se desmorone durante el proceso de recubrimiento, en la misma prueba se observó que no hubo desprendimiento de alguna de las capas de comprimido tricapa.

18.5. Valoración

Los resultados de la valoración de los principios activos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 18.5.1. Valoración de TZ

Formulación	Muestras (%)	Promedio (%)	CV (%)
F1	99.02	100.12	1.08
	100.17		
	101.18		
F2	101.11	101.04	0.89
	100.10		
	101.90		

Tabla 18.5.2. Valoración de DF

Formulación	Muestras (%)	Promedio (%)	CV (%)
F1	98.52	98.20 %	1.07
	97.79		
	98.32		
F2	100.30	100.43%	0.41
	100.10		
	100.90		

Todas las valoraciones están dentro del rango aceptable de 90%-110%, lo cual asegura que el principio activo se encuentra en una cantidad adecuada en la

forma farmacéutica y disminuimos el riesgo de rechazó del producto en etapas posteriores.

19. PERFIL DE DISOLUCIÓN

Los datos de disolución de las formulaciones optimizadas se ajustaron a modelos matemáticos (orden cero, primer orden y Higuchi) con el fin de describir la cinética de liberación. Los datos fueron tratados con el análisis de mínimos cuadrados de acuerdo al modelo matemático, el mejor modelo de ajuste de acuerdo a la r ajustada (R^2) es la cinética que gobierna la disolución.

Las Figuras y Tablas 19.1 y 19.2 son los perfiles de disolución de las formulaciones F1 recubiertas a 10, 14 y 18% (F1C10, F1C14 y F1C18, respectivamente).

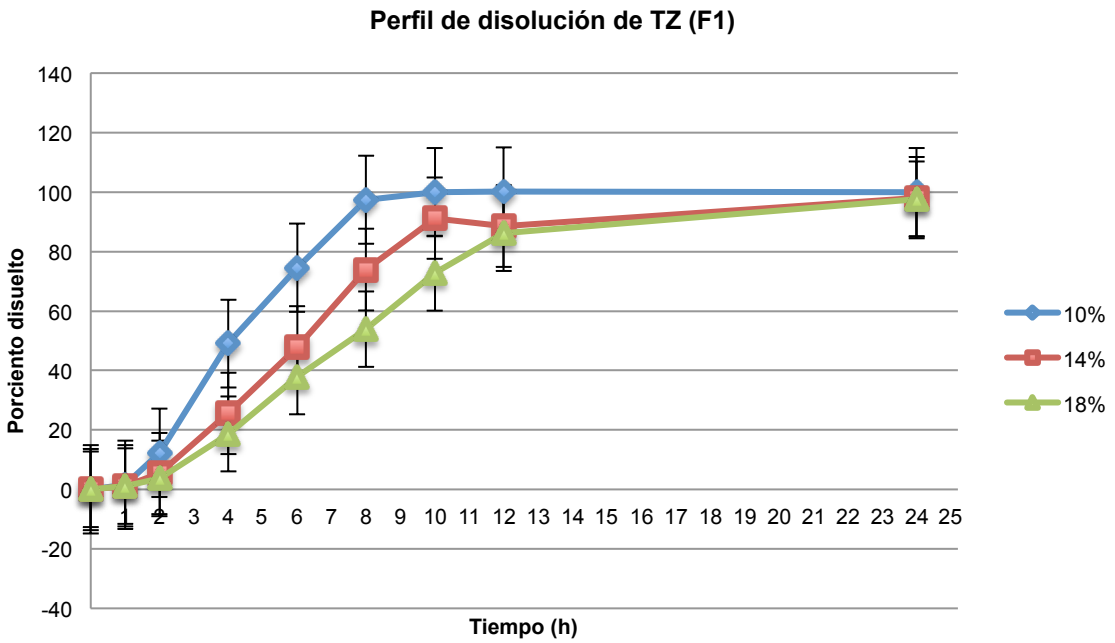


Figura 19.1. Perfiles de disolución de TZ en la formulación F1 a diferentes grados de recubrimiento.

Tabla 19.1. Resultados del perfil de disolución de TZ a 10, 14 y 18% de recubrimiento.

Tiempo (h)	% Liberado		
	F1C10	F1C14	F1C18
0	0.00	0.00	0
1	1.49	1.16	1.05
2	12.26	5.39	3.65
4	49.03	25.58	18.65
6	74.56	47.95	37.95
8	97.45	73.88	53.90
10	99.97	91.20	72.72
12	100.10	88.52	86.11
24	100.00	98.10	97.64

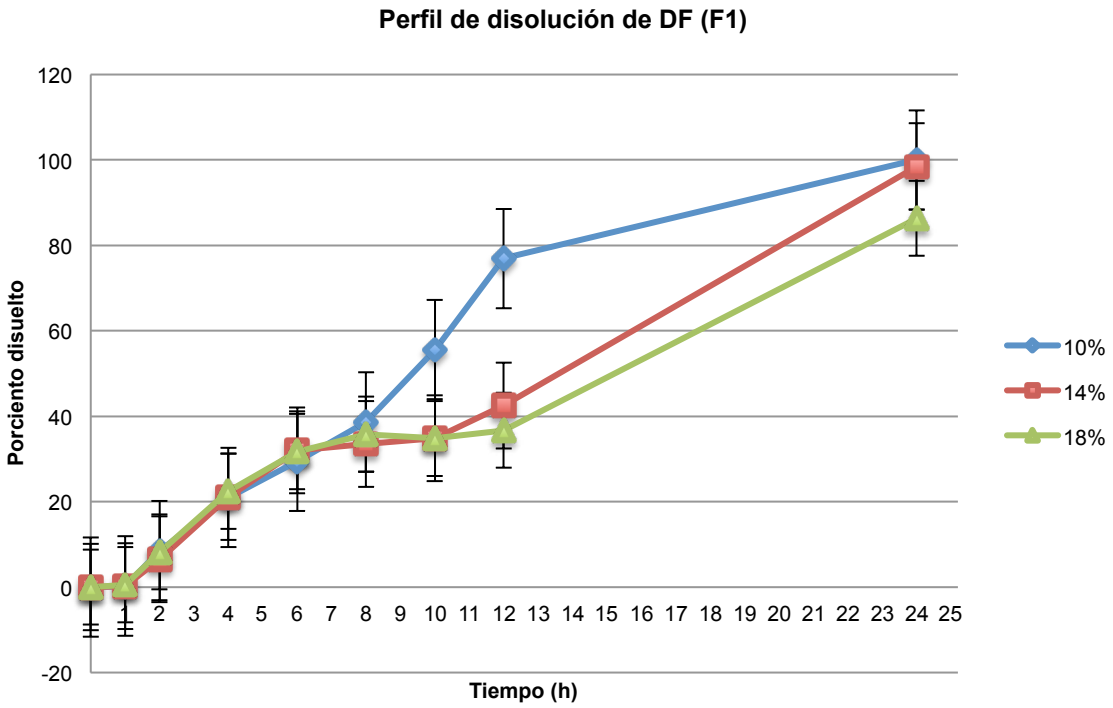


Figura 19.2. Perfiles de disolución de DF en la formulación F1 a diferentes grados de recubrimiento.

Tabla 19.2. Resultados del perfil de disolución de DF a 10, 14 y 18% de recubrimiento.

Tiempo (h)	% Liberado		
	F1C10	F1C14	F1C18
0	0.00	0.00	0
1	0.26	0.27	0.56
2	8.53	6.53	8.23
4	20.99	21.13	22.43
6	29.48	32.05	31.72
8	38.62	33.52	35.82
10	55.61	34.88	34.80
12	76.93	42.51	36.72
24	100.00	100.00	86.30

Cuando los datos se procesan a un modelo matemático, es posible observar que los datos se ajustan mejor al orden cero (Tabla 19.3 y 19.4), lo cual indica que la liberación del fármaco es independiente de la concentración (Kumaravelrajan y cols., 2010).

Tabla 19.3. Ajuste de la liberación de TZ con varios modelos matemáticos

Recubrimiento	R^2			Vel. de liberación	Tiempo de latencia
	Orden cero	Primer orden	Higuchi		
10% (1-8 hrs)	0.9885	0.8388	0.9879	14.11	0.85
14% (1-10 hrs)	0.9905	0.7941	0.9830	10.49	1.56
18% (1-12 hrs)	0.9923	0.8331	0.9811	8.12	1.60

Tabla 19.4. Ajuste de la liberación de DF con varios modelos matemáticos

Recubrimiento	R^2			Vel. de liberación	Tiempo de latencia
	Orden cero	Primer orden	Higuchi		
10%	0.9108	0.8876	0.9482	4.47	0.88
14%	0.9674	0.8556	0.8813	4.08	1.00
18%	0.9305	0.8807	0.8667	3.41	0.90

Los perfiles de disolución de las formulaciones F2 recubiertas al 6, 10, 14 y 18% (F2C6, F2C10, F2C14 y F2C18, respectivamente) se reportan en las Figuras 19.3

y 19.4 y Tablas 19.5 y 19.6, debido a la pobre liberación que se obtiene de estas formulaciones se compara también la tableta sin recubrir (F2C0).

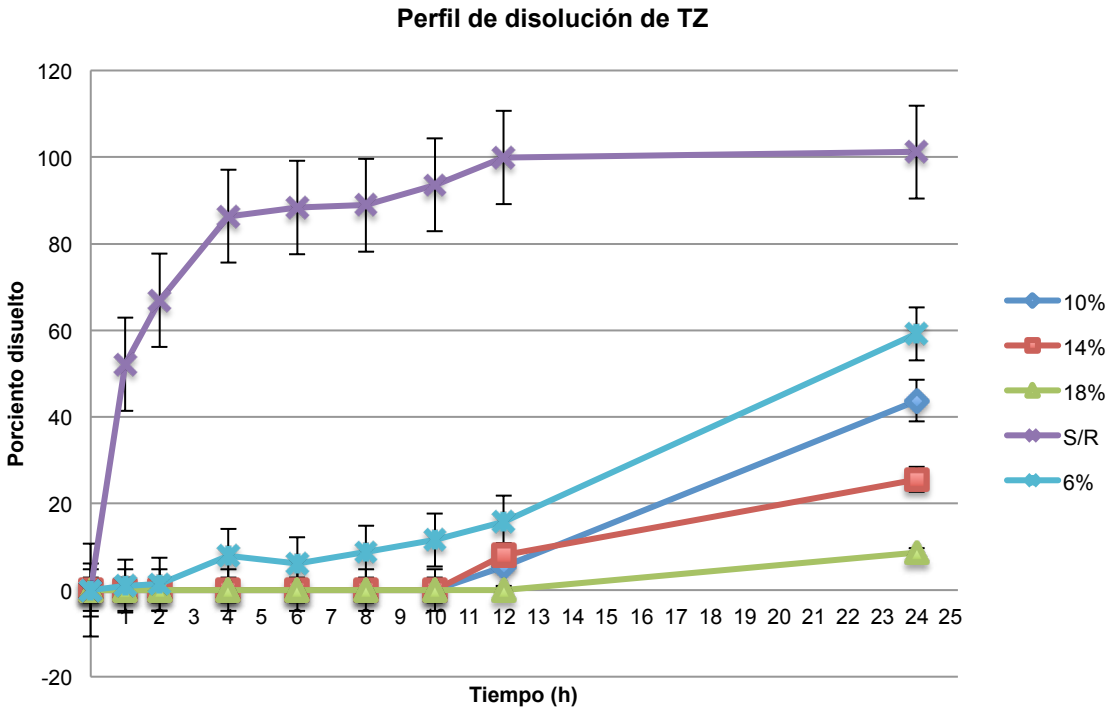


Figura 19.3. Perfiles de disolución de TZ en la formulación F2 a diferentes grados de recubrimiento y sin recubrir (S/R).

Tabla 19.5. Resultados del perfil de disolución de TZ en F2 a diferentes grados de recubrimiento y sin recubrir.

Tiempo (h)	% Liberado				
	F2C0	F2C6	F2C10	F2C14	F2C18
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	52.17	0.93	0.00	0.00	0.00
2	66.94	1.37	0.00	0.00	0.00
4	86.36	7.96	0.00	0.00	0.00
6	88.34	6.07	0.00	0.00	0.00
8	88.89	8.82	0.00	0.00	0.00
10	93.60	11.55	0.00	0.00	0.00
12	99.92	15.76	5.44	8.01	0.00
24	101.16	59.16	43.77	25.55	8.68

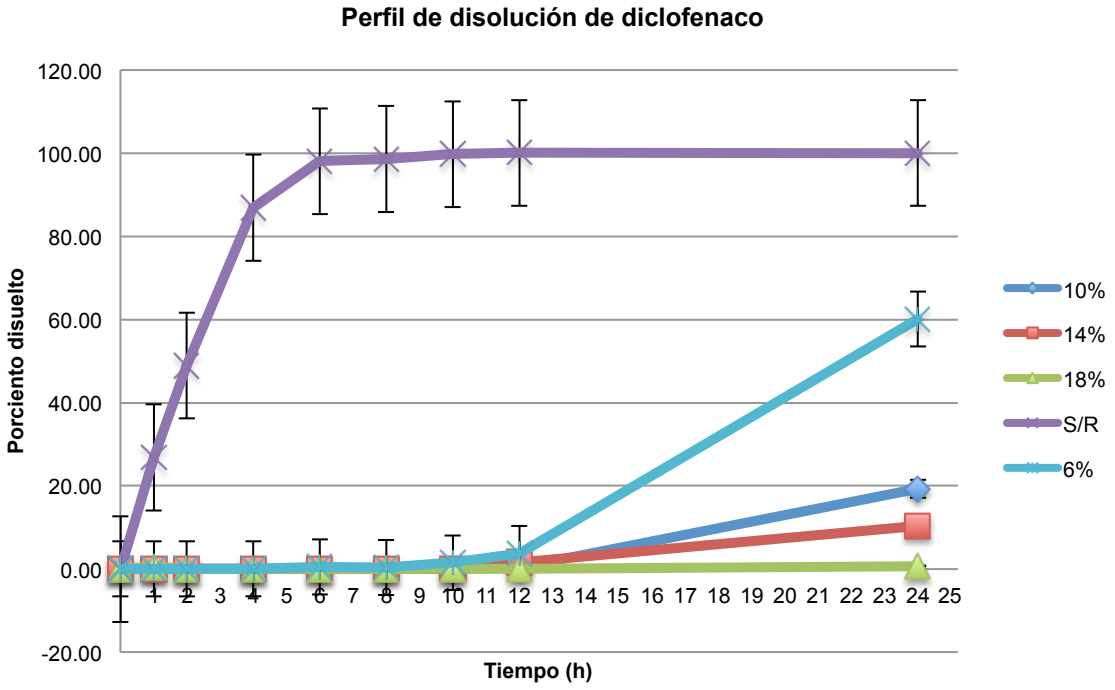


Figura 19.4. Perfiles de disolución de DF en la formulación F2 a diferentes grados de recubrimiento y sin recubrir (S/R).

Tabla 19.6. Resultados del perfil de disolución de DF en F2 a diferentes grados de recubrimiento y sin recubrir.

Tiempo (h)	% Liberado				
	F2C0	F2C6	F2C10	F2C14	F2C18
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0
1	26.82	0.04	0.00	0.00	0.56
2	48.91	0.04	0.00	0.00	0.00
4	86.88	0.07	0.00	0.00	0.00
6	98.07	0.51	0.00	0.00	0.00
8	98.60	0.38	0.00	0.00	0.00
10	99.78	1.53	0.00	0.00	0.00
12	100.08	3.70	0.30	1.63	0.00
24	100.03	60.15	19.27	10.45	0.74

La baja temperatura de transición vítrea (Tg) de los óxidos de polietileno (-66 a -45 ºC) por lo general conduce a la relajación más fácil de las cadenas que conforman al polímero, transporte de iones a temperatura ambiente, baja toxicidad y la biocompatibilidad (Saboormaleki y cols., 2004; Ibrahim y Johan, 2012 & Bhandary,

2010), propiedades que, sin lugar a dudas le confiere propiedades de hidratación e hinchamiento a velocidades mucho mayores que el HPMC (Maggi y cols., 2000). Para los grados de HPMC la Tg está entre 160 y 190 ºC, indicativo de que las cadenas de los polímeros son casi inamovibles a 37 ºC, por lo tanto, se vuelve imposible que la agregación sistemática de las cadenas del compuesto tome lugar espontáneamente para el proceso de gelificación, salvo la presencia inherente de los enlaces por puentes de hidrógeno. Cuando los comprimidos de HPMC se sumergen en medios acuosos, una gran cantidad de agua se absorbe en la matriz polimérica porosa. El agua absorbida actúa como un reactivo plastificante y reduce interacciones de los puentes de hidrógeno. Como efecto, la Tg de HPMC se reduce drásticamente, de la misma manera, los grupos de sustitución metoxi (hidrófobo) e hidroxipropoxi (hasta cierto punto hidrófilo), rompe la red de puentes de hidrogeno en la celulosa, pudiendo de esta manera aumentar la libre agregación de las cadenas del HPMC, esta agregación se acelera con la ayuda de las interacciones con agua (formación de puentes de hidrógeno) a temperatura elevada o en un estado altamente plastificado, lo que conduce a la gelificación de HPMC en la mayoría de los casos (Bin y cols., 2009), en nuestro estudio, el contacto con el medio acuoso está limitado por una membrana semipermeable, que actúa como una barrera para el libre paso del agua, lo cual retarda la hidratación del polímero y no permite el adecuado hinchamiento para la capa de empuje ni el adecuado proceso de erosión del HPMC K100LV presente en las capas de fármaco, manteniendo al fármaco atrapado en la matriz polimérica, en donde los procesos de difusión son limitados para este tipo de tecnología debido principalmente al tipo de recubrimiento y tamaño del orificio empleado (Zúñiga y cols., 2013 & Park y cols., 2009).

Es posible observar que el recubrimiento pelicular tiene un impacto directo sobre la velocidad de liberación del principio activo, ya que mientras mayor sea la ganancia en peso habrá presente en la membrana mayor cantidad de grupos acetilos y el grado de acetilación del acetato de celulosa tiene un efecto significativo en la permeabilidad de la película, así un alto contenido de grupos

acetilos presenta una baja permeabilidad (Mishra y cols., 2010 & Ramakrishna y Mishra, 2002), lo cual claramente se ve reflejado en las Tablas 19.3 y 19.4, en donde mientras menor es el recubrimiento, mayor es la velocidad de liberación del fármaco, sin embargo, en todos los sistemas el tiempo de latencia (t *lag*) obtenido es menor a dos horas por lo que se puede suponer que la membrana osmótica se hidrata rápidamente sin retrasar el inicio de la liberación y permite rápidamente al agente osmótico iniciar su efecto.

20. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos de la elaboración de comprimidos osmóticos tipo sándwich que contenían DF y TZ, se tienen las siguientes conclusiones:

- Con base en los estudios por DSC e IR, no existe incompatibilidad entre los componentes de la formulación.
- El método analítico desarrollado es adecuado para la determinación simultánea de clorhidrato de tizanidina y diclofenaco sódico, bajo una técnica instrumental económica, de manera exacta y precisa.
- Se logró elaborar un sistema osmótico de liberación controlada, con una cinética de orden cero para diclofenaco sódico a 24 horas y para clorhidrato de tizanidina en las primeras 12 horas con la F1.
- De acuerdo a los perfiles de liberación obtenidos, la formulación líder es la F1C18 con 18% de recubrimiento.

21. REFERENCIAS

Aberturas, M. R. y García del Pozo, J, M. (2010). Conceptos básicos de farmacia galénica. En G. H., Herrero, A. M. C., González, F. Z. C., Garcia, y A. P. C. Chavarino. En *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.

Adeyeye, C. M., y Li, P. K. (1990). Diclofenac sodium. *APDS*, *19*, 123-144.

Asociación Española de Normalización y Certificación (2000). *Requisitos generales relativos a la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. UNE-EN ISO /IEC 17025: 1999.* Madrid, España: AENOR.

Aielo, P. B., Borges, F. A., Romeira, K. M., Miranda, M. C. R., Arruda, L. B. D., Drago, B. D. C., y Herculano, R. D. (2014). Evaluation of sodium diclofenac release using natural rubber latex as carrier. *Mat. Res.*, *17*, 146-152.

Andreetta, H. A. (2003). Fármacos de acción prolongada: mecanismos de liberación. Usos de distintos modelos. *AFB*, 22(4), 355-364.

Ayorinde, J. O., Odeniyi, M. A., y Itiola A. O. (2012). Evaluation of Pharmaceutical and Chemical Equivalence of Selected Brands of Diclofenac Sodium Tablets. *East Cent. Afr. J. Pharm. Sci*., 15, 3-9.

Baena, Y., Aragón, M., Sandoval, P. A., Rosas, J. E., y Ponce, L. F. (2006). Sistemas osmóticos de administración oral. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, *35*(2), 192-211.

Baertschi, S. W., Alsante, K. M., & Reed, R. A. (Eds.). (2011). *Pharmaceutical stress testing: predicting drug degradation*. Londres, Inglaterra: CRC Press.

Balestrieri, F., Magrì, A. D., Magrì, A. L., Marini, D., y Sacchini, A. (1996). Application of differential scanning calorimetry to the study of drug-excipient compatibility. *Thermochim. Acta*, 285(2), 337-345.

Bernad, M. J., Ganem, A., Melgoza, L. M., y Quintanar, D. (2003). Sistemas de liberación controlada de activos farmacéuticos. En *Tópicos Selectos de Tecnología Farmacéutica.* Distrito Federal, México: AFM.

Bhandary, S. (2010). POLYOX (Polyethylene Oxide) – Applications in Pharma Industry. *Pharmainfo*, Reviews.

Bharathi, A., Kalyana, S. N., Ramana, R. G., Veeranjaneyulu, M., Sirisha, A., y Kamala, P. (2011). Formulation and in vitro evaluation of diclofenac sodium sustained release matrix tablets using melt granulation technique. *Int. J. Pharm. Bio. Sci*, *2*(2), 788-808.

Bin, C., Joshi, S. C., y Lam, Y. C. (2009). Bio-fluid uptake and release of Indomethacin of direct-compressed HPMC tablets. Carbohydr Polym., 75(2), 282-286.

Banker, G. S., Siepmann, J., y Rhodes, C. (Eds.). (2002). *Modern pharmaceutics*. CRC Press.

Bonferoni, M. C., Caramella, C., Sangalli, M. E., Conte, U., Hernandez, R. M., y Pedraz, J. L. (1992). Rheological beheviour of hydrophilic polymers and drug release from erodible matrices. *J. Control. Release*, *18*(3), 205-212.

Bose, S., Kaur, A., y Sharma, S. K. (2013). A review on advances of sustained release drug delivery system. *Int. Res. J. Pharm*, 4(6), 1-5.

Bowker, M. J., y Stahl, P. H. (2011). Preparation of Water-Soluble Compounds Through Salt Formation. En C. G. Wermuth (Ed.). *The practice of medicinal chemistry* (pp. 458) . New York, United State of America: Academic Press.

Cabrera, S., Irigaray, R., y Míguez, D. (2010). Estudio comparativo de la determinación del tamaño de partícula por dos métodos: tamizado en seco y difracción láser. *Innotec*, (5).

Carstensen, J. T. (2002). Preformulation. En G. S. Banker y C. T. Rhodes (Eds.) *Modern pharmaceutics*. New York, United State of America:CRC Press.

Castillo Aguilar, B., y González Hernández, R. (1996). Protocolo de validación de métodos analíticos para la cuantificación de fármacos. *Rev. Cubana Farm.*, *30*(1), 0.

Chuasuwan, B., Binjesoh, V., Polli, J. E., Zhang, H., Amidon, G. L., Junginger, H. E., Midha, K. K., Shah, V. P., Stavchansky, S., Dressman, J. B., y Barends, D. M. (2009). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Diclofenac sodium and diclofenac potassium. *JPS*, *98*(4), 1206-1219.

Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Validación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos. *Serie de Informes Técnicos No 823 Anexo 5,* OMS Ginebra, 1992.

Cruz, N. S. Á., y Serrano, A. J. B. (2011). *Tecnología farmacéutica*. España: Editorial Club Universitario.

Cwiertnia, B., hladon, T., y Stobiecki, M. (1999). Stability of Diclofenac Sodium in the Inclusion Complex with β-Cyclodextrin in the Solid State. *J. Pharm. Pharmacol.*, *51*(11), 1213-1218.

Dash, A., Singh, S., y Tolman, J. (Eds.). (2013). *Pharmaceutics: Basic Principles and Application to Pharmacy Practice*. United State of America: Academic Press.

Dixit, N., Maurya, S. D., y Sagar, B. P. (2013). Sustained release drug delivery system. *IJRPB,* 1(3), 305-310.

Di Colo, G., Burgalassi, S., Chetoni, P., Fiaschi, M. P., Zambito, Y., y Saettone, M. F. (2001). Relevance of polymer molecular weight to the in vitro/in vivo performances of ocular inserts based on poly (ethylene oxide). *Int. J. Pharm.*, 220(1), 169-177.

División Técnica de Información Estadística en Salud. (2007). Motivos de demanda de consulta externa. *Unidad de Investigación, Educación y Políticas de Salud. División de Prestaciones Médicas, IMSS.* México.

Dowling, G., Gallo, P., Malone, E., y Regan, L. (2009). Rapid confirmatory analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs in bovine milk by rapid resolution liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, *1216*(46), 8117-8131.

Efentakis, M., y Vlachou, M. (2000). Evaluation of high molecular weight poly (oxyethylene)(Polyox) polymer: studies of flow properties and release rates of furosemide and captopril from controlled-release hard gelatin capsules. *Pharm. Dev. Technol.*, *5*(3), 339-346.

Esteban, M., Córdoba, D., y Córdoba, M. (2012). *Manual de tecnología farmacéutica*. Barcelona, España: Elsevier.

Estrada, J. y Pumachagua, R. (2007). Determinación de nicotina en cigarrillos aplicando la técnica de la segunda derivada. *Rev. Soc. Quím. Perú.,* 73(2), 94-103.

European Pharmacopoeia (EP): 5.11. Characters section in monographs. Hygroscopicity. 01/2005:51100.

Fathima, N., Mamatha, T., Qureshi, H. K., Anitha, N., y Rao, J. V. (2011). Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development. *JAPS*, *1*(06), 66-71.

Flores, P. G. S. (2012). *Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico a partir de una matriz hidrofílica*. Tesis de maestría. Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas. México.

Ford, J. L., Rubinstein, M. H., y Hogan, J. E. (1985). Formulation of sustained release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropyl-methylcellulose matrices. *IJP*, *24*(2), 327-338.

Franz, R. M., Sytsma, J. A., Smith, B. P., y Lucisano, L. J. (1987). In vitro evaluation of a mixed polymeric sustained release matrix using response surface methodology. *J. Control. Release*, *5*(2), 159-172.

Fu, X., Huck, D., Makein, L., Armstrong, B., Willen, U., y Freeman, T. (2012). Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders. *Particuology*, *10*(2), 203-208.

García, E. (2001). *Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia.* Tesis para optar el título profesional de Doctor en Farmacia. Universitat de Barcelona, Facultad de Farmacia. España.

García, M., Soberón, E., Cortés, M., Rodríguez, R., Herrera, J., Alcántara, A., Chárvel, A., Mota, R., y Garzón, A. (2002). Guía de validación de métodos analíticos. *Colegio Nacional de Químicos Biólogos México, AC México*.

García, S. M. J., y Santos, B. D. (2001). Formas sólidas orales, Tecnología Farmacéutica. *José Luis Vila Jato. España*, 87-146.

Gennaro, A. (2000). Remington Farmacia 20a edición. Buenos Aires, Argentina: *Editorial Médica Panamericana*.

Ghosh, T., y Ghosh, A. (2011). Drug delivery through osmotic systems—an overview. *JAPS*, *2*, 38-49.

Gibson, M. (Ed.). (2009). Pharmaceutical preformulation and formulation. New York, United State of America: Informa Healthcare.

Guideline, ICH Harmonised Tripartite (1999). Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. *Q6A.* As revised in October.

Gupta, B. P., Thakur, N., Jain, N. P., Banweer, J., y Jain, S. (2010). Osmotically controlled drug delivery system with associated drugs. *JPPS*, *13*(4), 571-588.

Gyer, J. F. (1978). Factors that Influence the Precision of Brookfield Viscometry of Automotive Lubricant Fluids (No. 780940). SAE Technical Paper.

Jantzan, G. M., y Robinson, J. R. (2002). Sustained- and Controlled-Release Drug Delivery Systems. En G. S. Banker y C. T. Rhodes (Eds.) *Modern pharmaceutics*. CRC Press.

Hager Jr R N (1973). Derivative spectroscopy with emphasis on trace gas analysis. *Anal. Chem.*, 45(13), 1131A-1138a.

Higuchi, T., y Leeper, H. M. (1976). U.S. Patent 3,995,631.

Hiremath, P. S., y Saha, R. N. (2008). Controlled release hydrophilic matrix tablet formulations of isoniazid: Design and in vitro studies. *AAPS PharmSciTech*, 9(4), 1171-1178.

Ibrahim, S., y Johan, M. R. (2012). Thermolysis and conductivity studies of poly (ethylene oxide)(PEO) based polymer electrolytes doped with carbon nanotube. *Int. J. Electrochem. Sci.*, *7*, 2596-2615.

Keerthy, H. S., Gowda, D. V., Priya, V., y Mahammed, N. (2014). Development and evaluation of tizanidine hydrochloride loaded gum microspheres. *J. Pharm. Res.*, 3(7), 116-121.

Keraliya Rajesh, A., Chirag, P., Pranav, P., Vipul, K., Soni Tejal, G., Patel Rajnikant, C., y Patel, M. M. (2012). Osmotic drug delivery system as a part of modified release dosage form. *ISRN pharmaceutics*, *2012*.

Kim, C. J. (1995). Drug release from compressed hydrophilic POLYOX-WSR tablets. *J. Pharm. Sci.*, *84*(3), 303-306.

Kippax, P. (2005). Appraisal of the Laser Diffraction Particle-Sizing. *Pharm. Tech.*, 88- 96.

Kumaravelrajan, R., Narayanan, N., Suba, V., y Bhaskar, K. (2010). Simultaneous delivery of Nifedipine and Metoprolol tartarate using sandwiched osmotic pump tablet system. *Int. J. Pharm.*, *399*(1), 60-70.

Lipowski, I. (1940). A process for producing carriers for medicinal substances. Patente GB 523594 (A).

Li, X., Zhang, Z., Li, J., Sun, S., Weng, Y., y Chen, H. (2012). Diclofenac/biodegradable polymer micelles for ocular applications. *Nanoscale*, *4*(15), 4667-4673.

Liu, L., Khang, G., Rhee, J. M., & Lee, H. B. (2000). Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery. *J. Controlled Release*, *67*(2), 309-322.

Liu, L., Ku, J., Khang, G., Lee, B., Rhee, J. M., y Lee, H. B. (2000). Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system. *J. Controlled Release*, *68*(2), 145-156.

Long, M., y Chen, Y. (2009). Dissolution Testing of Solid Products. En Y. Qiu, Y. Chen, G. G. Zhang, L. Liu, y W. Porter (Eds.). Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory & practice. Academic press.

Ma, Z., Merkus, H. G., y Scarlett, B. (2001). Extending laser diffraction for particle shape characterization: technical aspects and application. *Powder Technol.*, *118*(1), 180-187.

Ma, Z., Merkus, H. G., de Smet, J. G., Heffels, C., y Scarlett, B. (2000). New developments in particle characterization by laser diffraction: size and shape. *Powder Technol.*, *111*(1), 66-78.

Maggi, L., Bruni, R., y Conte, U. (2000). High molecular weight polyethylene oxides (PEOs) as an alternative to HPMC in controlled release dosage forms. *Int. J. Pharm.*, *195*(1), 229-238.

Mahendra, Y., Reddy, R. B., Jitendra, P. J., Rambabu, G., y Kumar, N. D. (2012). Comparison of physical parameters and the percentage purity of different brands of diclofenac sodium with the labeled claim by uv method. *The Experiment*, 2 (1), 65-83

Martin, A. N., y Patrick J. Sinko (2006). *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences*. Phila: Lippincott Williams and Wilkins. pp. 533–560.

Meeus, L. (2011). Direct Compression versus Granulation. *Pharm. Technol.*, 23(3).

Millership, J. S., Parker, C., y Donnelly, D. (2005). Ratio spectra derivative spectrophotometry for the determination of furosemide and spironolactone in a capsule formulation. *Il Farmaco*, 60(4), 333-338.

Mishra, B., Sankar, C., Dilip, C., Pravitha, V., Raj, A., y Sadique, A. (2010). Osmotically controlled diclofenac sodium tablets: membrane and osmogens effects. *Der Pharmacia Letter*, *2*, 21-27.

Missaghi, S., Patel, P., Farrell, T. P., Huatan, H., y Rajabi-Siahboomi, A. R. (2014). Investigation of Critical Core Formulation and Process Parameters for Osmotic Pump Oral Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech.*, *15*(1), 149-160.

Mohamed, F. A., Roberts, M., Seton, L., Ford, J. L., Levina, M., & Rajabi-Siahboomi, A. R. (2013). Production of extended release mini-tablets using directly compressible grades of HPMC. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, *39*(11), 1690-1697.

Mura, P., Bettinetti, G. P., Faucci, M. T., Manderioli, A., y Parrini, P. L. (1998). Differential scanning calorimetry in compatibility testing of picotamide with pharmaceutical excipients. Therm. acta, 321(1), 59-65.

Mura, P., Faucci, M. T., Manderioli, A., Bramanti, G., y Ceccarelli, L. (1998). Compatibility study between ibuproxam and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, *18*(1), 151-163.

Navarrete, N. M. (1998). *Termodinámica y cinética de sistemas: alimento entorno*. Ed. Univ. Politéc. Valencia, España.

Navarro, A. (2002). *Desarrollo y evaluación de formulaciones orales de cesión prolongada de Diclofenaco Sódico*. Tesis Doctora. Universidad Complutense de Madrid. España.

Nikam, P. H., Kareparamban, J. A., Jadhav, A. P., y Kadam, V.J. (2012). Osmotic Pump: A Reliable Drug Delivery System. *Res. J. Pharm. BiolChemSci.*, 3(3), 478 – 493.

Owen, A. J. (2000). Fundamentos de espectroscopía UV- moderna. Conceptos básicos. Alemania: *Agilent Technologies*.

Owen, A. J. (1995). Uses of derivative spectroscopy. UV-Visible Spectroscopy, Application Note, *Agilent Technologies,* 1-8.

Palomo, M. E., Ballesteros, M. P., y Frutos, P. (1999). Analysis of diclofenac sodium and derivatives. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, *21*(1), 83-94.

Patel, H., Patel, U., Kadikar, H., Bhimani, B., Daslaniya, D., y Patel G. (2012). A review on osmotic drug delivery system. *IRJP*, 3 (4), 88-94.

Patel, K. N., Patel, J. K., Rajput, G. C., y Rajgor, N. B. (2010). Derivative spectrometry method for chemical analysis: A review. *Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre*, 2(2), 139-150.

Park, J. S., Shin, J. H., Lee, D. H., Kim, M. S., Rhee, J. M., Lee, H. B., y Khang, G. (2008). A squeeze-type osmotic tablet for controlled delivery of nifedipine. *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.*, *19*(1), 31-45.

Phani, V., Shanmuganathan, S., Palanichamy, S., & Thanga Tirupath, A. (2008). Formulación y evaluación de comprimidos matriciales de clorhidrato de ambroxol, usando un polímero natural hidrofílico.

Porter, S. C. (2003). Recubrimiento de formas farmacéuticas. En A. R., Gennaro(Ed.) Remington farmacia (Vol. 2). Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana.

Ramakrishna, N., y Mishra, B. (2002). Plasticizer effect and comparative evaluation of cellulose acetate and ethylcellulose-HPMC combination coatings as semipermeable membranes for oral osmotic pumps of naproxen sodium. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, *28*(4), 403-412.

Ramadan, M. A., y Tawashi, R. (1987). 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.*, *13*(2), 235-248.

Rani, M., y Mishra, B. (2004). Comparative in vitro and in vivo evaluation of matrix, osmotic matrix, and osmotic pump tablets for controlled delivery of diclofenac sodium. *AAPS PharmSciTech*, *5*(4), 153-159.

Rani, G. S., Supraja, N., y Ratnakar, A. (2014). Formulation and evaluation of tizanidine hydrochloride transdermal patches. *IJAPJournal*, 1(4), 64-68.

Reddy, P. D., y Swarnalatha, D. (2010). Recent advances in novel drug delivery systems. *Int. J. PharmTech Res.*, *2*(3), 2025-2027.

Rose, S., y Nelson, J. F. (1955). A continuous long-term injector. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, *33*(4), 415-420.

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., y Quinn, M. E. (Eds.). (2009). Handbook of pharmaceutical excipients, 6 Ed. London, UK: Pharmaceutical Press.

Rudnic, E. M., y Schwartz, J. B. (2003). Formas farmacéuticas orales sólidas. En A. R. Gennaro (Ed.) Remington Farmacia. 20ava ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Medico-Panemericana.

Saboormaleki, M., Barnes, A. R., y Schlindwein, W. S. (2004). Characterization of polyethylene oxide (PEO) based polymer electrolytes. *The electrochemical society inc., Abstract 726*, *205*.

Sáez, V., Hernández, E., y López, L. (2003). Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. *Rev. Iberoam. Polím., 4*(2), 111-122.

Sáez, V., Hernández, E., y Angulo, L. S. (2002). Sistemas de liberación controlada de medicamentos. *Rev. Iberoam. Polím.*, *3*, 1-17.

Sanap, S. L., y Savkare, A. D. (2014). Controlled porosity osmotic pump: a review. *IJPRD*, 5(12), 71-80.

Sánchez, R., Damas, R., Domínguez, P., Cerezo, P., Salcedo, I., Aguzzi, C., y Viseras, C. (2010). Uso de la HidroxiPropilMetilCelulosa (HPMC) en liberación modificada de fármacos. *Farmespaña Industrial*. 48-51.

Selim, R., Mohiuddin, A., y Syed, S. (2003). Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled release drug delivery. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci*., 6(2): 282-291.

Seppälä, K., Heinämäki, J., Hatara, J., Seppälä, L., y Yliruusi, J. (2010). Development of a new method to get a reliable powder flow characteristics using only 1 to 2 g of powder. *AAPS Pharmscitech*, *11*(1), 402-408.

Soppela, I., Airaksinen, S., Murtomaa, M., Tenho, M., Hatara, J., Yliruusi, J., & Sandler, N. (2010). Investigation of the powder flow behavior of binary mixtures of microcrystalline celluloses and paracetamol. *JEFC*, *1*(1), 55-67.

Shah, K., Umalkar, D., Rajesh, K. S., Patel, M., y Chauhan, V. (2011). Sustained release drug delivery system. *Elixir Pharmacy*, 35, 2809-2815

Siepmann, J., y Peppas, N. A. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev.,* 48(2), 139-157.

Santus, G., y Baker, R. W. (1995). Osmotic drug delivery: a review of the patent literature. *J. Controlled Release*, 35(1), 1-21.

Shamblin, S. L. (2011). Controlled release using bilayer tablet technology: reducing theory to practice. En H. Wen, y K. Park. (Eds.). *Oral controlled release formulation design and drug delivery: Theory to practice*. New Jersey, United State of America: John Wiley & Sons.

Shokri, J., Ahmadi, P., Rashidi, P,. Shahsavari, M., Rajabi-Siahboomi, A., y Nokhodchi, A. (2008). Swellable elementary osmotic pump (SEOP): an effective device for delivery of poorly water-soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, *68*(2), 289-297.

Smith, T. R. (2000). Low-dose tizanidine combined with long acting NSAIDs for analgesic rebound headache: a retrospective review. In *Worldwide Pain Conference, San Francisco*.

Someshwar, K., Chithaluru, K., Ramarao, T., y Kumar, K. (2011). Formulation and evaluation of effervescent floating tablets of tizanidine hydrochloride. *Acta Pharm.*, 61(2), 217-226.

Srinkonda, S., Kotamraj, P., y Barclay, B. (2006). Osmotic controlled drug delivery systems. En X. Li, y B. R. Jasti, *Design of controlled release delivery systems. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc,* 203-30.

Tang, X., Tai, L. Y., Yang, X. G., Chen, F., Xu, H. M., & Pan, W. S. (2013). In vitro and in vivo evaluation of gliclazide push-pull osmotic pump coated with aqueous colloidal polymer dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, *39*(1), 67-76.

Tasirin, S. M., Kamarudin, S. K., y Hweage, A. M. A. (2009). Mixing process of binary polymer particles in different type of mixers. *MAS*, 3(6), 88.

Thriveni, M., Reddy, A. B., Reddy, D. S., y Reddy, D. V. (2013). Design and evaluation of sustained release multiparticulate system of tizanidine hydrochloride. *IJPSR*, 4(4), 1614-1625

Timmins, P., Pygall, S. R., & Melia, C. D. (Eds.). (2014). *Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release*. Springer New York.

Tinke, A. P., Vanhoutte, K., Vanhoutte, F., De Smet, M., y De Winter, H. (2005). Laser diffraction and image analysis as a supportive analytical tool in the pharmaceutical development of immediate release direct compression formulations. *Int. J. Pharm.*, *297*(1), 80-88.

Tong, W. Q., y Wen, H. (2008). Preformulation aspects of insoluble compounds. En R. Liu (Ed.). *Water-Insoluble Drug Formulation (*pp. 83-85). U.S. 2da edición, United State of America: CRC Press.

Tudja, P., Khan, M. Z. I., MEŠTROVIC, E., Horvat, M., y Golja, P. (2001). Thermal behaviour of diclofenac sodium: decomposition and melting characteristics. *Chem. Pharm. Bull.*, 49(10), 1245-1250.

Twitchell, A. (2004). Mezclado. En M. E. Aulton (coord.). *Farmacia La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (pp. 183-189). Madrid, España: Elsevier.

United States Pharmacopeia (USP): <786> Particle Size Distribution Estimation by Analytical Sieving, USP 37.

Verma, R. K., Mishra, B., y Garg, S. (2000). Osmotically Controlled Oral Drug Delivery*. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, *26*(7), 695-708.

Verma, R. K., y Garg, S. (2001). Drug delivery technologies and future directions. *Pharmaceut. Technol. On-Line*, *25*(2), 1-14.

Verma, R. K., y Garg, S. (2005). Selection of excipients for extended release formulations of glipizide through drug–excipient compatibility testing. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 38(4), 633-644.

Verma, R. K., Krishna, D. M., y Garg, S. (2002). Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J. Control. Release*, *79*(1), 7-27.

Verma, R. K., Kaushal, A. M., y Garg, S. (2003). Development and evaluation of extended release formulations of isosorbide mononitrate based on osmotic technology. *Int. J. Pharm.*, *263*(1), 9-24.

Volonté, M. G., & Quiroga, P. (2013). *Análisis farmacéutico*. Buenos Aires, Argentina: Editorial de la Universidad de La Plata.

Wagstaff, A.J., Bryson, H.M. (1997). Tizanidine: a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs*. Mar; 53(3): 435–452

Winfield, A. J. (2014). Powders and granules. En J. A. Rees, I. Smith, y J. Watson (Eds.). *Pharmaceutical practice*. London, UK: Elsevier health sciences.

Wong, P. S. L., Gupta, S. K., y Stewart, B. E. (2002).Osmotically Controlled Tablets. En M. J. Rathbone, J. Hadgraft, y M. S. Roberts (Eds.) *Modified-release drug delivery technology*. United State of America: CRC Press.

Zúñiga-Hidalgo, T., León-Rosario, G., Hernández-Baltazar, E., & Melgoza-Contreras, L. M. (2013). Impacto del recubrimiento estético sobre la liberación de tabletas osmóticas bicompartimentales de Nifedipino. *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, *44*(3), 52-59.