



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**DESARROLLO DE SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS:
NUEVAS TENDENCIAS EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Químico Farmacéutico Biólogo

PRESENTA

DANIEL MORA TOLEDO



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: LEMUS BARAJAS MA. GUADALUPE

VOCAL: Profesor: BERNAD BERNAD MARÍA JOSEFA

SECRETARIO: Profesor: LLERA ROJAS VIRIDIANA GISELA

1er. SUPLENTE: Profesor: BORJA CALDERÓN LUZ ANTONIA

2º SUPLENTE: Profesor: LEYVA GÓMEZ GERARDO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Sistema Bibliohemerográfico de la UNAM

Asesor del tema:

VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS

Sustentante:

DANIEL MORA TOLEDO

RESUMEN

Los avances realizados en materia de desarrollo de sistemas de liberación modificada de fármacos han sido tales que han representado uno de los mayores retos de investigación en México y el mundo. Los sistemas farmacéuticos osmóticos presentan una serie de ventajas frente a las formas farmacéuticas convencionales y otros sistemas de liberación modificada, entre los que destacan la independencia del pH e hidrodinámica del medio donde es liberado el fármaco y la excelente correlación entre los experimentos *in vivo* e *in vitro* pues el perfil esperado de liberación es de orden cero.

El trabajo está estructurado en un inicio por un marco que describirá los hechos históricos relacionados desde el inicio de la farmacia antigua hasta los avances obtenidos en el S.XXI, su impacto en materia de salud humana y animal, así como las modificaciones a los sistemas osmóticos ordinarios que han llevado al desarrollo de sistemas inteligentes.

Por otra parte, el presente trabajo monográfico de actualización describirá a detalle las características fisicoquímicas y de formulación de cada uno de los sistemas farmacéuticos osmóticos existentes, permitiendo ser una base para el desarrollo de actividades experimentales que den una orientación más clara al investigador para desarrollar este tipo de sistemas.

Por último, este trabajo aporta un análisis robusto con base en los métodos de fabricación y evaluación de los sistemas farmacéuticos osmóticos reportados en diferentes fuentes de revistas internacionales y nacionales durante los últimos cinco años. Lo anterior permitirá establecer conclusiones claras sobre la importancia del desarrollo e investigación de estos sistemas de tal manera que se permita una mejora a la adherencia terapéutica para el tratamiento de los diferentes problemas de salud pública que han representado un reto para México y el mundo en los últimos años.

CONTENIDO

RESUMEN	3
Índice de Figuras.....	5
Índice de Tablas.....	9
ABREVIATURAS.....	11
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1 Justificación.....	15
1.2 Alcance.....	16
1.3 Objetivos.....	17
Objetivo General	17
Objetivos Específicos	17
1.4 Metodología de la Investigación.....	18
1.5 Contribuciones del Trabajo	20
CAPÍTULO 2. MARCO HISTÓRICO. DE LA FARMACIA ANTIGUA A LOS SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.....	21
2.1. La Farmacia Antigua.	21
2.2. El Impacto de la Farmacia Medieval, la Farmacia Moderna y el fin de la Farmacia Galénica.	23
2.3. El Desarrollo Farmacéutico del Siglo XIX. Del Arte a la Ciencia.	24
2.4. El crecimiento de la industria farmacéutica y el desarrollo de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.	26
2.5. Situación Actual en Materia de Desarrollo e investigación de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos en el S.XXI.	29
CAPÍTULO 3. GENERALIDADES Y DESARROLLO DE LOS SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.	30
3.1. Conceptos Básicos.	31
3.2. Principio de Ósmosis.....	34
3.3. Clasificación de los Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.....	36
3.4. Excipientes utilizados en la formulación de sistemas farmacéuticos osmóticos.	50
CAPÍTULO 4. PRODUCCIÓN DE SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.....	98

4.1. Conceptos Básicos.	98
4.2. PROCESO GENERAL PARA LA PRODUCCIÓN DE SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.	100
4.3. Incumplimiento durante la producción de sistemas farmacéuticos osmóticos.	117
CAPÍTULO 5. PERSPECTIVAS EN MATERIA DE SALUD PÚBLICA CON RELACIÓN A SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.	121
5.1. Perspectivas.	121
5.2. Conclusiones.	124
REFERENCIAS.	125

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Desarrollo Histórico de la Farmacia en la Edad Antigua. Creación propia, referencia: (Anderson, 2005; Laboratorios Gador S.A., 2012).	22
Figura 2. Dispositivo de Pfeffer para medir presión osmótica. Modificada de: (Atkins & De Paula, 2013).	25
Figura 3. Investigación y Desarrollo en materia de sistemas farmacéuticos osmóticos en la primera década del S.XXI. Creación propia.	29
Figura 4. Comparación de los perfiles biofarmacéuticos de sistemas de liberación inmediata con respecto a los sistemas de liberación prolongada. Modificada de: (Perrie & Rades, 2012).	33
Figura 5. Comparación de los perfiles biofarmacéuticos para diferentes sistemas de liberación. CME: Concentración Mínima Efectiva; CMT: Concentración Mínima Tóxica. En el perfil de liberación inmediata se requiere la readministración del producto farmacéutico en periodos de tiempo cortos, mientras que la readministración de un sistema farmacéutico osmótico no es tan frecuente ya que se obtiene un perfil de liberación sostenida que prolonga el tiempo del efecto terapéutico esperado (10 – 24 h) Modificada de: (Yang, et al., 2018).	34
Figura 6. Definición de la presión osmótica a partir de un sistema constituido por dos fases de concentraciones diferentes separados por una membrana permeable al disolvente e impermeable al soluto (moléculas y/o iones). Modificada de: (Chang, 2008).	35
Figura 7. Bomba Osmótica implantable desarrollada por Rose y Nelson en 1955. Modificada de: (Malaterre, et al., 2009).	37
Figura 8. Clasificación general de los sistemas farmacéuticos osmóticos: De la Bomba Osmótica tipo Rose-Nelson hasta el desarrollo de Sistemas Inteligentes. Creación propia.	38

Figura 9. Bomba Osmótica de Higuchi-Leeper, que carece de cámara de agua con respecto a la Bomba Osmótica de Rose-Nelson. Modificada de: (Malaterre, et al., 2009).....	39
Figura 10. Bomba Osmótica Pulsátil de Higuchi-Leeper. Modificada de: (Keraliya, et al., 2012)	40
Figura 11. Bomba Osmótica de Higuchi – Theeuwes. Modificada de: (Malaterre, et al., 2009; Keraliya, et al., 2012).	41
Figura 12. Bomba Osmótica Elemental (EOP). Modificada de: (Baena, et al., 2006; Hernández Torres & Melgoza Contreras, 2014).....	42
Figura 13. A. Sistema Farmacéutico Osmótico <i>Push-Pull</i> (PPOP). B. Sistema Farmacéutico Osmótico de Porosidad Controlada (CPOP). Modificada de: (Baena, et al., 2006; Malaterre, et al., 2009).	47
Figura 14. Sistemas Osmóticos L-OROS®. C. Bolo Líquido Retardado. D. SOFTCAP. E. HARDCAP. Modificada de: (Baena, et al., 2006; Malaterre, et al., 2009).	48
Figura 15. F. Sistema Farmacéutico Osmótico Tipo Sandwich. G. Sistema Farmacéutico Osmótico Implantable DUROS®. H. Sistema de liberación de nanopartículas lipídicas integrales basadas en tecnología de bomba osmótica (NLC/OPT). Modificada de: (Baena, et al., 2006; Tian, et al., 2016; Wright, et al., 2001).	49
Figura 16. Excipientes utilizados en la formulación de sistemas farmacéuticos osmóticos. La utilización de los excipientes puede variar dependiendo del tipo de sistema osmótico que desee diseñar. Creación propia, tomando como referencia: (Keraliya, et al., 2012; Yang, et al., 2018). ...	50
Figura 17. Estructura química del monómero de acetilcelulosa. Creación propia.	51
Figura 18. Preparación de diferentes membranas poliméricas a partir de dispersiones acuosas. Plastificantes: Dietil ftalato (DEP), Dibutil sebacato (DBS), Trietil citrato (TEC) y Diacetina. Creación propia, tomando como referencia: (Cheng, et al., 2017).	55
Figura 19. Descripción de las metodologías de evaluación de membranas obtenidas a partir de dispersiones acuosas de polímeros con diferentes tipos de plastificante. Referencia: (Cheng, et al., 2017).	56
Figura 20 (Continuación). Descripción de las metodologías de evaluación de membranas obtenidas a partir de dispersiones acuosas de polímeros con diferentes tipos de plastificante. Las unidades de WVTc quedan expresadas en $g \cdot h^{-1} \cdot m^2$. Referencia: (Cheng, et al., 2017).....	57
Figura 21. A. Montaje del dispositivo para evaluación de la permeabilidad al agua. B. Evaluación de la permeabilidad de las membranas al agua a diferentes tiempos. T=23.0±0.5 °C; %HR=95.0±2.0% Referencias: (Cheng, et al., 2017; Volantino & Cornejo, 2000).	58
Figura 22. Cada formulación de dispersiones acuosas poliméricas mencionadas en el cuadro fueron mezcladas con los plastificantes Trietil citrato (TEC), Dietil ftalato (DEP), Dibutil sebacato	

(DBS) y Diacetina en todas las combinaciones posibles para cada concentración: Eudragit RL30D + TEC (10% m/m, 20% m/m y 30% m/m de polímero); Eudragit RL30D + DEP (10% m/m, 20% m/m y 30% m/m de polímero); Eudragit RL30D + DBS (10% m/m, 20% m/m y 30% m/m de polímero); Eudragit RL30D + Diacetina (10% m/m, 20% m/m y 30% m/m de polímero). La serie anterior de formulaciones aplicó de la misma manera para los polímeros Eudragit RL30D RS y Kollicoat SR30D (Cheng, et al., 2017). 59

Figura 23. Algunos ejemplos de polímeros de naturaleza hidrofílica e hidrofóbica que pueden emplearse para formular el núcleo de un sistema farmacéutico osmótico. Referencia: (Keraliya, et al., 2012). 61

Figura 24. Fenómeno de fisiorción que ocurre entre la superficie del agente adsorbente en el núcleo del sistema farmacéutico osmótico y las moléculas de agua. Creación propia. 64

Figura 25. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) para los principios activos. SCB clase I a IV descrita para formas de dosificación de liberación inmediata o extendida como en las pautas de la FDA; La clase BCS de clase V fue introducida por Corrigan y Amidon para las formas de dosificación de liberación prolongada debido a la alta proporción de compuestos básicos o ácidos formulados como formas de dosificación de liberación controlada. Modificada de: (Amidon, et al., 1995; Malaterre, et al., 2009). 66

Figura 26. Métodos comúnmente utilizados para la caracterización de dispersiones sólidas (Liu, et al., 2018). 70

Figura 27. Influencia de la cinética liberación del fármaco para controlar la distribución del fármaco. Modificada de: (Malaterre, et al., 2009). 79

Figura 28. Especies que pueden formarse cuando la dispersión sólida es adicionada a un medio biorrelevante simulando el tracto gastrointestinal. Modificada de: (Liu, et al., 2018). 80

Figura 29. Escala de presiones osmóticas generadas por diferentes disoluciones saturadas de azúcares y/o sales, en algunos casos se presenta la combinación de dos de ellos. Modificada de: (Ahuja, et al., 2012; Keraliya, et al., 2012). 82

Figura 30. Procedimiento de determinación de la presión osmótica midiendo la actividad osmótica generada por las tabletas a diferentes tiempos. Referencia: (Cheng, et al., 2018). 83

Figura 31. Mecanismo de liberación de la teofilina en la bomba osmótica impulsada por iones. Modificada de: (Cheng, et al., 2018). 84

Figura 32. Dispositivo empleado para medir H_r. El gráfico muestra cómo deben ser comparadas las presiones osmóticas calculadas por el modelo UNIFAC (----) vs las determinaciones por osmometría (X). Modificada de: (Yu, et al., 2013). 87

Figura 33. Disolventes y mezclas de disolventes comúnmente utilizados para preparación de dispersiones poliméricas como parte del recubrimiento del sistema farmacéutico osmótico (Ahuja, et al., 2012; Keraliya, et al., 2012).	91
Figura 34. Plastificantes comúnmente utilizados para la formulación del recubrimiento que funcionará como membrana semipermeable en sistemas farmacéuticos osmóticos. Referencia: (Ahuja, et al., 2012; Keraliya, et al., 2012).	93
Figura 35. Agentes formadores de poro en sistemas farmacéuticos osmóticos. Referencia: (Keraliya, et al., 2012).	95
Figura 36. Metodología para la determinación de la porosidad de membrana (Tuntikulwattana, et al., 2010).	96
Figura 37. Diagrama de flujo para la producción de un sistema PPOP. Granulación: Vía húmeda empleando una disolución hidroalcohólica (Etanol – Agua 85:15 %m/m) Modificada de: (Missaghi, et al., 2014).	100
Figura 38. Esquema de una región de malla correspondiente a un tamiz rectangular. Donde d es el diámetro del filamento, L es la luz de malla y m una función de ambos parámetros que corresponde a: $m = L + d$. Modificada de: (Rojas Ponce, 2016).	101
Figura 39. A. Juego de tamices en cascada. B. Tamizador de tornillo sin fin (El polvo se mueve y el tamiz permanece fijo). Modificada de: (Rojas Ponce, 2016).	104
Figura 40. Tamiz rotatorio de tambor (El polvo y el tamiz se mueven a distintas velocidades). Modificada de: (Rojas Ponce, 2016).	105
Figura 41. Mecanismos de mezclado de polvos que pueden ser empleados en la producción de sistemas farmacéuticos osmóticos. Creación Propia, fuente: (Muzzio, et al., 2004)	107
Figura 42. A. Mezclador de tambor. B. Mezclador de doble cono. C. Mezclador de pantalón en V. D. Mezclador de pantalón en Y. Creación Propia.	108
Figura 43. A. Granulador convencional con oscilador y tamiz. B. Granulador de lecho fluido. Modificada de: (Ochoa, et al., 2006).	111
Figura 44. Proceso de recubrimiento en polvo. En color azul cielo se visualiza la transferencia y la generación de carga electrostática al interior de la pistola debida a una fuente generadora de diferencia de potencial. Modificada de: (Yang, et al., 2018).	115
Figura 45. Perforado de tableta osmótica empleando láser. En A se puede observar la imagen obtenida por radiación sincrotrón tomografía computarizada del orificio aislado, en B se muestra el modelo de cilindro y cono invertido para la representación tridimensional más sencilla de este método. Modificada de: (Wu, et al., 2016).	117

Figura 46. Reporte de no conformidad o desviación. Identificación del producto y descripción de la no conformidad o desviación. Creación propia.....	118
Figura 47. Reporte de no conformidad o desviación (Continuación). Diagrama de Ishikawa para determinar la posible causa raíz. Creación Propia.	119
Figura 48. Reporte de no conformidad o desviación (Continuación). La evaluación del impacto involucra determinar los riesgos generales de calidad y salud al paciente como consecuencia de la desviación. Creación propia.....	119
Figura 49. Reporte de no conformidad o desviación (Continuación). Con base en la NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, se establece, en el apartado 5.6.1. CAPA, la existencia de un sistema para la implementación de acciones correctivas y/o preventivas que resulten de las no conformidades o desviaciones y se debe establecer una metodología de investigación que incluya el uso de herramientas técnicas y/o estadísticas para determinar la causa raíz. Creación propia.	120

ÍNDICE DE TABLAS


Tabla 1. Desarrollo de la Industria Farmacéutica en México y el Mundo durante el S.XX, así como la investigación en materia de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.....	26
Tabla 1 (Continuación). Desarrollo de la Industria Farmacéutica en México y el Mundo durante el S.XX, así como la investigación en materia de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.....	27,28
Tabla 2. Ejemplos y características de algunos Sistemas Farmacéuticos Osmóticos Inteligentes.	43
Tabla 2 (Continuación). Ejemplos y características de algunos Sistemas Farmacéuticos Osmóticos Inteligentes.	44-46
Tabla 3. Algunas propiedades fisicoquímicas para diferentes tipos de acetato de celulosa. Modificada de: (Rowe, et al., 2009).	52
Tabla 4. Plastificantes compatibles con el acetato de celulosa. Fuente: (Rowe, et al., 2009)...	53
Tabla 5. Descripción general de los resultados para la evaluación de membranas semipermeables obtenidas a partir de dispersiones acuosas de polímeros y diferentes plastificantes (Cheng, et al., 2017).	60
Tabla 6. Características importantes de los polímeros utilizados para formular el núcleo de un sistema farmacéutico osmótico. Modificada de: (Rowe, et al., 2009).....	62
Tabla 6 (Continuación). Características importantes de los polímeros utilizados para formular el núcleo de un sistema farmacéutico osmótico. Modificada de: (Rowe, et al., 2009).....	63

Tabla 7. Compuestos que pueden ser utilizados como agentes absorbentes en sistemas farmacéuticos osmóticos. Modificada de: (Rowe, et al., 2009).....	64
Tabla 7 (Continuación). Compuestos que pueden ser utilizados como agentes absorbentes en sistemas farmacéuticos osmóticos. Modificada de: (Rowe, et al., 2009).....	65
Tabla 8. Clasificación de los agentes solubilizantes comúnmente utilizados en el diseño del núcleo de un sistema farmacéutico osmótico (Keraliya, et al., 2012).....	66
Tabla 8 (Continuación). Clasificación de los agentes solubilizantes comúnmente utilizados en el diseño del núcleo de un sistema farmacéutico osmótico (Keraliya, et al., 2012).....	67
Tabla 9. Ventajas y desventajas del uso de dispersiones sólidas como estrategia de mejora de la solubilidad de fármacos. Modificada de: (Sridhar, et al., 2013).....	69
Tabla 9 (Continuación). Ventajas y desventajas del uso de dispersiones sólidas como estrategia de mejora de la solubilidad de fármacos. Modificada de: (Sridhar, et al., 2013).....	70
Tabla 10. Microscopía y métodos de análisis superficial para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).....	71
Tabla 10 (Continuación). Microscopía y métodos de análisis superficial para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).....	72-74
Tabla 11. Métodos de análisis térmico para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).....	75
Tabla 11 (Continuación). Métodos de análisis térmico para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).....	76
Tabla 12. Métodos de análisis espectroscópico para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).....	77
Tabla 12 (Continuación). Métodos de análisis espectroscópico para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).....	78,79
Tabla 13. Incompatibilidades de algunos agentes solubilizantes (Rowe, et al., 2009).....	81
Tabla 14. Incompatibilidades de algunos agentes osmógenos (Rowe, et al., 2009).....	88
Tabla 14 (Continuación). Incompatibilidades de algunos agentes osmógenos (Rowe, et al., 2009).....	89,90
Tabla 15. Incompatibilidades de algunos disolventes para recubrimiento (Rowe, et al., 2009).....	92
Tabla 16. Incompatibilidades que presentan algunos plastificantes empleados en la formulación de sistemas farmacéuticos osmóticos (Rowe, et al., 2009).....	94
Tabla 16 (Continuación). Incompatibilidades que presentan algunos plastificantes empleados en la formulación de sistemas farmacéuticos osmóticos (Rowe, et al., 2009).....	95
Tabla 17. Sistemas de tamizado empleados en la fabricación de sistemas farmacéuticos osmóticos.	103
Tabla 18. Problemas que se pueden presentar durante el tamizado. Modificada de: (Rojas	105


Ponce, 2016).....	
Tabla 19. Pruebas para análisis de tamizado. Modificada de: (Rojas Ponce, 2016).....	106
Tabla 20. Pruebas de evaluación reológica de polvos. (Consejo Técnico de la CPFEUM, 2014).....	108
Tabla 20 (Continuación). Pruebas de evaluación reológica de polvos. (Consejo Técnico de la CPFEUM, 2014).....	109
Tabla 21. Vías de granulación de polvos. Modificada de: (Ochoa, et al., 2006).....	110
Tabla 22. Controles en proceso de los núcleos bicapa durante la compresión directa. (Consejo Técnico de la CPFEUM, 2014).....	113
Tabla 23. Principales productos farmacéuticos basados en tecnología de bomba osmótica indicados para las enfermedades que representan las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Modificada de: (Malaterre, et al., 2009; Ni, et al., 2017).....	122

ABREVIATURAS


a.C.	Antes de Cristo
AFM	Microscopía de Fuerza Atómica
Ag ⁺	Catión Plata
Ag ₂ CrO ₄	Cromato de Plata
AgCl	Cloruro de Plata
AgNO ₃	Nitrato de Plata
a _{H2O}	Actividad del agua
Al ₂ O ₃	Alúmina
Al ₂ O ₃ ·4SiO ₂ ·H ₂ O	Bentonita
atm	Atmósfera
β	Receptor adrenérgico beta
CAPA	Acción Correctiva - Acción Preventiva
Cl ⁻	Ión Cloruro
C _{max}	Concentración Plasmática Máxima
CMC	Carboximetilcelulosa
Cp	Concentración Plasmática
CPFEUM	Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
CPOP	Bomba Osmótica de Porosidad Controlada
CrO ₄ ²⁻	Anión Cromato
d.C.	Después de Cristo
DBS	Dietil sebacato
DEP	Dietil ftalato
DS	Grado de Sustitución



DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
DUROS	Sistema Farmacéutico Osmótico Implantable
EDX	Microanálisis de Rayos-X de energía dispersa
EOP	Bomba Osmótica Elemental
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
G	Energía libre de Gibbs
γ	Coefficiente de actividad
h	Altura
h	Horas
HARDCAP	Sistema Farmacéutico Osmótico Líquido para administración oral en cápsula de gelatina dura
HCl	Clorhidrato/Ácido Clorhídrico
HLB	Balance hidrofílico - lipofílico
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
Hr	Humedad Relativa
HSPLM	Microscopía de Luz Polarizada Hot-Stage
I.H.	Índice de Hausner
Ic	Índice de cernidos
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
Ir	Índice de gruesos o de rechazo
K	Kelvin
K ⁺	Ión Potasio
K ₂ CrO ₄	Cromato de Potasio
kN	Kilonewton
L-OROS	Sistema Farmacéutico Osmótico Líquido para administración oral
Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂	Talco
MgSO ₄	Sulfato de Magnesio
ml/día	Mililitros por cada día
μ	Potencial Químico
n	Número de mol
[-O-] _n	Número de monómeros
Na ₂ HPO ₄	Fosfato Dibásico de Sodio
NaCl	Cloruro de Sodio
NaH ₂ PO ₄	Fosfato Monobásico de Sodio
NLC/OPT	Sistema de liberación de nanopartículas lipídicas integrales basadas en tecnología de bomba osmótica



NOM	Norma Oficial Mexicana
P	Presión hidrostática
Pa	Pascal
PEG	Polietilenglicol
π	Presión Osmótica
PIB	Producto Interno Bruto
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
PPOP	Bomba Osmótica Push - Pull
PVP	Polivinilpirrolidona
R	Constante Universal de los Gases
rpm	Revoluciones por minuto
S.	Siglo
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
SEM	Microscopía Electrónica de Barrido
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SiO ₂	Dióxido de Silicio
SLS	Laurilsulfato sódico
SOFTCAP	Sistema Farmacéutico Osmótico Líquido para administración oral en cápsula de gelatina blanda
SOTS	Sistema Farmacéutico Osmótico tipo Sandwich
SSA	Secretaría de Salud
SSNMR	Resonancia Magnética Nuclear en Estado Sólido
T	Temperatura
TEC	Trietil citrato
TEM	Microscopía Electrónica de Transmisión
T _f	Temperatura de fusión
T _g	Temperatura de transición vítrea
TGA	Análisis Termogravimétrico
TiO ₂	Dióxido de Titanio
t _{max}	Tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima
UV	Espectroscopía Ultravioleta
UV-vis	Espectroscopía Ultravioleta - Luz Visible
V	Volumen
V ₀	Volumen inicial
V _f	Volumen final
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana



W	Masa
WVTc	Coeficiente de transmisión de vapor
x	Fracción mol
XPS	Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos-X
% m/m	Porcentaje masa - masa
%m/v	Porcentaje masa - volumen
°C	Grado Celsius
$2\text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Caolín

1.1 JUSTIFICACIÓN

En México, las tres principales causas de mortalidad están asociadas a patologías de índole cardiovascular, diabetes mellitus y enfermedades cerebrovasculares. Por tal motivo se ha observado un incremento en la tasa de mortalidad en la última década y en la estancia hospitalaria asociada a estas enfermedades. (Zamora Ramos, et al., 2016). El desarrollo de sistemas farmacéuticos osmóticos se ha dirigido principalmente al tratamiento de estas enfermedades, pues han representado un gran reto en materia económica y de salud pública. El mercado principal de estas formulaciones corresponde a fármacos hipoglucemiantes, antihipertensivos, antiarrítmicos, entre otros (Malaterre, et al., 2009; Ni, et al., 2017).

El número de sistemas farmacéuticos osmóticos se ha ido incrementando en los últimos años, los principales beneficios clínicos radican en la capacidad para mejorar la tolerabilidad al tratamiento y el cumplimiento del paciente. Estas ventajas se deben a la capacidad de administrar una formulación de liberación modificada independientemente de los factores fisiológicos del paciente (Malaterre, et al., 2009), así el presente trabajo monográfico de actualización pretende establecer una base documental sólida que compile los rasgos más relevantes de las investigaciones reportadas en revistas nacionales e internacionales, en materia de sistemas farmacéuticos osmóticos durante los últimos años y que sea un apoyo documental para la realización de investigaciones de carácter experimental, dando una orientación más clara al investigador para desarrollar formulaciones de este tipo.



1.2 ALCANCE

El presente trabajo es una investigación documental aplicada con base en la revisión de fuentes bibliográficas de revistas nacionales e internacionales relacionadas con el desarrollo y estudio de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos en los últimos cinco años, lo anterior permitirá establecer una base documental sólida y clara para estudios de innovación tecnológica en materia de sistemas de liberación modificada de fármacos en México.

A1. El alcance inicial de esta investigación es de carácter exploratorio porque indaga en el conocimiento de las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de los sistemas farmacéuticos osmóticos reportados en diferentes fuentes documentales: desarrollo, fabricación y estabilidad de sistemas inteligentes.

A2. El alcance final de esta investigación es de carácter explicativo, ya que pretende realizar un análisis comparativo detallado de la administración de fármacos en formas farmacéuticas convencionales y sistemas farmacéuticos osmóticos, para determinar una estrategia de mejora a la adherencia terapéutica ante las patologías que representan los principales problemas de salud pública en México.



1.3 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica detallada en torno a las tendencias actuales en materia de desarrollo de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- O1.** Realizar la investigación documental de los antecedentes históricos involucrados en el desarrollo de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.
- O2.** Establecer la clasificación general de los Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.
- O3.** Determinar las consideraciones de preformulación, formulación y evaluación de los Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.
- O4.** Describir las etapas generales de producción de sistemas farmacéuticos osmóticos y la documentación de no conformidades o desviaciones durante las diferentes etapas del proceso.
- O5.** Establecer conclusiones claras con base en las perspectivas que se presentan para los diferentes sistemas farmacéuticos osmóticos en materia de investigación pre-clínica y uso clínico para las patologías de mayor impacto en materia de salud pública.

1.4 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

La metodología empleada para llevar a cabo la presente investigación corresponde a la propuesta de enfoque cualitativo para la elaboración de una monografía (Hernández Sampieri, et al., 2014). A continuación, se detallan las etapas de desarrollo de la investigación del presente trabajo:

1. Elección y delimitación del tema del Trabajo Monográfico de Actualización.
2. Planteamiento del esquema y capitulación del Trabajo Monográfico de Actualización.
3. Planteamiento de los objetivos, el alcance y la justificación de la investigación documental.
4. Redacción del marco histórico relacionado con el desarrollo de sistemas farmacéuticos osmóticos desde el surgimiento de la farmacia antigua hasta el desarrollo de sistemas novedosos.
5. En la siguiente fase se realizó una revisión exhaustiva de fuentes en revistas nacionales e internacionales en materia de tecnología farmacéutica, permitiendo la redacción de los capítulos descritos a continuación:
 - El *capítulo 1* introduce al tema de investigación, presentando los fundamentos de su elección, los objetivos y alcances correspondientes, así como la metodología de la investigación empleada.
 - El *capítulo 2* detalla un marco histórico desde inicios de la Farmacia hasta el desarrollo de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos y los avances obtenidos en el S.XXI en materia de sistemas inteligentes para la liberación de fármacos.
 - El *capítulo 3* establece las bases fundamentales del principio de ósmosis, la conceptualización en materia de liberación modificada, la clasificación de los diferentes tipos de sistemas farmacéuticos osmótico y la revisión detallada de las investigaciones actuales en materia de desarrollo de sistemas farmacéuticos osmóticos, así como las consideraciones de formulación y retos de investigación que se han encontrado durante los últimos cinco años.

- En el *capítulo 4* se describen los hallazgos actuales con base en los procesos de producción de los sistemas farmacéuticos osmóticos y la documentación de no conformidades o desviaciones que se pueden generar en las diferentes etapas del proceso.
6. Conclusiones y Perspectivas del Trabajo Monográfico de Actualización. En el *capítulo 5* se establecen las conclusiones de la investigación y las estrategias para la mejora de la adherencia terapéutica al tratamiento de las enfermedades que representan un reto actual en materia de salud pública; el uso y aplicación de los sistemas farmacéuticos osmóticos en la investigación preclínica.



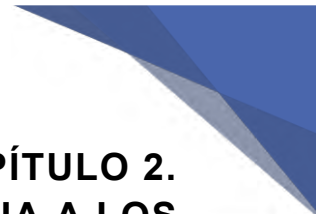
1.5 CONTRIBUCIONES DEL TRABAJO

C1. (O1.) Se propone una compilación documental de la historia del desarrollo de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos. Lo anterior con base en un marco histórico desde el inicio de la Farmacia antigua, el impacto de la Farmacia Galénica en la historia de la humanidad, el desarrollo de formas farmacéuticas convencionales y la búsqueda y desarrollo de formulaciones de liberación modificada desde el S.XX hasta la actualidad.

C2. (O2, O3.) Análisis comparativo con base en fuentes documentales, de las investigaciones realizadas a los excipientes utilizados en sistemas farmacéuticos convencionales y osmóticos, el cual será utilizado para poder establecer consideraciones de preformulación, formulación y evaluación de sistemas osmóticos en investigaciones experimentales *a posteriori*.

C3. (O4.) Se propone una descripción general entre las diferentes etapas de producción de sistemas farmacéuticos osmóticos para determinar estrategias de optimización de estos que resulten útiles en investigaciones experimentales *a posteriori*.

C4. (O5.) Se propone realizar un análisis comparativo para el establecimiento de conclusiones claras que permitan seleccionar una estrategia que mejore la adherencia terapéutica al tratamiento de los pacientes que cursan con alguno de los principales problemas de salud pública en México, mediante el uso de sistemas farmacéuticos osmóticos.



CAPÍTULO 2. MARCO HISTÓRICO. DE LA FARMACIA ANTIGUA A LOS SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.

El tratamiento de una gran cantidad de enfermedades ha representado un reto durante toda la historia de la humanidad. Desde el surgimiento de las civilizaciones antiguas hasta la época contemporánea se han utilizado el ingenio y los recursos disponibles para combatir dichas enfermedades, logrando el desarrollo de formulaciones que han mejorado la calidad de vida de los pacientes. Así, en un contexto histórico, la historia de la farmacia se ha ido desarrollando con base en el vínculo entre las necesidades sociales de cada época y el marco de producción, la tecnología disponible, los recursos económicos, los factores éticos, los intereses políticos, el contexto filosófico y religioso de cada época (Laboratorios Gador S.A., 2012). A continuación, se describirá de manera concisa el marco histórico desde inicios de la farmacia hasta el entorno actual en materia de desarrollo de sistemas farmacéuticos osmóticos.

2.1. LA FARMACIA ANTIGUA.

Durante la edad antigua, los primeros homínidos comenzaron la búsqueda para el tratamiento de diversas dolencias. Para tal efecto, el avance del desarrollo farmacéutico durante la prehistoria fue lento, dado que las dolencias tenían criterio divino, el papel del farmacéutico, médico y líder religioso recaían sobre una misma persona, así la historia de la farmacia forma un vínculo inicial con la historia de la medicina. Las primeras formulaciones, estaban basadas en el uso de plantas en combinación con alguno minerales y restos animales para el tratamiento de dolencias. (Anderson, 2005).

El surgimiento de la escritura en las civilizaciones antiguas de Mesopotamia, Egipto, China e India dieron pauta a un sinnúmero de bases documentales históricas importantes para comprender el inicio del desarrollo farmacéutico (Anderson, 2005).

En la figura 1, se detalla una línea del tiempo de los hechos históricos más relevantes que dieron pauta al uso de diversos tratamientos medicinales para curar enfermedades dentro del contexto de las Primeras Civilizaciones.



Figura 1. Desarrollo Histórico de la Farmacia en la Edad Antigua. Creación propia, referencia: (Anderson, 2005; Laboratorios Gador S.A., 2012).

Años más tarde, la medicina griega tuvo un impacto relevante sobre la historia de la farmacia, especialmente con las aportaciones de Galeno (Malapani, 2016).

En la farmacia Galénica, las diversas sustancias fueron clasificadas desde el punto de vista médico en tres categorías: el primer grupo correspondía a sustancias cuya efectividad era alta en el tratamiento para casi cualquier tipo de enfermedad; el segundo grupo correspondía a las sustancias que probablemente tenían efecto en el tratamiento de enfermedades y el tercer grupo corresponde a las sustancias que eran completamente inefectivas o poco útiles para el tratamiento de enfermedades (Malapani, 2016). Este primer acercamiento a la clasificación de las sustancias de interés farmacológico era complejo debido a que existían productos de interés médico que en un inicio podrían parecer ineficaces, sin embargo, cuando se combinaban para formar mezclas estos productos podrían adquirir eficacia ante el tratamiento de alguna enfermedad. A pesar de la complejidad de la clasificación, esto dio pauta a un nuevo conocimiento confirmando que es importante el origen del fármaco (animal, vegetal o mineral) y el sitio específico donde se produce en mayor cantidad el fármaco de interés (raíz, tallo, hoja, etc.) (Malapani, 2016).

2.2. EL IMPACTO DE LA FARMACIA MEDIEVAL, LA FARMACIA MODERNA Y EL FIN DE LA FARMACIA GALÉNICA.

La farmacia Galénica tuvo un impacto desde la medicina griega hasta mediados del S. XVIII (Malapani, 2016). La influencia árabe tuvo un fuerte impacto en la época medieval en toda Europa al defenderse las prácticas de alquimia. Por otra parte, el cristianismo tuvo un impacto relevante en los conventos ya que en ellos se cultivaban plantas medicinales y se contaba con un boticario para la preparación de formulaciones, sin embargo, dadas las condiciones de la época medieval no fue hasta el renacimiento cuando se conocieron los primeros sitios formales de elaboración de medicamentos. Con el Edicto de Palermo (1231 d.C.), los árabes introdujeron en Sicilia la ideología de la separación de los conceptos Farmacia y Medicina (Anderson, 2005). Así las ideas principales del Edicto de Palermo sugerían que la Medicina y la Farmacia requieren habilidades particulares y responsabilidades independientes, principalmente basados en que los métodos de diagnóstico de enfermedades debían ser independientes del tratamiento de enfermedades, y en particular la fabricación de medicamentos. De manera

independiente el desarrollo farmacéutico continuó hasta el S. XVI bajo la doctrina Galénica, aprovechando los fármacos obtenidos de fuentes vegetales en regiones del mar mediterráneo empleando purgas, sangrías, enemas y dietas apropiadas, lo que permitió la expansión comercial de productos farmacéuticos como consecuencia de la expansión europea hacia Medio Oriente y América permitiendo el conocimiento de nuevas alternativas terapéuticas de interés comercial (Anderson, 2005).

Durante los siglos XVII y XVIII, las innovaciones terapéuticas de América y el Medio Oriente fueron introduciéndose paulatinamente en Europa, lo anterior dio inicio a la publicación de un sinnúmero de fuentes bibliográficas con base en botánica y farmacia, así como el surgimiento de diversas farmacopeas debido a las aportaciones de Antoine Van Lavoisier y Linnaeus, dando fin a la farmacia Galénica (Anderson, 2005).

Las investigaciones en materia de Química y Farmacia comenzaron a adquirir un carácter científico, por lo que el primer efecto osmótico documentado data del año 1748, por Abbé Nollet (Deepak & Kumar, 2012). Nollet fue conocido en su época por sus aportaciones al estudio de ampollas eléctricas provistas de electrodos que generaban descargas. Su mayor aportación fue el diseño de un dispositivo a presión reducida conocido como el *huevo eléctrico*. Este dispositivo generaba electroluminiscencia y sentó las bases para la producción de rayos X. Dentro de sus investigaciones en el año de 1748, realizó las primeras observaciones sobre el fenómeno ósmosis y estableció sus principios (Alba Quintanilla, 2005).

2.3. EL DESARROLLO FARMACÉUTICO DEL SIGLO XIX. DEL ARTE A LA CIENCIA.

Con base en los estudios desarrollados por Nollet, en 1877 Pfeffer desarrollo un dispositivo que permitió medir la presión osmótica. Este dispositivo consistía en una membrana semipermeable que separaba agua pura de una disolución de azúcar. El dispositivo estaba adaptado a un manómetro, cuando el agua pasa a través de la membrana semipermeable hacia la disolución de azúcar ejerce una presión que puede ser medida tal y como se muestra en la figura 2:

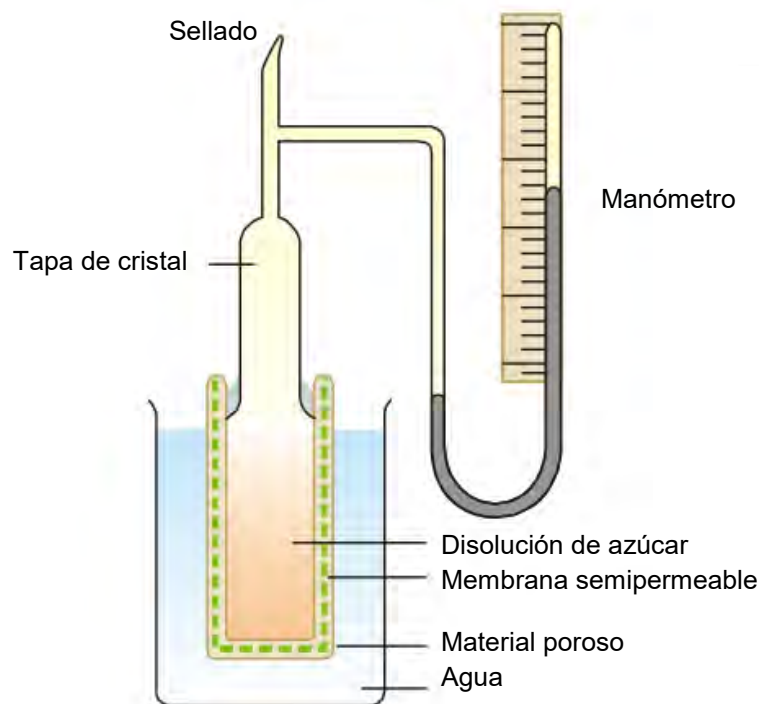


Figura 2. Dispositivo de Pfeffer para medir presión osmótica. Modificada de: (Atkins & De Paula, 2013).

El modelo de Pfeffer aunque resulta ser un excelente dispositivo para comprender los principios del fenómeno osmótico, tiene dos inconvenientes. El primero resulta ser que a nivel práctico el dispositivo actúa lentamente por lo que el tiempo en alcanzar la presión más alta es prolongado, el segundo inconveniente es que este dispositivo no permite medir presiones osmóticas altas ya que la membrana de ferrocianuro sufre ruptura (Atkins & De Paula, 2013).

A partir de este momento, los estudios en materia de Química y Farmacia comenzaron a adquirir un carácter científico, así el primer sistema que utilizaba matrices y punzones para fabricar tabletas se patentó en 1843, mientras que, en 1886, Van't Hoff estableció una relación proporcional entre la presión osmótica, la concentración y la temperatura (Deepak & Kumar, 2012).

2.4. EL CRECIMIENTO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y EL DESARROLLO DE SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.

Durante el S. XIX se lograron un sinnúmero de avances en materia de Química y Farmacia. Los nuevos descubrimientos permitieron la transición de la extracción de sustancias químicas a partir de fuentes naturales a la síntesis química a nivel laboratorio. Así las consecuencias de la revolución industrial dieron pauta a la introducción de maquinaria pesada que permitió escalar procesos realizados en el laboratorio a procesos de fabricación a escala industrial. La industria farmacéutica tuvo sus orígenes en el S.XIX, sin embargo, en México, pese a que el gobierno de Porfirio Díaz impulsó la creación de una gran cantidad de ramas de la industria, la farmacéutica no figuraba entre las prioritarias, por lo que sólo los Hermanos Grisi, Bustillos y Alexandre Rueff & Cía fueron las primeras empresas de esta naturaleza en instalarse en México. Así, fue hasta después de 1917, que México comenzó a tener un incremento notorio del establecimiento de industrias dedicadas a la fabricación, importación y comercialización de diversos productos farmacéuticos (Godínez Reséndiz & Aceves Pastrana, 2014).

En la tabla 1, se detalla la serie de eventos más relevantes que destacaron el desarrollo de la industria farmacéutica a nivel mundial, en México y la investigación orientada al desarrollo de sistemas farmacéuticos osmóticos durante el siglo XX.

Tabla 1. Desarrollo de la Industria Farmacéutica en México y el Mundo durante el S.XX y la investigación en materia de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.

Año/Fecha	Hecho	Fuente
1901	Instalación de la compañía francesa Alexandre Rueff y Cía en la Ciudad de México.	(Godínez Reséndiz & Aceves Pastrana, 2014)
1902	Se establece la Ley de Control de Productos Biológicos como consecuencia del fallecimiento de 14 niños por contaminación de <i>Clostridium tetani</i> en una vacuna para el tratamiento de la Difteria en Estados Unidos.	(Rahalkar, 2012)

Tabla 1 (Continuación). Desarrollo de la Industria Farmacéutica en México y el Mundo durante el S.XX y la investigación en materia de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.

Año/Fecha	Hecho	Fuente
1906	Surgimiento de la entidad reguladora <i>Food and Drug Administration</i> .	(Rahalkar, 2012)
1919	El Departamento de Salubridad Pública, máxima entidad reguladora en México, autorizó el establecimiento de un despacho para la venta e importación de productos farmacéuticos de Patente.	(Godínez Reséndiz & Aceves Pastrana, 2014)
1928	Laboratorios Senosiain, de origen mexicano, comienza la fabricación de medicamentos como supositorios de Glicerina y el mercurocromo.	(Godínez Reséndiz & Aceves Pastrana, 2014)
1926 – 1927	Implementación de la Normativa del Código Sanitario y Registro de Medicamentos en México.	(Godínez Reséndiz & Aceves Pastrana, 2014)
17 de febrero de 1940	Decreto para Fomentar Industrias Novedosas, exentaba por cinco años de diversos impuestos a las empresas que se organizaran para el desarrollo de nuevas actividades industriales.	(Godínez Reséndiz & Aceves Pastrana, 2014)
30 de mayo de 1955	Rose & Nelson, de la Universidad de Melbourne en Australia, proponen el primer sistema farmacéutico osmótico reportado en la literatura. Desarrollaron un sistema de inyección simple que permitía la liberación constante y continua de fármacos y hormonas logrando la distribución directa y constante a varios órganos durante semanas. El sistema de inyección proporcionaba una liberación variable de 0.02 ml/día (durante un periodo de evaluación de 100 días) a 0.50 ml/día (por cuatro días).	(Rose & Nelson, 1955)
1973	Higuchi publica un artículo donde describe las ventajas de los sistemas farmacéuticos osmóticos frente a las formas farmacéuticas convencionales. Realiza modificaciones de formulación a la bomba osmótica desarrollada por Rose & Nelson.	(Higuchi T., 1973)
1975	Surgimiento de la Bomba Osmótica Elemental.	(Hernández Torres & Melgoza Contreras, 2014)

Tabla 1 (Continuación). Desarrollo de la Industria Farmacéutica en México y el Mundo durante el S.XX y la investigación en materia de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.

Año/Fecha	Hecho	Fuente
1976	Se obtiene la patente para el producto <i>Alzet® Pump</i> para estudios de infusión continua en animales. Este sistema fue desarrollado por la empresa <i>Alza Corporation</i> , la cual es líder en patentes de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos. Los sistemas <i>Alzet® Pump</i> pueden ser implantados vía subcutánea o intraperitoneal, así como la administración de infusiones a través de vía venosa o arterial y algunos tejidos como el nervioso.	(Ahuja, et al., 2012; Hernández Torres & Melgoza Contreras, 2014)
1984	Primer reporte del uso de bombas osmóticas bicompartimentales tipo <i>push-pull</i> .	(Hernández Torres & Melgoza Contreras, 2014)
1985	Se desarrolla la primera bomba osmótica controlada por porosidad.	(Hernández Torres & Melgoza Contreras, 2014)
1989	La industria farmacéutica Pfizer desarrolla una bomba osmótica de Nifedipino tipo <i>push-pull</i> .	(Deepak & Kumar, 2012)
1991	Desarrollo de matrices de etilcelulosa para recubrimientos microporosos en tabletas osmóticas de Diltiazem, HCl.	(Appel & Zentner, 1991)
1991	Modificación de la Solubilidad de Diltiazem, HCl en un un sistema farmacéutico osmótico evaluado <i>in vitro/in vivo</i> .	(McClelland, et al., 1991)
1982 – 1999	Se obtienen diferentes patentes para el desarrollo de Bombas Osmóticas Elementales entre los que destacan fármacos como: Indometacina, Teofilina, Haloperidol, Salbutamol, Nicotina bucal y Clorfeniramina.	(Hernández Torres & Melgoza Contreras, 2014)
1986 – 1997	Se obtienen diferentes patentes para el desarrollo de Bombas Osmóticas Multicompartimentales entre los que destacan fármacos como: Diclofenaco, Nifedipino, Doxasozina, Verapamilo, Glipizida, Fármacos Antiparkinsonianos y antiepilépticos.	(Hernández Torres & Melgoza Contreras, 2014)
1999	Se desarrolla la cápsula de membrana asimétrica.	(Deepak & Kumar, 2012)

2.5. SITUACIÓN ACTUAL EN MATERIA DE DESARROLLO E INVESTIGACIÓN DE SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS EN EL S.XXI.

El siglo XXI comenzó con el desarrollo de un Sistema Farmacéutico Osmótico implantable para humanos por parte de la compañía farmacéutica DUROS® (Hernández Torres & Melgoza Contreras, 2014). Con el paso del tiempo la investigación en materia de este tipo de sistemas ha ido en aumento. La figura 3 representa la línea del tiempo que establece las investigaciones más relevantes durante la primera década del S. XXI:

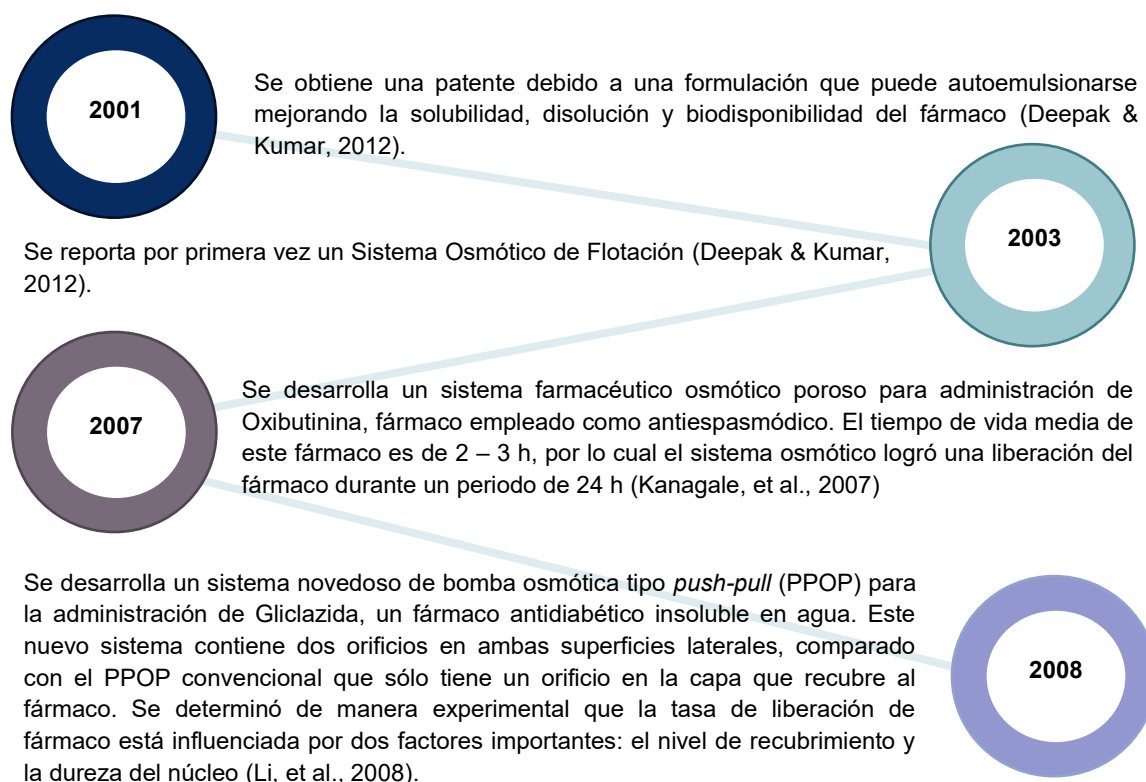


Figura 3. Investigación y Desarrollo en materia de sistemas farmacéuticos osmóticos en la primera década del S.XXI. Creación propia.

La modificación a los sistemas osmóticos ordinarios ha permitido el desarrollo y evaluación de sistemas inteligentes de 2009 hasta la fecha. Estos sistemas involucran la optimización de bombas osmóticas e incluso, combinarse con otros sistemas de liberación modificada.

CAPÍTULO 3. GENERALIDADES Y DESARROLLO DE LOS SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.

Como se mencionó anteriormente, los sistemas farmacéuticos osmóticos han tenido un impacto relevante en las últimas décadas en el campo de la liberación modificada. Con base en esto, los sistemas farmacéuticos convencionales están siendo adaptados para poder desarrollar formulaciones que permitan la disminución de reacciones adversas y como consecuencia un mejor apego al tratamiento farmacológico para las principales enfermedades que representan un problema de salud pública en México y el mundo.

Los sistemas farmacéuticos convencionales presentan por lo general una concentración ineficaz del fármaco en el sitio de acción, por lo cual la concentración puede resultar impredecible y como consecuencia de la posología, pueden presentarse reacciones adversas al medicamento (Hernández Torres & Melgoza Contreras, 2014). Así los sistemas de liberación modificada ofrecen distintas ventajas tales como un nivel plasmático de fármaco controlado y predecible durante un tiempo determinado, menor frecuencia de administración ya que se mantiene un efecto terapéutico durante un mayor tiempo (Keraliya, et al., 2012).

Además, los sistemas farmacéuticos osmóticos presentan la ventaja frente a otros sistemas de liberación modificada ya que la liberación del fármaco es independiente del pH y la presión hidrodinámica del medio donde es liberado el principio activo, suelen alcanzar un perfil de liberación de orden cero y poseen un alto grado de correlación *in vivo* e *in vitro* (Keraliya, et al., 2012).

La vía de administración oral es la más frecuente para los sistemas de liberación modificada, sin embargo, como se estudiará en el presente trabajo, los nuevos sistemas inteligentes no están limitados sólo a esta vía.

3.1. CONCEPTOS BÁSICOS.

Para poder describir el fundamento y los diferentes sistemas farmacéuticos osmóticos que pueden desarrollarse, a continuación, se darán a conocer algunos conceptos importantes:

Medicamento. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas (Secretaría de Salud, 2009).

Sistemas Farmacéuticos de Liberación Modificada. Son formulaciones en las que la velocidad y/o el sitio de liberación del fármaco difieren a la forma de liberación inmediata administrada por la misma vía (Consejo de Salubridad General, 2015).

Liberación retardada: Condición en la que la formulación permite retrasar la liberación del o los ingredientes activos. La liberación del fármaco se lleva a cabo una vez que transcurre un periodo determinado después de la administración del medicamento, momento en el cual la liberación subsecuente es similar a la de una forma farmacéutica de liberación inmediata, iniciando así el proceso de absorción correspondiente. Estas formas farmacéuticas sólo exhiben un retraso en las concentraciones plasmáticas cuantificables del fármaco o sus metabolitos y no prolongan el efecto terapéutico (Consejo de Salubridad General, 2015)

En la figura 3 podemos observar el comportamiento biofarmacéutico de una formulación de liberación retardada, respecto a una formulación de liberación inmediata.

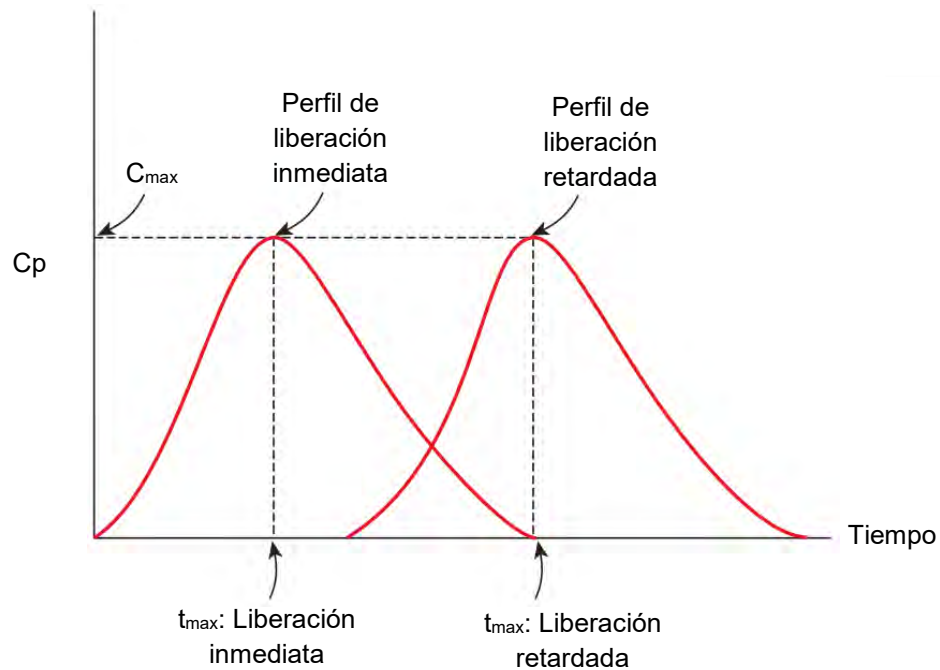


Figura 3. Comparación de los perfiles biofarmacéuticos de sistemas de liberación inmediata con respecto a los sistemas de liberación retardada. Modificada de: (Perrie & Rades, 2012).

Liberación prolongada: Condición en la que la formulación permite que el ingrediente activo se encuentre biodisponible en un periodo mayor de tiempo después de su administración respecto a la formulación de liberación inmediata (Consejo de Salubridad General, 2015).

En la figura 4 podemos observar el comportamiento biofarmacéutico de una formulación de liberación prolongada, respecto a una formulación de liberación inmediata.

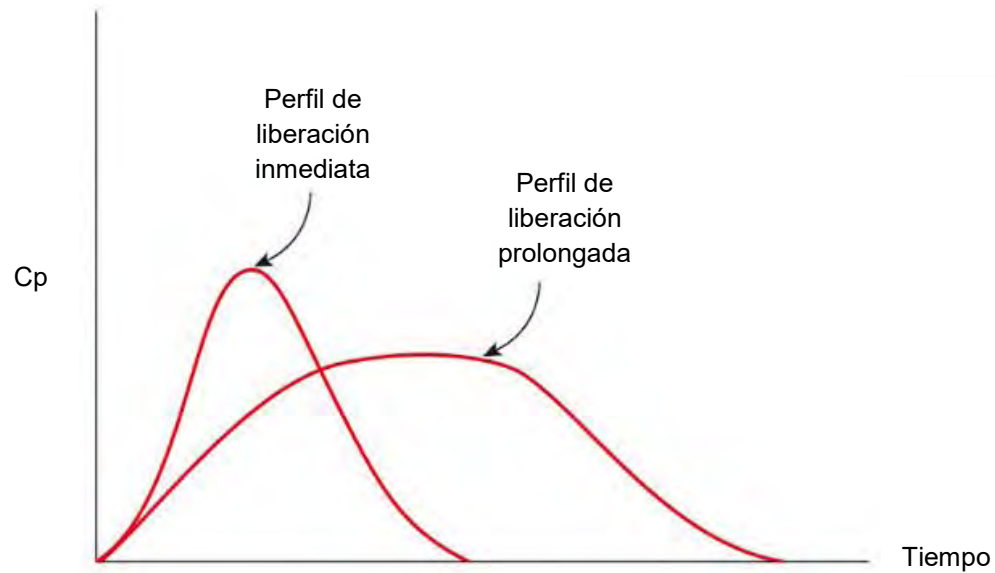


Figura 4. Comparación de los perfiles biofarmacéuticos de sistemas de liberación inmediata con respecto a los sistemas de liberación prolongada. Modificada de: (Perrie & Rades, 2012).

Sistemas Farmacéuticos Osmóticos. Son formas farmacéuticas de liberación modificada donde la presión osmótica generada en el sistema controla la liberación del o los fármacos y está constituido por un núcleo que contiene al o los principios activos y los excipientes rodeados por una membrana semipermeable que contiene un orificio en ella para permitir la liberación del fármaco hacia el medio de disolución (Baena, et al., 2006).

En la figura 5 se muestran los perfiles que representan el comportamiento biofarmacéutico de sistemas osmóticos en comparación a los sistemas de liberación inmediata.

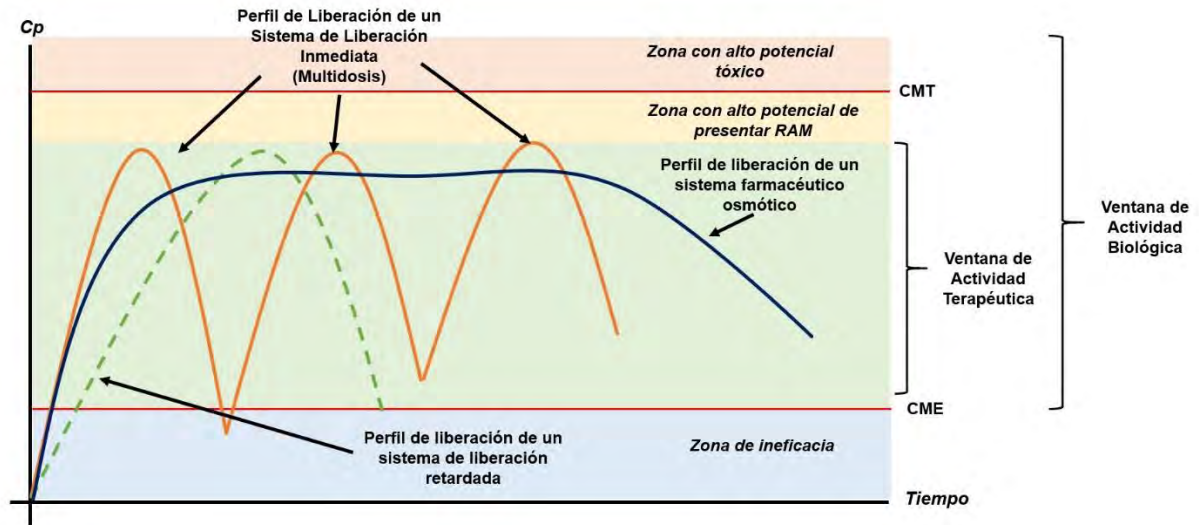


Figura 5. Comparación de los perfiles biofarmacéuticos para diferentes sistemas de liberación. CME: Concentración Mínima Efectiva; CMT: Concentración Mínima Tóxica. En el perfil de liberación inmediata se requiere la readministración del producto farmacéutico en periodos de tiempo cortos, mientras que la readministración de un sistema farmacéutico osmótico no es tan frecuente ya que se obtiene un perfil de liberación sostenida que prolonga el tiempo del efecto terapéutico esperado (10 – 24 h) Modificada de: (Yang, et al., 2018).

3.2. PRINCIPIO DE ÓSMOSIS.

Abbé Nollet y Pfeffer establecieron el concepto de ósmosis y sus principios. (Attwood & Florence, 2008). La ósmosis consiste en el movimiento neto de disolvente a través de una membrana semipermeable generado por la diferencia de concentraciones de soluto en ambos lados de la membrana. El proceso se lleva a cabo de manera espontánea del sitio de menor a mayor concentración hasta alcanzar el equilibrio (Attwood & Florence, 2008).

En la figura 6 el compartimiento del lado izquierdo del sistema contiene disolvente puro mientras que del lado derecho contiene una disolución de concentración C. Ambos sistemas se encuentran separados por una membrana que es permeable al disolvente pero impermeable al soluto. Cuando en el sistema se alcanza el equilibrio, se observa que la altura h del líquido en el compartimiento de la disolución es mayor, esto ocurre debido a un exceso de presión hidrostática

generado por el fenómeno osmótico. A esta presión en específico se le conoce como presión osmótica (π) (Chang, 2008).

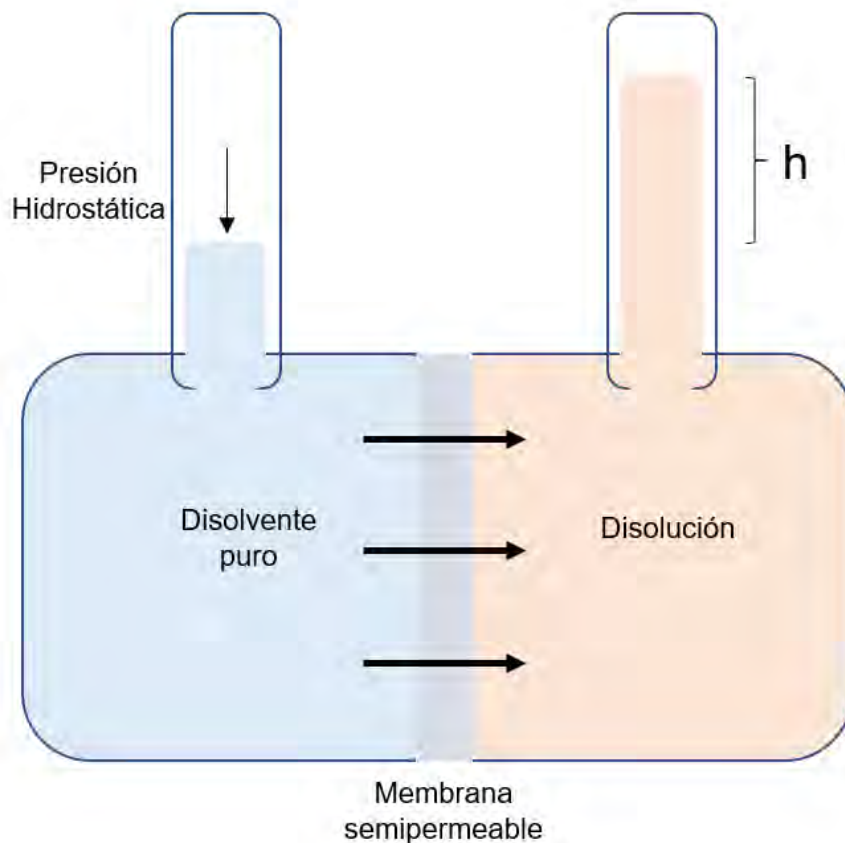


Figura 6. Definición de la presión osmótica a partir de un sistema constituido por dos fases de concentraciones diferentes separados por una membrana permeable al disolvente e impermeable al soluto (moléculas y/o iones). Modificada de: (Chang, 2008).

Para el caso de disoluciones reales, se puede definir a la presión osmótica en función de la actividad del agua como se expresa en la ecuación 1:

$$\pi = -\frac{RT}{V_{H_2O}} \ln a_{H_2O} \quad \text{Ecuación 1 (Yu, et al., 2013).}$$

Donde R es el valor de la constante universal de los gases, T es la temperatura expresada en Kelvin, V es el volumen de agua expresado en litros y a_{H_2O} el valor de la actividad del agua (Yu, et al., 2013). En la sección 3.4.5. se describe la

evaluación de la presión osmótica de agentes no iónicos empleando este modelo matemático.

Como consecuencia, la investigación en materia de sistemas farmacéuticos osmóticos resulta importante, siendo Alza la empresa farmacéutica pionera en el campo de desarrollo de este tipo de sistemas obteniendo el mayor número de patentes, así como la comercialización de productos basados en esta tecnología (Deepak & Kumar, 2012).

Actualmente la vía oral es la principal forma de administración de los sistemas farmacéuticos osmóticos conocidos como sistemas terapéuticos gastrointestinales (GITSR, por sus siglas en inglés), sin embargo, los sistemas farmacéuticos osmóticos no se limitan a la administración oral, por lo que pueden ser administrados de manera parenteral mediante implantes (Deepak & Kumar, 2012).

3.3. CLASIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.

Es importante poder diferenciar un sistema farmacéutico osmótico de la forma farmacéutica en que será administrado dicho sistema, de modo que una:

Forma Farmacéutica: Es la disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración (Comisión Permanente de la FEUM, 2013).

Fundamentado en esta definición podemos comprender que un sistema farmacéutico osmótico puede ser administrado en formas farmacéuticas diferentes. Estudiaremos a lo largo de este capítulo los diferentes sistemas osmóticos y las formas farmacéuticas comúnmente utilizados para cada caso.

El primer sistema farmacéutico osmótico fue desarrollado por Rose y Nelson en 1955. El sistema consistía en una bomba implantable para la liberación de diferentes fármacos en corderos, así como en el sistema digestivo de diversas especies de ganado (Keraliya, et al., 2012).

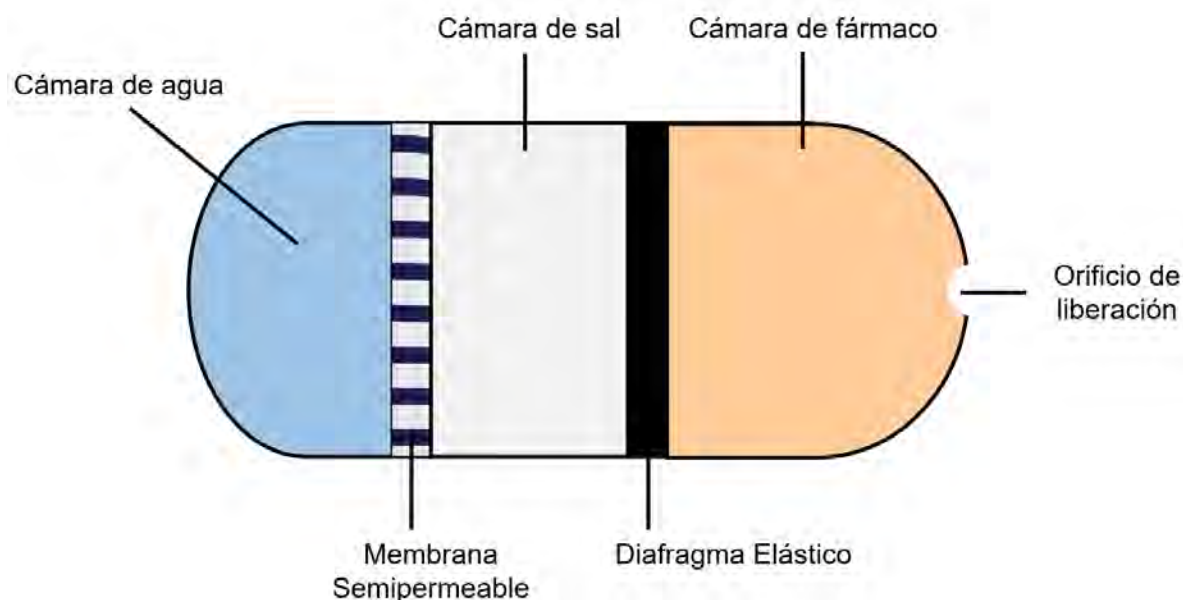


Figura 7. Bomba Osmótica implantable desarrollada por Rose y Nelson en 1955. Modificada de: (Malaterre, et al., 2009).

La figura 7 representa el sistema osmótico propuesto por Rose y Nelson, el cual contenía tres cámaras: una de fármaco, una de sal como agente osmótico y una cámara de agua. La cámara salina estaba separada de la cámara de agua por una membrana de naturaleza semipermeable. El movimiento del agua hacia la cámara de sal era influenciado por la diferencia de presión osmótica entre los dos compartimientos. Posteriormente, el volumen en la cámara salina incrementaba debido al flujo de agua provocando la distensión del diafragma de látex que dividía a la cámara salina de la cámara de fármaco. Eventualmente, esto provocaba que el fármaco fuera impulsado permitiendo su liberación del sistema (Keraliya, et al., 2012; Rose & Nelson, 1955).

De este modo la cinética de liberación de la bomba de Rose-Nelson está determinada por la ecuación 2:

$$\frac{dm}{dt} = \left(\frac{dV}{dt} \right) \cdot C \quad \text{Ecuación 2 (Rose \& Nelson, 1955).}$$

Donde el cociente dm/dt es la rapidez liberación del fármaco, el cociente dV/dt es el flujo de agua en la cámara de sal y C es la concentración de fármaco (Rose & Nelson, 1955).

El desarrollo del sistema osmótico de Rose y Nelson dio pauta a la generación de nuevos sistemas basados en esta tecnología para la liberación prolongada de fármacos, la figura 8 muestra su clasificación general:



Figura 8. Clasificación general de los sistemas farmacéuticos osmóticos: De la Bomba Osmótica tipo Rose-Nelson hasta el desarrollo de Sistemas Inteligentes. Creación propia.

3.3.1. BOMBA OSMÓTICA DE HIGUCHI – LEEPER

Este sistema farmacéutico se caracteriza por ser una variación a la bomba osmótica de Rose-Nelson, el cual no cuenta con la cámara de agua. La activación del sistema farmacéutico ocurre como consecuencia de la absorción de agua desde el medio externo. La modificación que realizaron Higuchi-Leeper al sistema

de Rose-Nelson permite almacenar el producto farmacéutico durante un mayor tiempo. De esta manera, el sistema farmacéutico osmótico de Higuchi-Leeper se ilustra en la figura 9:

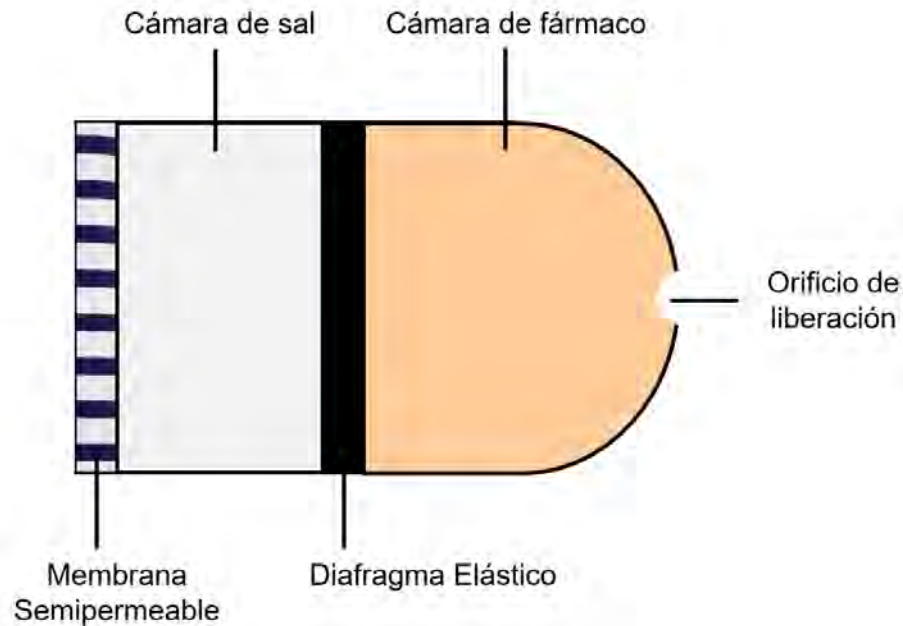


Figura 9. Bomba Osmótica de Higuchi-Leeper, que carece de cámara de agua con respecto a la Bomba Osmótica de Rose-Nelson. Modificada de: (Malaterre, et al., 2009).

La bomba osmótica de Higuchi-Leeper puede ser administrada por vía oral, así como por implante. Este sistema permite que el fluido biológico circundante penetre al interior de la cámara de sal de $MgSO_4$, generando presión osmótica dentro del dispositivo que empuja al diafragma elástico para permitir la liberación del fármaco. Se ha reportado en la literatura que la mayor utilidad de este sistema es de carácter veterinario permitiendo la administración de antibióticos y hormonas de crecimiento (Keraliya, et al., 2012).

Existe una modificación al sistema para lograr la liberación pulsátil del fármaco, esto se logra realizando una perforación en el material elástico del diafragma que separa la cámara de sal de la cámara de fármaco. La liberación del pulso del fármaco se obtiene debido a que se alcanza una presión crítica generando la apertura del orificio perforado. Posteriormente, la presión disminuye provocando el cierre del orificio, así el ciclo se repite. El orificio debe ser lo suficientemente

pequeño para encontrarse cerrado cuando el nivel umbral de presión osmótica no está presente (Keraliya, et al., 2012; Malaterre, et al., 2009). El sistema pulsátil modificado de Higuchi-Leeper se ilustra en la figura 10:

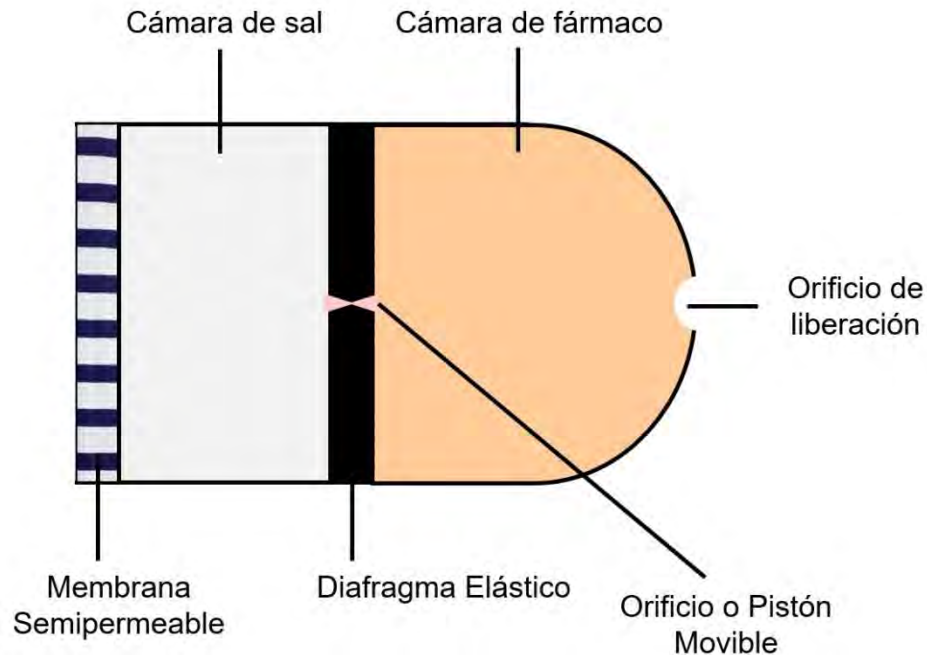


Figura 10. Bomba Osmótica Pulsátil de Higuchi-Leeper. Modificada de: (Keraliya, et al., 2012)

3.3.2. BOMBA OSMÓTICA DE HIGUCHI – THEEUWES.

El sistema farmacéutico osmótico de Higuchi – Theeuwes consiste en una membrana semipermeable rígida, la cual es lo suficientemente resistente para soportar la presión de bombeo generada al interior debido al movimiento del agua (Malaterre, et al., 2009).

El fármaco y una sal se encuentran contenidos en una única cámara al interior del dispositivo antes de su aplicación, lo que confiere la capacidad de almacenamiento durante un mayor tiempo (Keraliya, et al., 2012).

La liberación del fármaco del dispositivo se da debido a la saturación de la cámara que contiene a la sal, permitiendo la generación de la presión osmótica al interior del dispositivo, lo cual desencadena la liberación del fármaco a través del orificio (Keraliya, et al., 2012).

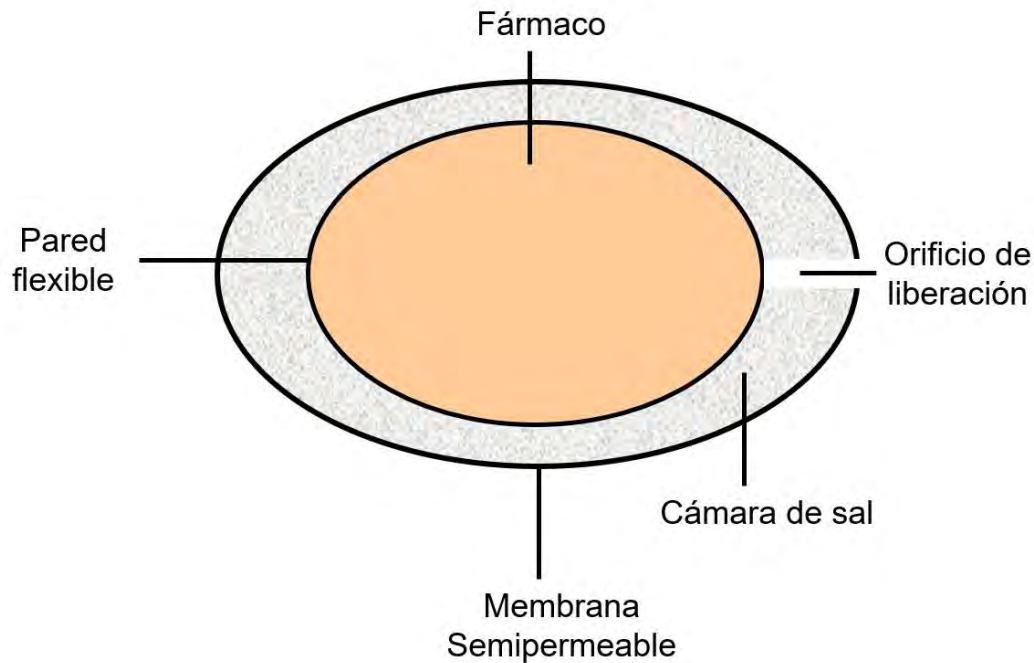


Figura 11. Bomba Osmótica de Higuchi – Theeuwes. Modificada de: (Malaterre, et al., 2009; Keraliya, et al., 2012).

3.3.3. BOMBA OSMÓTICA ELEMENTAL (EOP).

La Bomba Osmótica Elemental (EOP por sus siglas en inglés) fue desarrollada en 1974 por Theeuwes bajo el nombre comercial OROS®. Este sistema farmacéutico consiste en un agente que tiene una presión osmótica adecuada el cual se fabrica como una tableta recubierta con una membrana semipermeable y una perforación en el revestimiento. Cuando la EOP es expuesta a un entorno acuoso, la presión osmótica del fármaco al interior de la tableta extrae agua a través de la membrana semipermeable y se genera una disolución saturada de fármaco al interior del sistema. La membrana no es flexible, por lo tanto, el aumento de volumen debido a la absorción de agua genera que la presión osmótica aumente en el interior del dispositivo, esto tendrá como consecuencia el flujo de la disolución saturada hacia el exterior a través de la perforación (Hernández Torres & Melgoza Contreras, 2014).



La figura 12 ilustra la Bomba Osmótica Elemental:

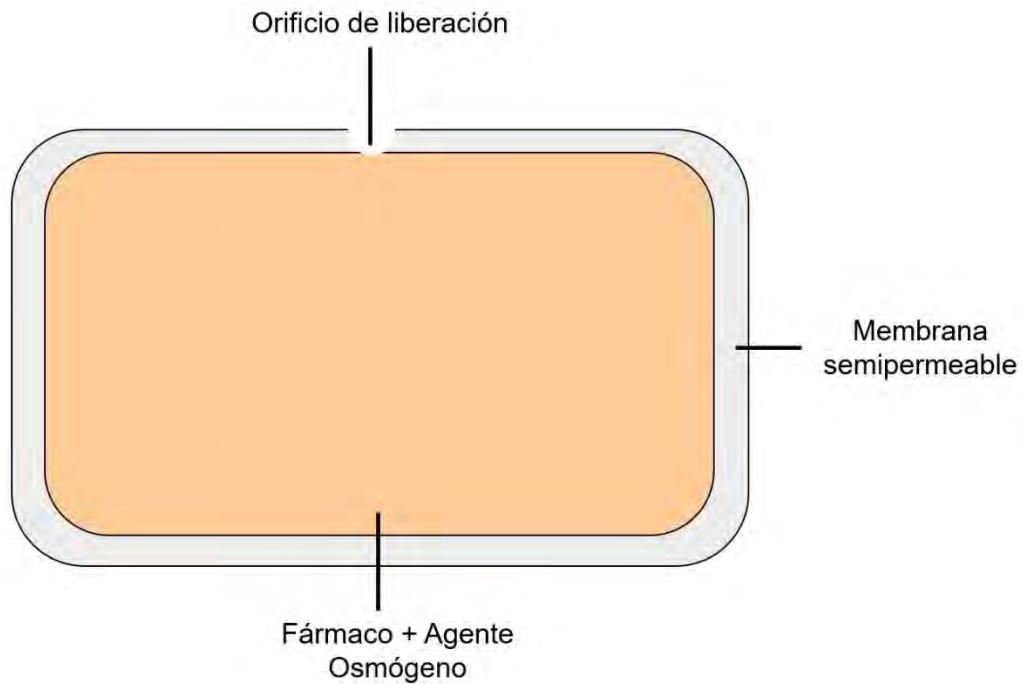


Figura 12. Bomba Osmótica Elemental (EOP). Modificada de: (Baena, et al., 2006; Hernández Torres & Melgoza Contreras, 2014)

El proceso de liberación del fármaco desde el interior de una EOP puede ser descrito mediante la ecuación 3:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A}{h} L_p (\sigma \Delta \pi - \Delta p) C \quad \text{Ecuación 3 (Baena, et al., 2006)}$$

Donde dm/dt es la rapidez de liberación del fármaco, A y h son el área y el espesor de la membrana, respectivamente, L_p es la permeabilidad mecánica de la membrana, σ es el factor de semipermeabilidad, $\Delta \pi$ y Δp son las diferencias de presión osmótica e hidrostática, respectivamente y C es la concentración del fármaco disuelto. Sin embargo, para fines prácticos, la ecuación 3 puede ser simplificada mediante una contante K que incluye al valor L_p , p y σ considerando constante la permeabilidad de membrana:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A}{h} K \pi C \quad \text{Ecuación 4 (Baena, et al., 2006)}$$

Después del desarrollo de la EOP, han surgido un sinnúmero de modificaciones que transforman a cada sistema farmacéutico osmótico en sistemas inteligentes. A continuación, se detallarán algunos casos de sistemas que han perfeccionado a la EOP:

3.3.4. SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS INTELIGENTES.

Este tipo de sistemas se caracterizan por tener como fundamento la EOP. Los sistemas se han ido adaptando de acuerdo con las necesidades en materia de investigación, así como la modificación del perfil farmacocinético cuando son utilizados para el tratamiento de enfermedades en humanos. En la tabla 2 se describen las características de algunos de estos sistemas:

Tabla 2. Ejemplos y características de algunos Sistemas Farmacéuticos Osmóticos Inteligentes.

Nombre del Sistema	Características
Bombas Osmótica <i>Push-Pull</i> (PPOP).	Este sistema farmacéutico puede ser utilizado con fármacos altamente solubles en agua, así como fármacos poco solubles en agua. El sistema <i>Push-Pull</i> es una modificación de la EOP que consiste en un recubrimiento tipo bicapa. La capa superior contiene al fármaco disperso en un agente osmótico polimérico. Este agente cumple la función de formar suspensiones al momento en el que el sistema absorbe agua. La otra capa también contiene un agente osmótico y excipientes que confieren estabilidad a la formulación. Cuando el sistema <i>Push-Pull</i> se pone en contacto con el agua, ésta es atraída hacia el interior del sistema en ambas capas. En la capa de fármaco se forma una suspensión mientras que en la otra capa la atracción de agua provoca una expansión volumétrica tal que se empuja la suspensión de fármaco hacia el exterior del sistema provocando su liberación (Keraliya, et al., 2012; Malaterre, et al., 2009).

Tabla 2 (Continuación). Ejemplos y características de algunos Sistemas Farmacéuticos Osmóticos Inteligentes.

Nombre del Sistema	Características
<p>Bomba Osmótica de Porosidad Controlada (CPOP).</p>	<p>A diferencia de otros sistemas farmacéuticos osmóticos, la CPOP se caracteriza por la formación <i>in situ</i> de orificios de liberación del fármaco debido a un fenómeno de lixiviación generado por agentes formadores de poro que se encuentran inmersos en la membrana semipermeable tales como urea, nicotinamida y sorbitol. La liberación del fármaco dependerá de factores como el grosor de recubrimiento, la solubilidad del fármaco, la cantidad empleada de agente formador de poros y la $\Delta\pi$ generada en el sistema. Desde el punto de vista de fabricación este sistema tiene la ventaja de no requerir una operación unitaria de perforación (Baena, et al., 2006; Keraliya, et al., 2012).</p>
<p>Sistema Farmacéutico Osmótico Líquido para Administración Oral (L-OROS®): Bolo Líquido Retardado.</p>	<p>Los sistemas L-OROS® incluyen una capa de fármaco en disolución, un agente osmótico en la capa de empuje, y un revestimiento de membrana semipermeable. Cuando L-OROS® entra en contacto con el agua, ésta penetra a través de la membrana que regula la velocidad y activa al agente osmótico. La expansión de la capa osmogénica se lleva a cabo como consecuencia de la presión hidrostática resultante dentro de la formulación, forzando que el fármaco líquido sea liberado hacia el exterior. Existe un sistema L-OROS® que está diseñado para la liberación en pulso de fármacos líquidos conocido como Sistema de Administración de Bolo Líquido Retardado. Este sistema está formulado de la siguiente manera: una capa de retardo de placebo que contiene además el orificio de liberación, una capa de fármaco líquido y un revestimiento de membrana semipermeable. Cuando la capa de fármaco se expande, el placebo se libera primero al medio retardando la liberación del fármaco, por lo tanto, la mayor ventaja es que la liberación del fármaco puede retrasarse de 1 a 10 horas, lo cual dependerá de la permeabilidad de la membrana, así como del tamaño del placebo (Keraliya, et al., 2012).</p>

Tabla 2 (Continuación). Ejemplos y características de algunos Sistemas Farmacéuticos Osmóticos Inteligentes.

Nombre del Sistema	Características
<p>Sistema Farmacéutico Osmótico Líquido para Administración Oral (L-OROS®): SOFTCAP y HARDCAP.</p>	<p>El sistema SOFTCAP es muy parecido al bolo líquido retardado. Consiste en una capa de fármaco líquido, una capa osmogénica y un recubrimiento de membrana semipermeable. El orificio de liberación atraviesa desde la membrana hasta la capa que contiene al fármaco disperso. Cuando el sistema entra en contacto con el agua, ésta penetra al interior provocando expansión de la capa osmogénica que genera presión contra el recubrimiento de membrana provocando la liberación del fármaco al exterior. La ventaja de este sistema es que genera una liberación continua del fármaco. Por otra parte, los sistemas HARDCAP consisten en una cápsula de gelatina dura con una membrana semipermeable que contiene un compartimiento líquido de fármaco, una barrera y un compartimiento que responde a estímulos osmóticos. Al hidratarse el agente osmógeno impulsa la barrera permitiendo la liberación del fármaco (Baena, et al., 2006; Keraliya, et al., 2012; Malaterre, et al., 2009).</p>
<p>Tableta Osmótica tipo Sandwich (SOTS).</p>	<p>A diferencia de otros sistemas farmacéuticos osmóticos inteligentes, este dispositivo consta de dos compartimientos que interactúan directamente con el medio externo mediante dos orificios de liberación ubicados uno en cada lado de la tableta. En el interior, los dos compartimientos que contienen al o los fármacos están separados por una capa de empuje de un polímero hinchable. Cuando el sistema entra en contacto con el agua, ocurre hidratación de los agentes poliméricos en ambos compartimientos provocando la liberación del fármaco.(Keraliya, et al., 2012; Malaterre, et al., 2009).</p>

Tabla 2 (Continuación). Ejemplos y características de algunos Sistemas Farmacéuticos Osmóticos Inteligentes.

Nombre del Sistema	Características
Sistema DUROS®	El sistema DUROS® es un implante subcutáneo impulsado de manera osmótica, el fármaco que se ha empleado en este sistema es la Leuprolida utilizada para el tratamiento de cáncer de próstata. El implante consiste en un cilindro de una aleación de titanio, con dimensiones de 4 mm de diámetro y 45 mm de longitud con un volumen de 150 mL de la formulación. El implante es colocado durante 1 año para posteriormente ser removido de manera quirúrgica e intercambiado por uno nuevo (Wright, et al., 2001).
Sistema de liberación de nanopartículas lipídicas integrales basadas en tecnología de bomba osmótica (NLC/OPT).	Tian y colaboradores desarrollaron en 2016 un sistema de liberación de nanopartículas lipídicas integrales de fenofibrato basadas en tecnología de bomba osmótica utilizando portadores de lípidos nanoestructurados (NLC) como modelo de nanopartículas. Para la fabricación de los NLC se empleó un método de homogeneización en caliente, empleando un polvo de liofilización y se formuló en tabletas de bomba osmótica. La liberación de las partículas se logró observar mediante imágenes <i>in vivo</i> mediante el marcaje con una sonda fluorescente de enfriamiento con agua. Cuando se hidrata la bomba osmótica ocurre un fenómeno que impulsa por ósmosis a los NLC a través del orificio de liberación de la bomba osmótica. Cabe mencionar que el perfil de liberación del fármaco estará determinado por las NLC (Tian, et al., 2016).

Como se ha mencionado anteriormente, el desarrollo de sistemas inteligentes novedosos no se ha visto limitada exclusivamente a una forma farmacéutica, permitiendo tener una diversidad de formulaciones que mejoran la biodisponibilidad de diversos fármacos. En las figuras 13, 14 y 15 se describen de manera general los componentes de algunos sistemas inteligentes y su mecanismo de liberación:

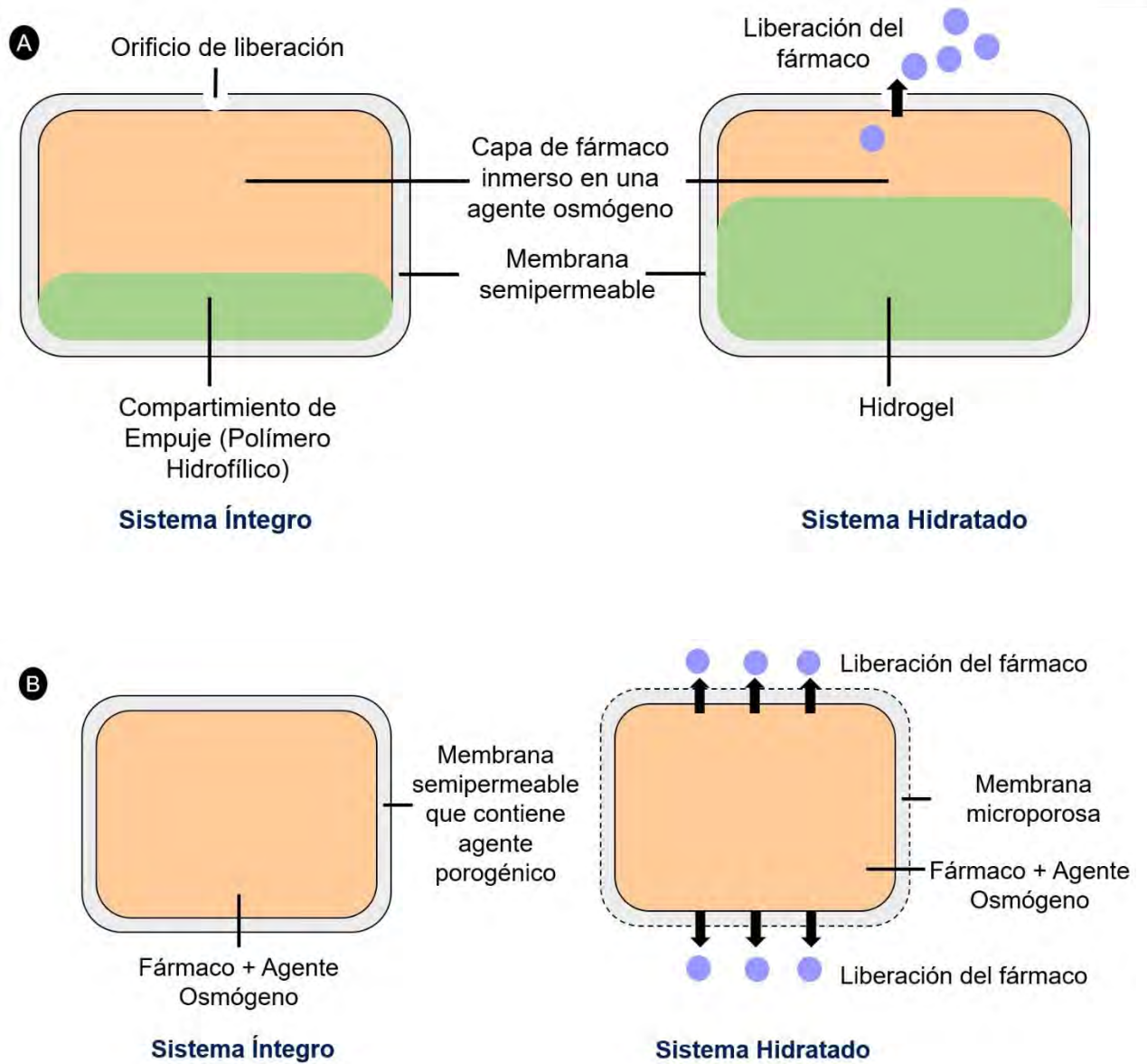


Figura 13. A. Sistema Farmacéutico Osmótico *Push-Pull* (PPOP). B. Sistema Farmacéutico Osmótico de Porosidad Controlada (CPOP). Modificada de: (Baena, et al., 2006; Malaterre, et al., 2009).

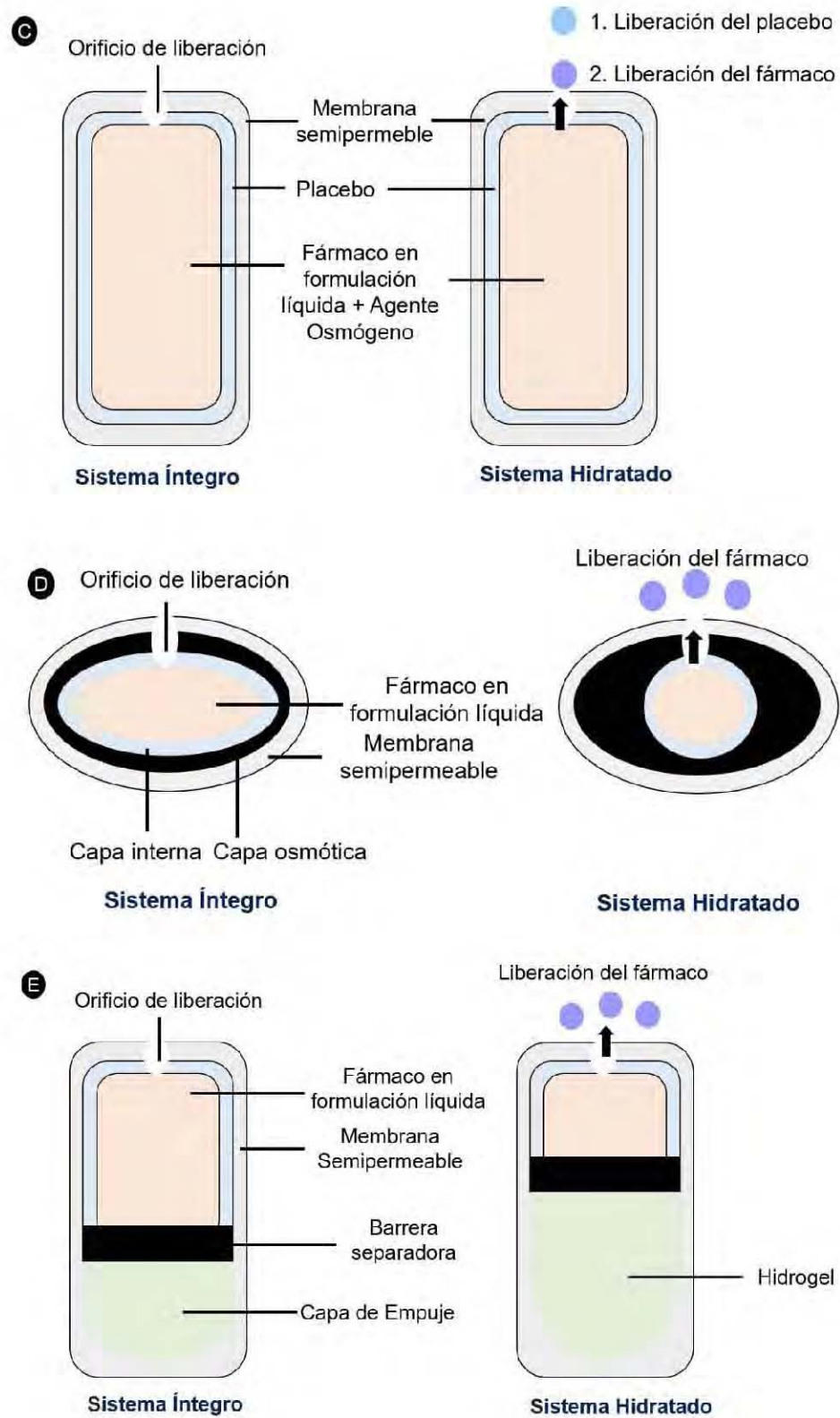


Figura 14. Sistemas Osmóticos L-OROS®. C. Bolo Líquido Retardado. D. SOFTCAP. E. HARDCAP. Modificada de: (Baena, et al., 2006; Malaterre, et al., 2009).

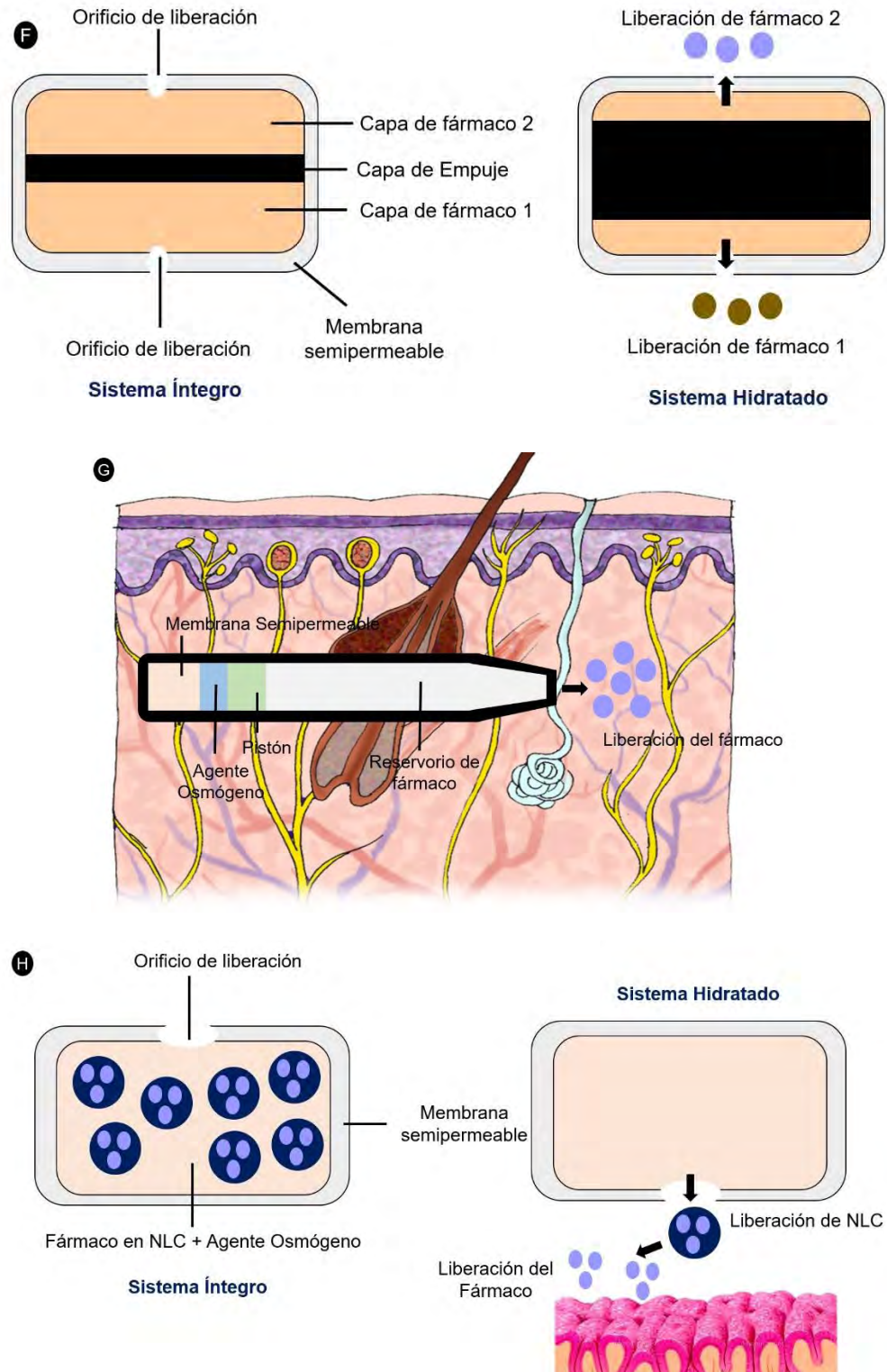


Figura 15. F. Sistema Farmacéutico Osmótico Tipo Sandwich. G. Sistema Farmacéutico Osmótico Implantable DUROS®. H. Sistema de liberación de nanopartículas lipídicas integrales basadas en tecnología de bomba osmótica (NLC/OPT). Modificada de: (Baena, et al., 2006; Tian, et al., 2016; Wright, et al., 2001).

3.4. EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FORMULACIÓN DE SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.

Anteriormente, se mencionó la clasificación de los diferentes sistemas farmacéuticos osmóticos, en la figura 16 se detallan de manera general los excipientes que pueden ser utilizados.

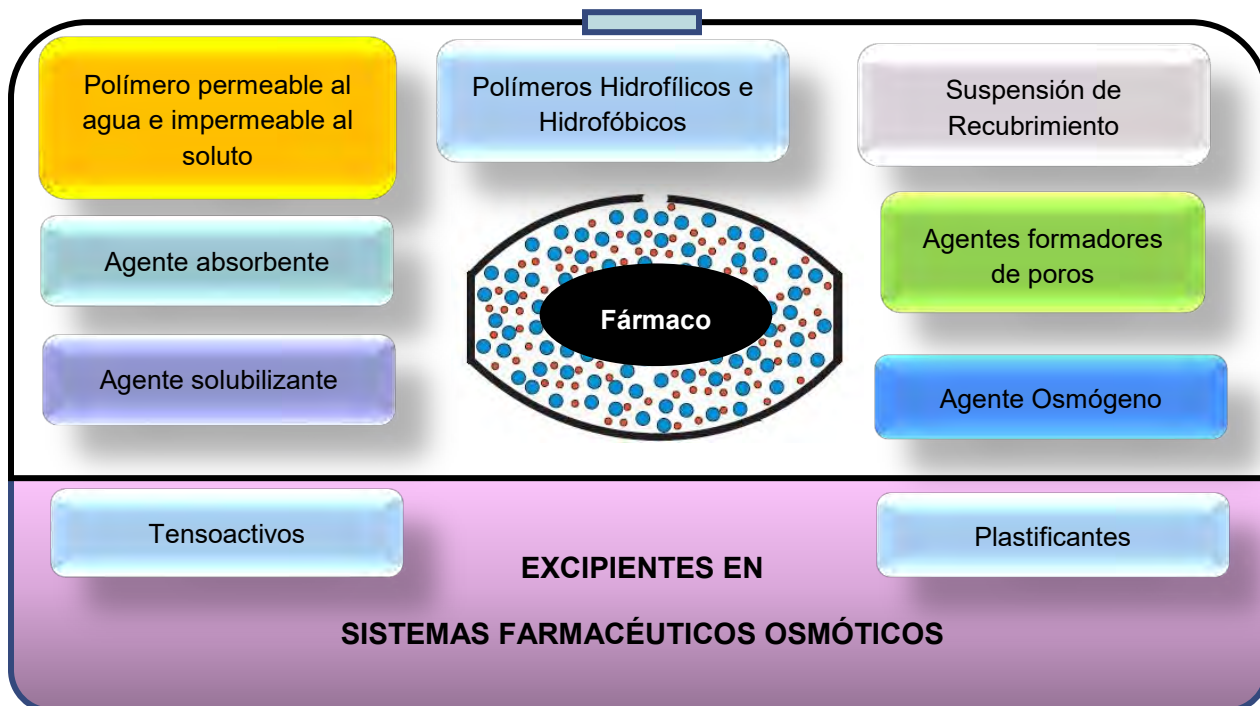


Figura 16. Excipientes utilizados en la formulación de sistemas farmacéuticos osmóticos. La utilización de los excipientes puede variar dependiendo del tipo de sistema osmótico que desee diseñar. Creación propia, tomando como referencia: (Keraliya, et al., 2012; Yang, et al., 2018).

Es importante mencionar, que el empleo de los excipientes descritos en la figura 16 dependerá del tipo de sistema farmacéutico osmótico que se desee diseñar, por lo que a continuación se mencionarán las características de cada agente empleado en la formulación y algunos ejemplos de estos.

3.4.1. MEMBRANA SEMIPERMEABLE.

Para la formulación de la membrana puede ser seleccionado prácticamente cualquier polímero que sea permeable al agua e impermeable a los diferentes excipientes seleccionados en la formulación (Keraliya, et al., 2012). Es importante mencionar que al momento de formular el grosor de la membrana debe estar entre 200 y 300 μm , tomar en cuenta las características mecánicas del polímero y la capacidad para resistir a la presión osmótica alcanzada (Baena, et al., 2006).

En el 2012, Keraliya y colaboradores propusieron en un artículo que el polímero más utilizado es el acetato de celulosa, el cual puede presentar diferentes grados de acetilación, entre un 32% a un 38%. El contenido de acetilo se describe por el grado de sustitución (DS, por sus siglas en inglés); el número promedio de grupos acetilo en la unidad de anhidroglucosa del polímero reemplazado por un grupo sustituyente. En la figura 17 se muestra la fórmula química del monómero de acetato de celulosa:

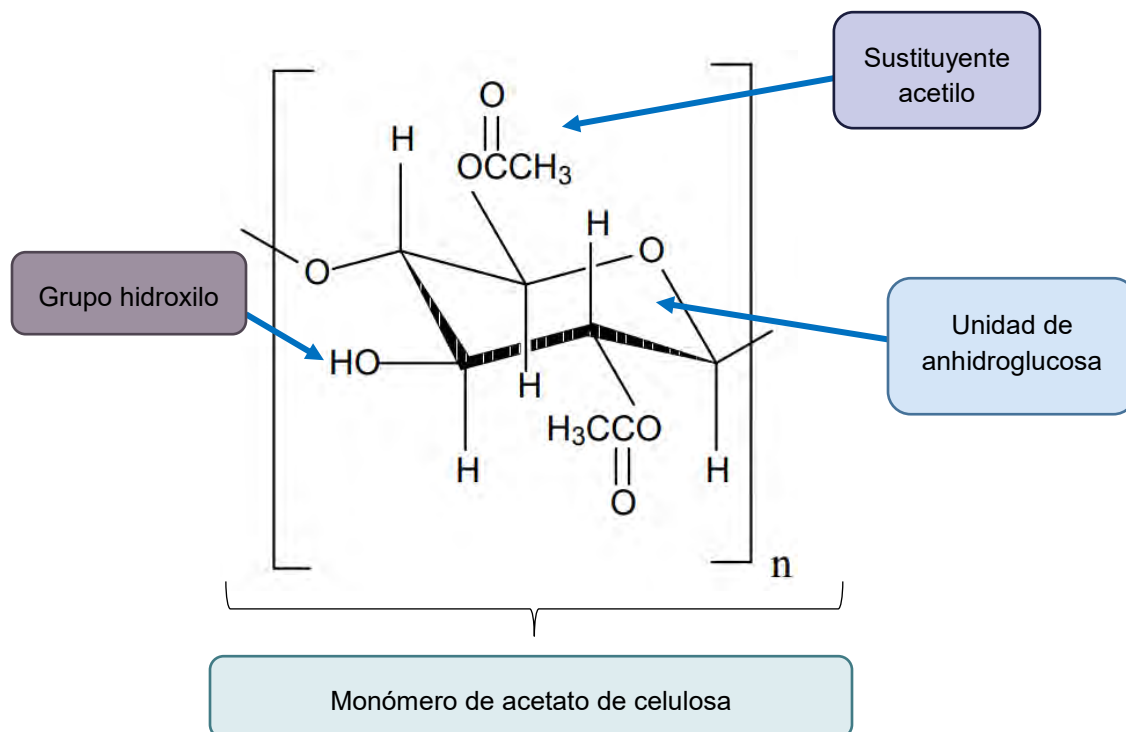


Figura 17. Estructura química del monómero de acetilcelulosa. Creación propia.

En la tabla 3 se describen las propiedades fisicoquímicas más importantes para los derivados del acetato de celulosa:

Tabla 3. Algunas propiedades fisicoquímicas para diferentes tipos de acetato de celulosa. Modificada de: (Rowe, et al., 2009).

Tipo	% Acetilo	% Hidroxilo	Intervalo de Fusión: Tf (°C)	Tg (°C)	Viscosidad (cP)
CA-320S	32.0	8.7	230 – 250	180	210.0
CA-398-3	39.8	3.5	230 – 250	180	11.4
CA-398-6	39.8	3.5	230 – 250	182	22.8
CA-398-10	39.8	3.5	230 – 250	185	38.0
CA-398-30	39.7	3.5	230 – 250	189	114.0
CA-394-60S	39.5	4.0	240 – 260	186	228.0

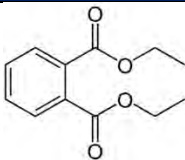
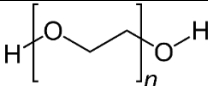
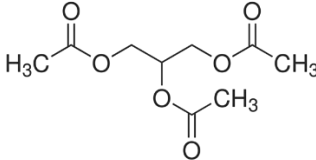
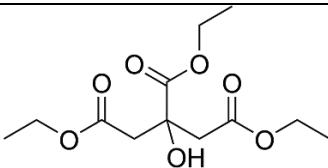
Se observa que el valor de la temperatura de transición vítrea (Tg) de los diferentes tipos de acetato de celulosa se encuentra en el intervalo de 180 – 189 °C. La transición vítrea en polímeros es un fenómeno fisicoquímico en el que un polímero sólido en estado vítreo, es decir, las cadenas del polímero que no poseen la energía suficiente para cambiar de conformación, pasan a un estado sólido de desorden interno (gomoso) donde las cadenas pueden cambiar fácilmente de conformación, así la Tg del acetato de celulosa está estrechamente relacionada con la estructura química del polímero (Laza, et al., 2014). Además, podemos observar que variaciones en el porcentaje de acetilación y el porcentaje de hidroxilación provocan modificaciones en el valor de Tg reportado por Rowe y colaboradores, lo anterior se justifica porque los sustituyentes laterales limitan la rotación de cadena, al aumentar el volumen de dichos sustituyentes, aumenta la Tg (Laza, et al., 2014). Por otra parte, dado que los polímeros de acetato de celulosa son altamente polares, los sustituyentes hidroxilo y acetilo tienen la capacidad de interactuar mediante fuerzas de Van de Waals, por lo que se observa que la Tg y la Tf son altas (Laza, et al., 2014).

En la tabla 3 se detallan los diferentes valores reportados de viscosidad en centipoise para cada uno de los diferentes tipos de polímeros de acetato de celulosa. Aunque la Tg puede estar relacionada con el cambio de la viscosidad

cuando ocurre una transición del estado vítreo al gomoso, el cambio de viscosidad está relacionada con la variabilidad del peso molecular entre los diferentes tipos de acetato de celulosa y no con la Tg (Schebor, 2000).

Los agentes plastificantes se adicionan a la formulación de sistemas farmacéuticos osmóticos para prevenir que los polímeros se vuelvan quebradizos a temperatura ambiente. Por ejemplo:

Tabla 4. Plastificantes compatibles con el acetato de celulosa. Fuente: (Rowe, et al., 2009).

Plastificante	Fórmula Química
Dietil ftalato	
Polietilenglicol	
Triacetina	
Citrato de Trietilo	

Además del acetato de celulosa, pueden emplearse otros polímeros tales como: acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato betaglucano, copolímeros de poli (vinil metil) éter, poliortoésteres, polímeros de ácido glicólico, derivados poliméricos del ácido láctico y derivados poliméricos de ácido metaacrílico como los Eudragits® (Keraliya, et al., 2012).

Un estudio realizado por Cheng y colaboradores en 2017 para la liberación modificada de clorhidrato de propanolol, un fármaco antagonista de los receptores β_1 y β_2 adrenérgicos sin actividad simpaticomimética indicado para el tratamiento

de la hipertensión arterial, tuvo como objetivo principal investigar las propiedades de liberación en tabletas osmóticas recubiertas por dispersiones acuosas de polímeros, de manera simultánea se exploró la correlación *in vitro* e *in vivo* de las tabletas (Cheng, et al., 2017).

El recubrimiento con disolventes orgánicos es ampliamente utilizado para la preparación de membranas de tabletas osmóticas. Para este tipo de sistemas de recubrimiento, ocurre una transición de sol a gel, produciendo finalmente una membrana polimérica la cual tiene ventajas tales como: recubrimiento uniforme y buena plasticidad. Por lo tanto, esta tecnología es frecuentemente utilizada para el control de la liberación de fármacos, sin embargo, los disolventes orgánicos pueden ser dañinos para la salud humana, por lo que es necesario realizar una evaluación de la presencia residual de los mismos en sistemas farmacéuticos (Cheng, et al., 2017).

Actualmente, las dispersiones poliméricas acuosas son una tecnología que gradualmente ha tenido aplicación en el desarrollo de sistemas farmacéuticos de liberación modificada lo cual confiere una ventaja de seguridad pues reducen la toxicidad. Resulta importante tomar en cuenta que para el empleo de dispersiones poliméricas acuosas no es suficiente realizar la dispersión del polímero en agua, pues el principal problema asociado a este tipo de tecnología es que el recubrimiento se torna quebradizo y como consecuencia la velocidad de liberación del fármaco se vuelve irregular, para evitar esto, es importante emplear agentes plastificantes que puedan mejorar la formación de la membrana, mejorar la flexibilidad, resistencia de la película y acelerar la coalescencia de las partículas poliméricas durante la formación de la película (Cheng, et al., 2017).

En la figura 18 se esquematiza el proceso de preparación de las membranas poliméricas fabricadas en el estudio de Cheng y colaboradores en 2017:

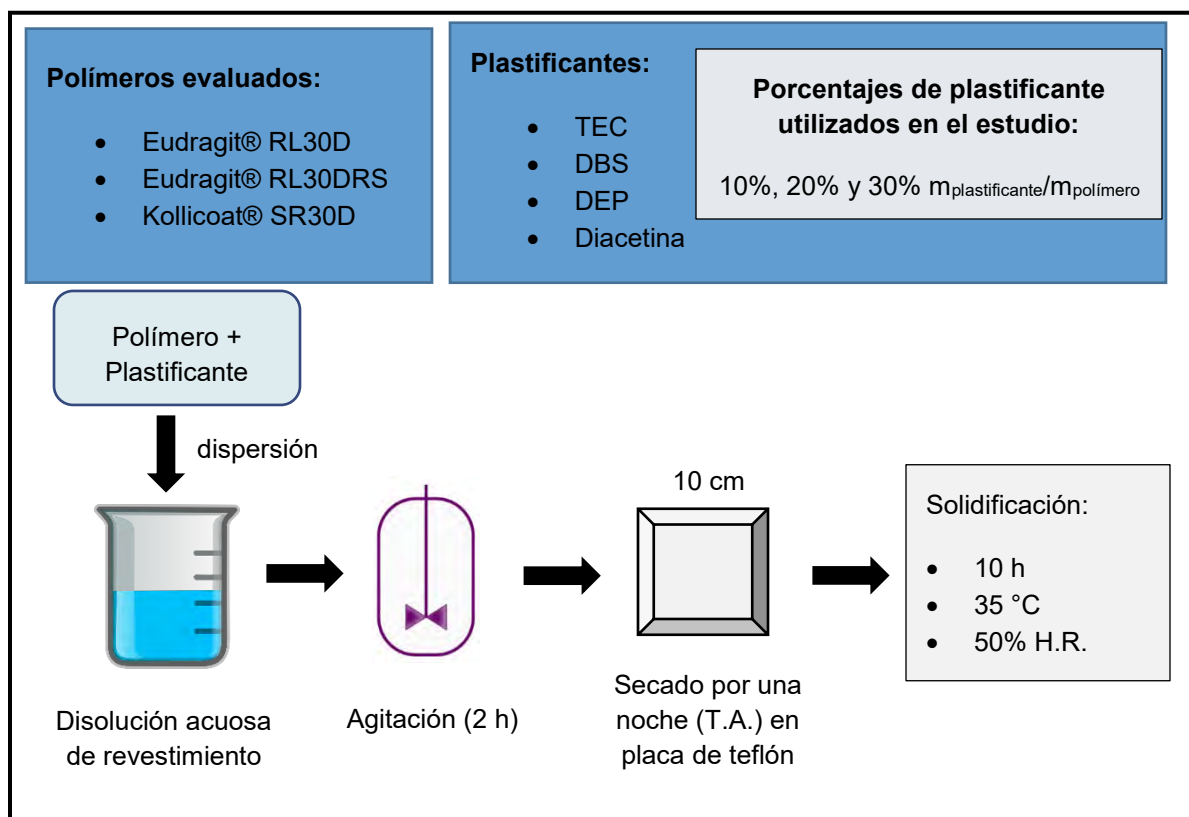


Figura 18. Preparación de diferentes membranas poliméricas a partir de dispersiones acuosas. Plastificantes: Dietil ftalato (DEP), Dibutil sebacato (DBS), Trietil citrato (TEC) y Diacetina. Creación propia, tomando como referencia: (Cheng, et al., 2017).

De acuerdo con el estudio reportado en este artículo, se proponen diferentes metodologías para evaluar las membranas, las cuáles se describen de manera general en el siguiente diagrama. Se sugiere tomar en cuenta estas pruebas para la evaluación de membranas en posteriores investigaciones de carácter experimental:

- Determinación de la morfología y espesor de membrana.
- Cálculo del porcentaje de absorción de agua y porcentaje de erosión.
- Determinación de permeabilidad al vapor de agua mediante coeficiente de transmisión de vapor.

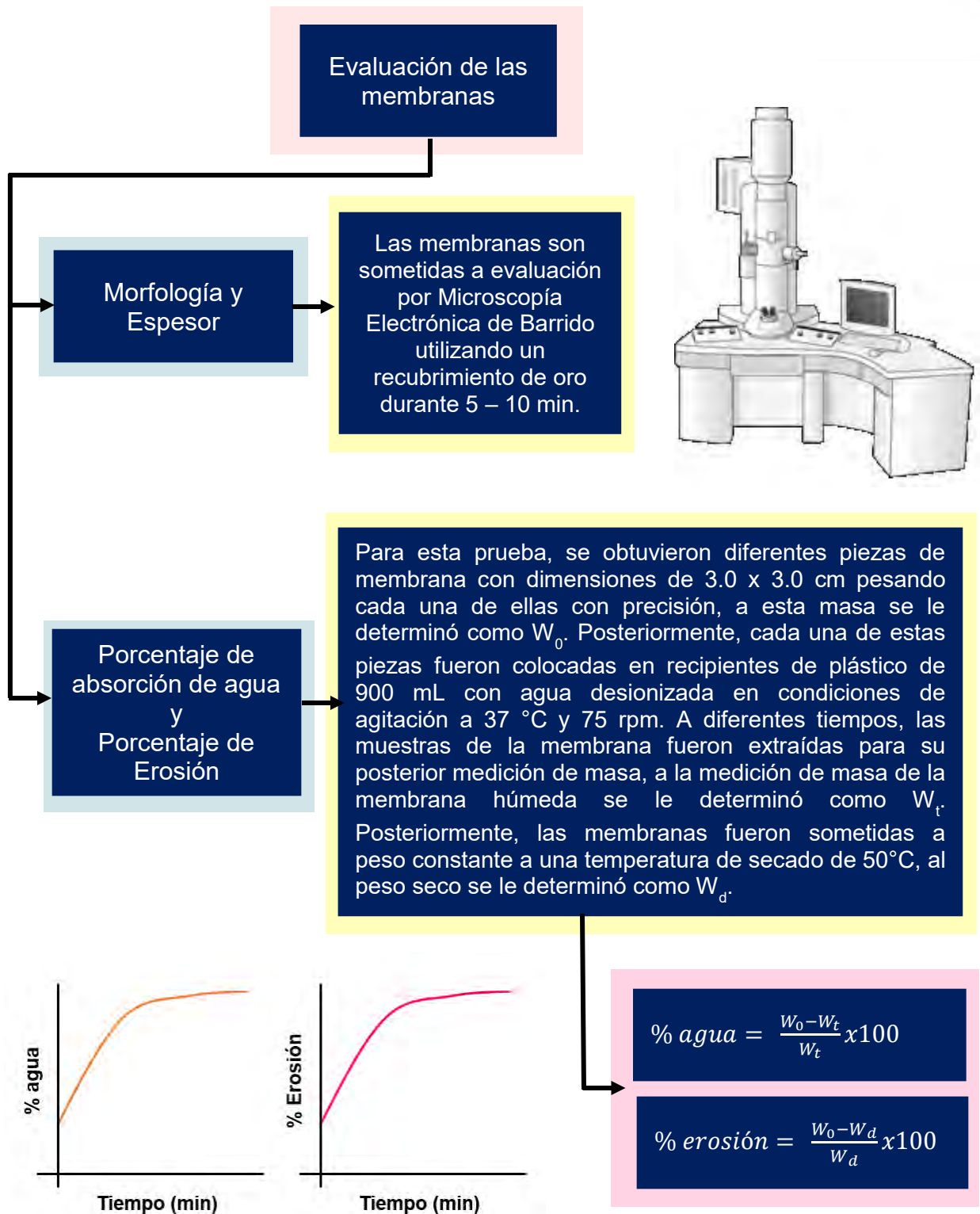


Figura 19. Descripción de las metodologías de evaluación de membranas obtenidas a partir de dispersiones acuosas de polímeros con diferentes tipos de plastificante. Referencia: (Cheng, et al., 2017).

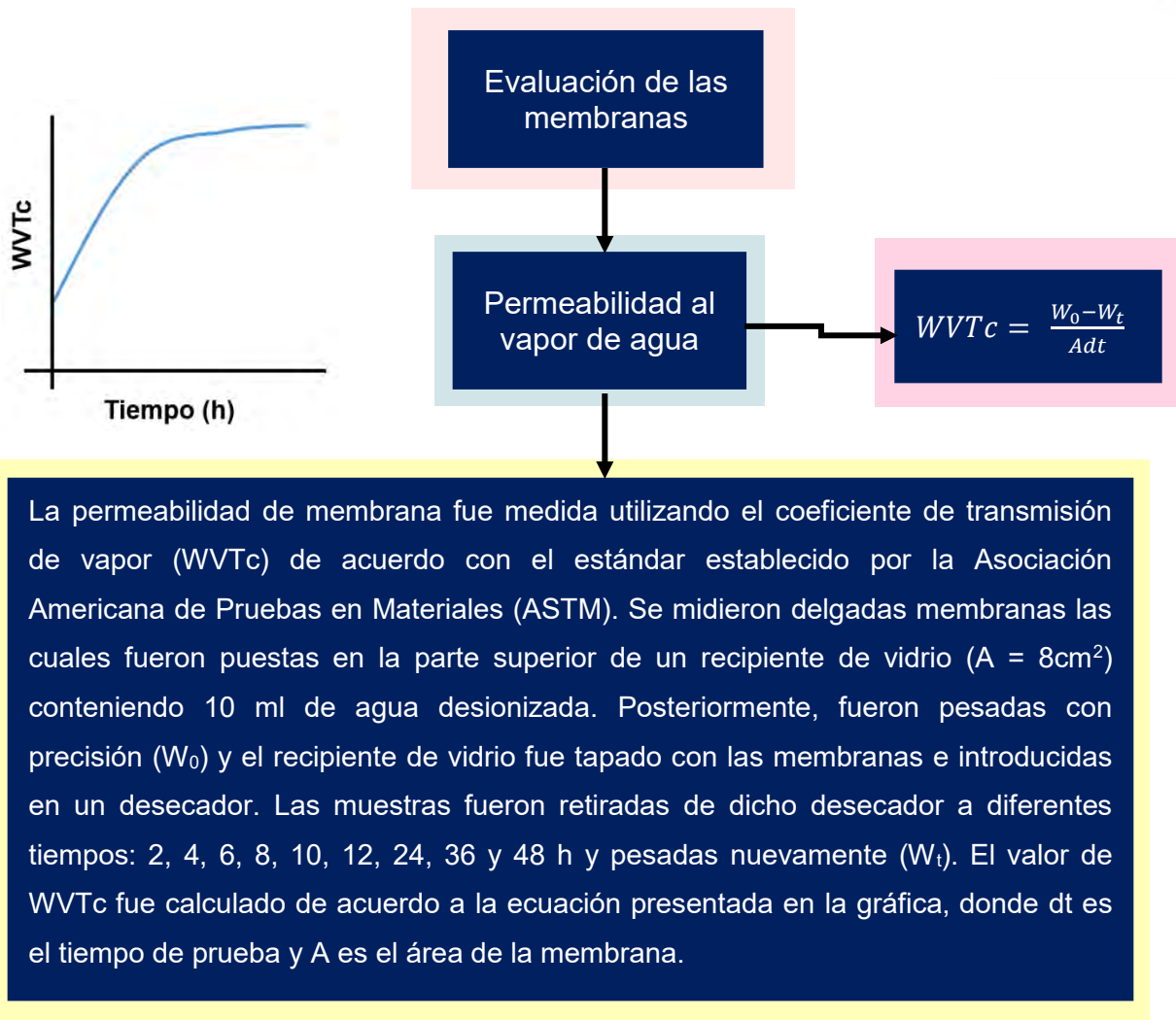


Figura 20 (Continuación). Descripción de las metodologías de evaluación de membranas obtenidas a partir de dispersiones acuosas de polímeros con diferentes tipos de plastificante. Las unidades de WVT_c quedan expresadas en $g \cdot h^{-1} \cdot m^{-2}$. Referencia: (Cheng, et al., 2017).

El método de ensayo establecido por la ASTM E96 para esta prueba consiste en colocar en una placa plana del material que se desea ensayar, en este caso la membrana semipermeable sobre un recipiente que contiene agua. Esta acción permite que se mantenga constante la presión parcial de vapor de agua durante el tiempo en que se efectúa el ensayo. El dispositivo montado se coloca en un sitio donde las condiciones de humedad relativa sean constantes pero diferentes a la que se presenta en el interior del recipiente con el fin de provocar un flujo de vapor

de agua que atraviese de manera perpendicular a la membrana que se está ensayando.

Se efectúan pesadas periódicas con el fin de determinar la masa de vapor de agua que ha atravesado la membrana semipermeable hasta que se llegue a peso constante. En la figura 21 se detalla la manera en que se realiza esta determinación, así como las condiciones del ensayo:

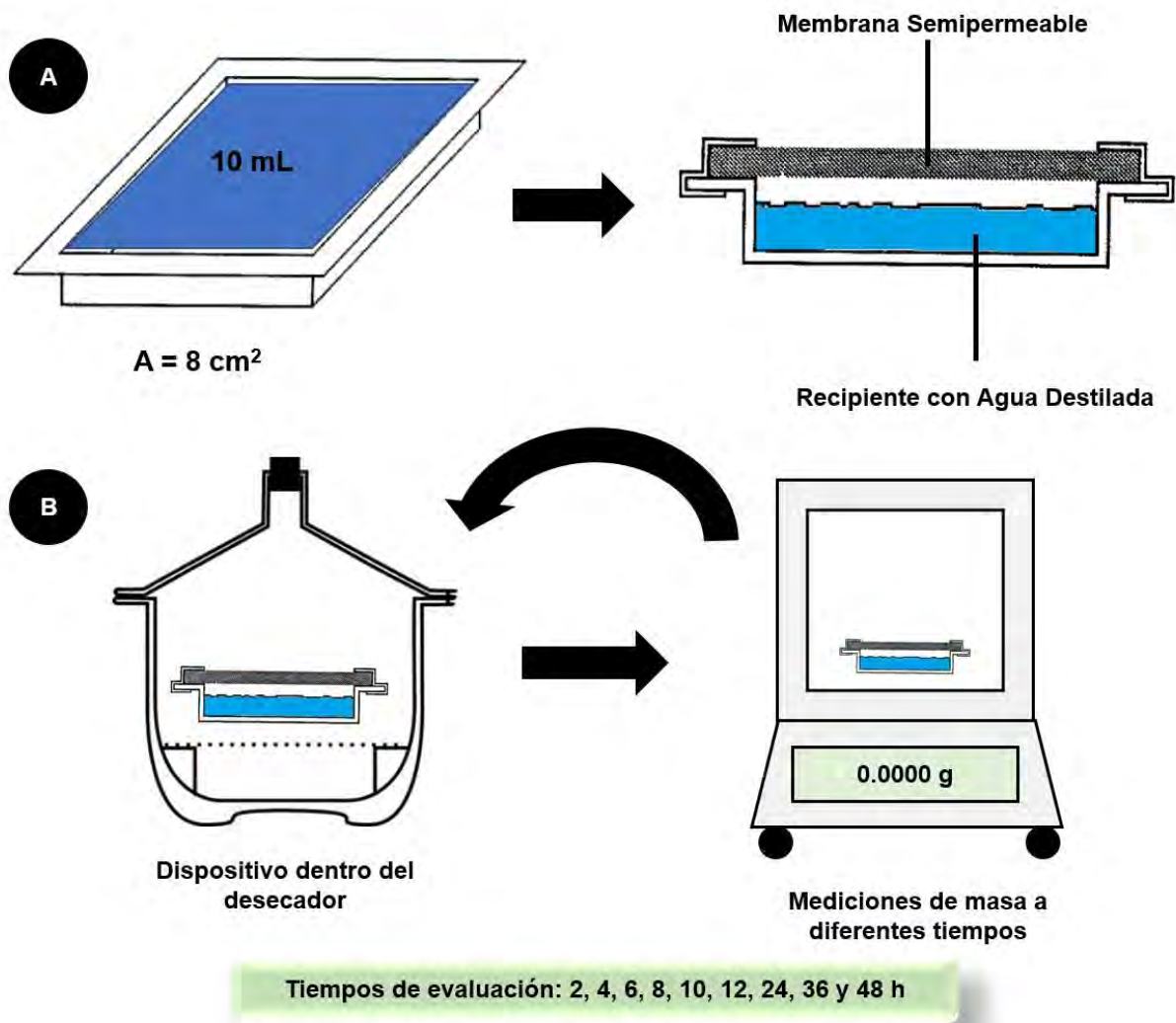


Figura 21. A. Montaje del dispositivo para evaluación de la permeabilidad al agua. B. Evaluación de la permeabilidad de las membranas al agua a diferentes tiempos. $T=23.0\pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$; %HR= $95.0\pm 2.0\%$ Referencias: (Cheng, et al., 2017; Volantino & Cornejo, 2000).

Las formulaciones empleadas durante este estudio para la preparación de las membranas poliméricas acuosas en el diagrama de la figura 22:

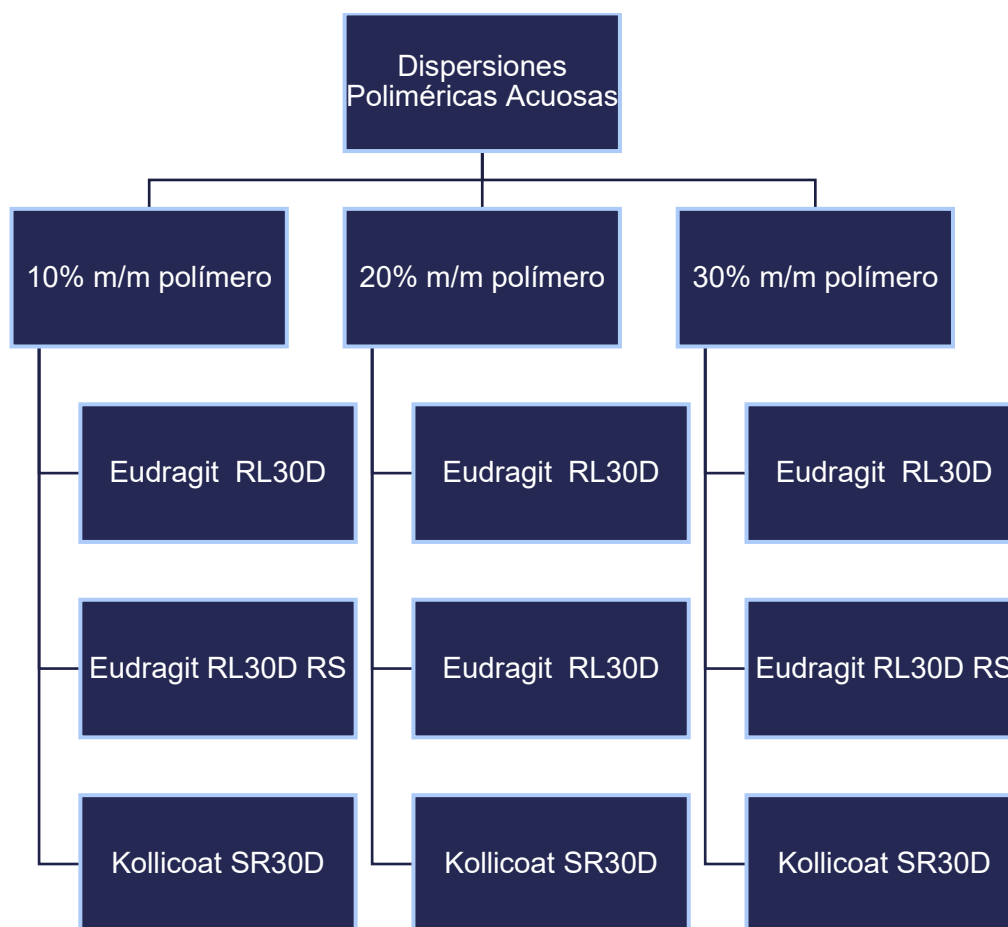


Figura 22. Cada formulación de dispersiones acuosas poliméricas mencionadas en el cuadro fueron mezcladas con los plastificantes Trietil citrato (TEC), Dietil ftalato (DEP), Dibutil sebacato (DBS) y Diacetina en todas las combinaciones posibles para cada concentración: Eudragit RL30D + TEC (10% m/m, 20% m/m y 30% m/m de polímero); Eudragit RL30D + DEP (10% m/m, 20% m/m y 30% m/m de polímero); Eudragit RL30D + DBS (10% m/m, 20% m/m y 30% m/m de polímero); Eudragit RL30D + Diacetina (10% m/m, 20% m/m y 30% m/m de polímero). La serie anterior de formulaciones aplicó de la misma manera para los polímeros Eudragit RL30D RS y Kollicoat SR30D (Cheng, et al., 2017).

Los resultados del estudio llevado a cabo por Cheng y colaboradores con diferentes membranas semipermeables obtenidas a partir de dispersiones acuosas de polímeros y plastificantes se describen en la tabla 5:

Tabla 5. Descripción general de los resultados para la evaluación de membranas semipermeables obtenidas a partir de dispersiones acuosas de polímeros y diferentes plastificantes (Cheng, et al., 2017).

Prueba	Descripción general del resultado
Morfología y Espesor por SEM	En el estudio SEM se observó que la mejor compatibilidad de Diacetina ocurre con el Kollicoat® SR30D, ya que la Diacetina presentaba una buena solubilidad en agua y el Kollicoat® SR30D tiene una excelente interacción con el plastificante en la dispersión.
Porcentaje de absorción de agua y tasa de erosión	Cuando la cantidad de plastificante aumenta, la absorción de agua y la tasa de erosión también aumentan. La membrana con Kollicoat® SR30D tuvo la mayor tasa de absorción de agua y erosión debido a que el polímero apenas se hinchó durante el proceso. Las imágenes SEM para la prueba de erosión mostraron que en los sistemas de Kollicoat® SR30D con Diacetina o TEC forman canales largos y delgados después de la erosión, lo que permite deducir que los plastificantes se distribuyen de manera lineal en la membrana de Kollicoat® SR30D.
Permeabilidad al agua	Se determinó que la permeabilidad de la membrana fundida es dependiente de WVTc. Los factores que determinan WVTc fueron la flexibilidad del polímero, la cristalinidad y el grado de reticulación. El resultado del estudio permitió inferir que cuando más elevados son estos factores, más difícil resultaba que el agua pasara a través de las membranas moldeadas. El valor de WVTc con los diferentes plastificantes evaluados aumentó constantemente antes de las 10 h y posteriormente se mantuvo sin variaciones significativas. La Diacetina mostró el WVTc máximo, seguido de TEC. Para el caso de DEP y DBS que fueron plastificantes insolubles en agua, el WVTc varió muy poco entre concentraciones distintas de estos plastificantes, lo anterior puede estar relacionado con la compatibilidad entre los diferentes polímeros y los plastificantes

De esta manera Cheng y colaboradores, llegaron a la conclusión de que al combinar plastificantes con polímeros y dispersarlos en un medio acuoso se logran mejorar las propiedades fisicoquímicas de la membrana para optimizar formulaciones en sistemas farmacéuticos osmóticos.

3.4.2. POLÍMEROS HIDROFÍLICOS E HIDROFÓBICOS.

Este tipo de polímeros son utilizados en la formulación de núcleos matriciales que contendrán al fármaco en el interior del sistema farmacéutico osmótico. Para la formulación de bombas osmóticas de fármacos solubles se han empleado mezclas de ambos tipos de polímeros. La selección, por lo tanto, se dará con base en la solubilidad del fármaco, en la cantidad y la velocidad a la que se desea que este sea liberado de la bomba (Keraliya, et al., 2012).

Los polímeros hinchables se utilizan para formular bombas osmóticas que contienen fármacos moderadamente solubles en agua pues permiten aumentar la presión hidrostática dentro de la bomba, los polímeros no hinchables se usan para fármacos altamente solubles en agua, así la situación anterior permite una liberación controlada del fármaco (Keraliya, et al., 2012). Por lo tanto, para tener un control más preciso de la liberación pueden incorporarse estos polímeros en la formulación (Keraliya, et al., 2012).

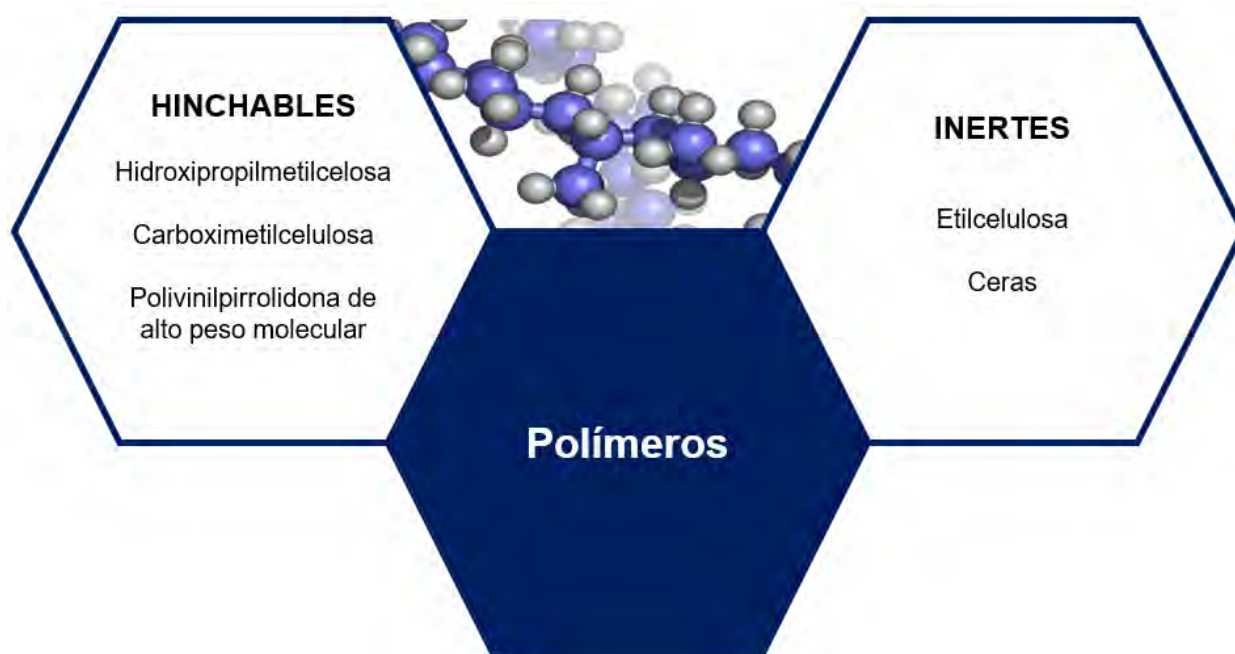


Figura 23. Algunos ejemplos de polímeros de naturaleza hidrofílica e hidrofóbica que pueden emplearse para formular el núcleo de un sistema farmacéutico osmótico. Referencia: (Keraliya, et al., 2012).

En la tabla 6 se detallan algunas consideraciones necesarias para evitar incompatibilidades al seleccionar estos polímeros como excipientes en formulaciones sistemas farmacéuticos osmóticos.

Tabla 6. Características importantes de los polímeros utilizados para formular el núcleo de un sistema farmacéutico osmótico. Modificada de: (Rowe, et al., 2009).

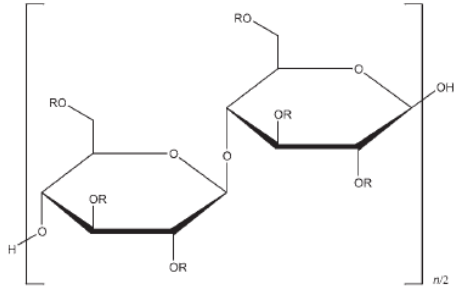
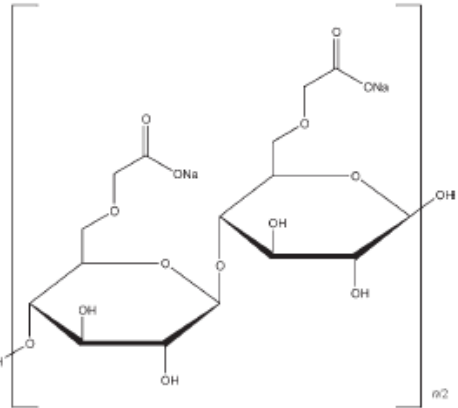
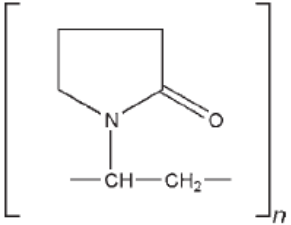
Polímero	Estructura Química del Monómero	Naturaleza	Incompatibilidades
HPMC		Hidrofílica	Este compuesto es incompatible con agentes oxidantes. No forma complejos con sales metálicas.
CMC		Hidrofílica	Es incompatible con disoluciones ácidas fuertes. Es incompatible con sales de hierro, aluminio y zinc. Precipita a pH < 2 y también cuando se mezcla con etanol (95%). Forma complejos con gelatina y pectina. Puede precipitar con proteínas de carga positiva.
PVP de alto peso molecular		Hidrofílica	Forma aductos moleculares en disolución con sulfatiazol, salicilato de sodio, ácido salicílico, fenobarbital y tanino. Puede afectar conservadores como el p-timerosal.

Tabla 6 (Continuación). Características importantes de los polímeros utilizados para formular el núcleo de un sistema farmacéutico osmótico. Modificada de: (Rowe, et al., 2009).

Polímero	Estructura Química del Monómero	Naturaleza	Incompatibilidades
Etilcelulosa		Hidrofóbica	Este compuesto es incompatible con agentes oxidantes fuertes.

3.4.3. AGENTES ADSORBENTES.

Los agentes adsorbentes permiten el aumento del área de superficie de contacto del fármaco con el fluido que ingresa a la red, como consecuencia de esto se mejora la velocidad de liberación del fármaco a través del orificio de salida del sistema farmacéutico osmótico (Keraliya, et al., 2012).

Por otra parte, es importante mencionar que la naturaleza de los agentes puede ser hinchable o no, y se caracterizan por tener la capacidad de ser sometidos a fisiorción en medios acuosos. Durante el fenómeno de fisiorción las moléculas de disolvente se adhieren libremente a las superficies del agente adsorbente mediante interacciones de Van de Waals entre la superficie del agente y la molécula adsorbida en dicha superficie. Desde el punto de vista de funcionalidad, el agente adsorbente permite el transporte de agua a las superficies dentro del núcleo del sistema farmacéutico osmótico generando así canales que permiten una mayor área superficial (Ahuja, et al., 2012; Keraliya, et al., 2012)

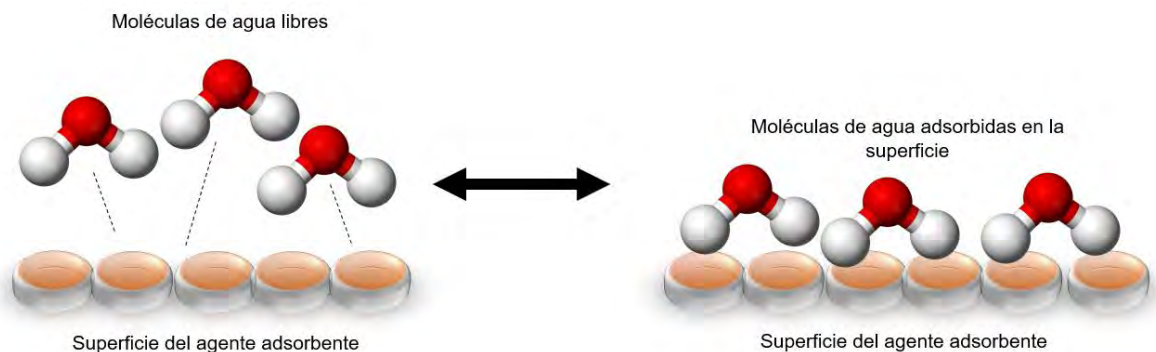


Figura 24. Fenómeno de fisisorción que ocurre entre la superficie del agente adsorbente en el núcleo del sistema farmacéutico osmótico y las moléculas de agua. Creación propia.

En la tabla 7 se describen las incompatibilidades de algunos agentes adsorbentes que deben tomarse en cuenta al momento de formular sistemas farmacéuticos osmóticos.

Tabla 7. Compuestos que pueden ser utilizados como agentes adsorbentes en sistemas farmacéuticos osmóticos. Modificada de: (Rowe, et al., 2009).

Compuesto	Estructura Química	Incompatibilidades
Dióxido de Silicio Coloidal (AEROSIL®)	SiO_2	Incompatible con Dietilestilbestrol, una hormona sintética femenina.
Caolín	$2\text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Reacciona con ácidos y bases fuertes.
Dióxido de Titanio	TiO_2	Incompatible con famotidina, un antagonista de los receptores de histamina tipo 2. El TiO_2 provoca la fotooxidación de lípidos insaturados.
Alúmina	Al_2O_3	Incompatible con Óxido de Etileno.
Lauril Sulfato de Sodio (SLS)		Incompatible con cetrimida, ácidos fuertes, sales alcaloides y sales de metales polivalentes.
PVP de bajo peso molecular		Forma aductos moleculares en disolución con sulfatiazol, salicilato de sodio, ácido salicílico, fenobarbital y tanino. Puede afectar conservadores como el p-timerosal.

Tabla 7 (Continuación). Compuestos que pueden ser utilizados como agentes adsorbentes en sistemas farmacéuticos osmóticos. Modificada de: (Rowe, et al., 2009).

Compuesto	Estructura Química	Incompatibilidades
Bentonita	$\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Precipita en presencia de medios ácidos. Preparados con más del 30% de etanol, también provocan la precipitación de la bentonita. Con altas concentraciones de calcio se forma bentonita cálcica disminuyendo la capacidad del núcleo de absorber agua en la formulación.
Silicato de magnesio (Talco)	$\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$	Incompatible con compuestos cuaternarios de amonio.

3.4.4. AGENTES SOLUBILIZANTES.

Existe una gran cantidad de fármacos que tienen baja solubilidad intrínseca en el agua, por lo cual no resultan ser buenos candidatos para la administración mediante un sistema farmacéutico osmótico. Más del 90% de fármacos en investigación y más del 40% de aquellos que ya se comercializan, son compuestos químicos de baja solubilidad (Liu, et al., 2018). Por tal motivo, resulta importante incorporar en la formulación agentes que permitan modular la solubilidad del principio activo dentro del núcleo. La adición de estos excipientes a la formulación permite mejorar la solubilidad del fármaco y por tal motivo, que puedan ser candidatos para ser formulados mediante esta tecnología (Ahuja, et al., 2012).

Durante la formulación del núcleo osmótico es importante tomar en cuenta la clasificación biofarmacéutica del principio activo. La figura 25 esquematiza de manera general las cinco clases de fármacos existentes de acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (Amidon, et al., 1995; Malaterre, et al., 2009).

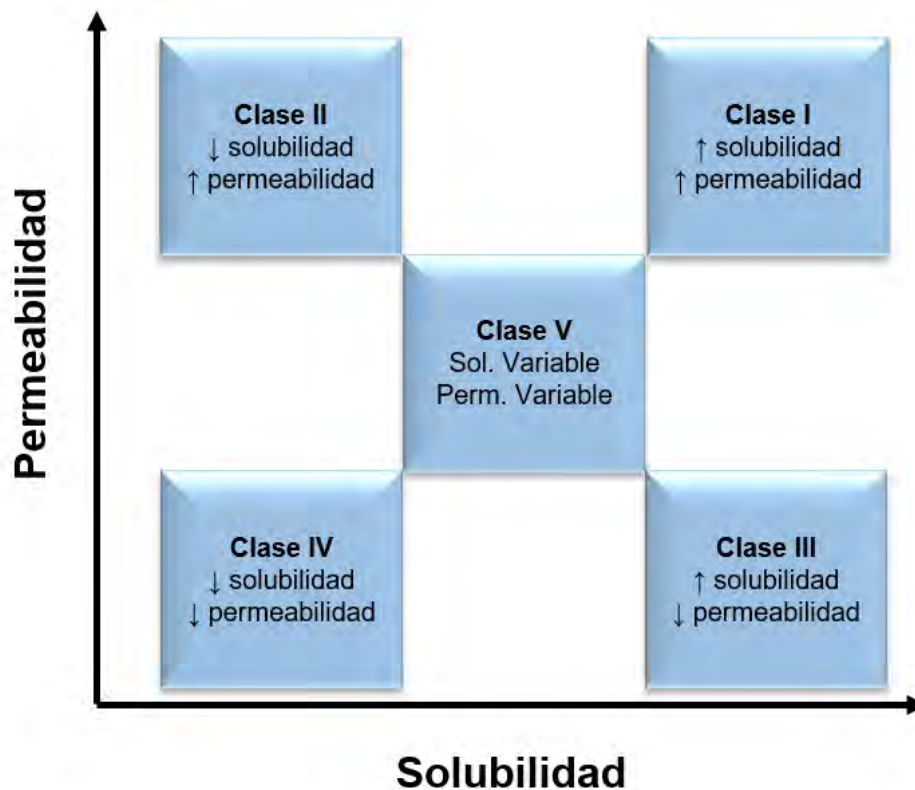


Figura 25. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) para los principios activos. SCB clase I a IV descrita para formas de dosificación de liberación inmediata o extendida como en las pautas de la FDA; La clase BCS de clase V fue introducida por Corrigan y Amidon para las formas de dosificación de liberación prolongada debido a la alta proporción de compuestos básicos o ácidos formulados como formas de dosificación de liberación controlada. Modificada de: (Amidon, et al., 1995; Malaterre, et al., 2009).

Así, los agentes solubilizantes, de naturaleza no hinchable pueden ser clasificados en tres grupos:

Tabla 8. Clasificación de los agentes solubilizantes comúnmente utilizados en el diseño del núcleo de un sistema farmacéutico osmótico (Keraliya, et al., 2012).

Clasificación	Ejemplos
Agentes que inhiben la formación de cristales de fármacos o que actúan por complejación con el principio activo.	<ul style="list-style-type: none"> • Polivinilpirrolidona (PVP) • Polietilenglicol (PEG) • β-ciclodextrina
Tensoactivo formador de micelas con un alto valor de HLB, particularmente de naturaleza no iónica.	<ul style="list-style-type: none"> • Tween 20, 60 y 80. • Tensoactivos que contienen polioxietileno o polietileno. • Laurilsulfato sódico (SLS).

Tabla 8 (Continuación). Clasificación de los agentes solubilizantes comúnmente utilizados en el diseño del núcleo de un sistema farmacéutico osmótico (Keraliya, et al., 2012).

Clasificación	Ejemplos
Combinaciones de tensoactivo aniónicos con agentes complejantes.	Combinaciones principales: <ul style="list-style-type: none"> • Agentes complejantes como PVP y PEG con tensoactivos aniónicos como SLS. • Ésteres de citrato (como el citrato de trietilo) en combinación con tensoactivos aniónicos.

Una técnica muy utilizada para mejorar la solubilidad de fármacos consiste en la fabricación de dispersiones sólidas. A continuación, se muestra la definición de estos sistemas:

Dispersiones sólidas. Consisten en la dispersión de uno o más principios activos en un vehículo o matriz inerte en estado sólido con la finalidad de mejorar la biodisponibilidad de fármacos con baja solubilidad (Simonazzi, et al., 2015).

La mejora de la biodisponibilidad del fármaco empleando dispersiones sólidas es atribuida a la combinación de factores termodinámicos y cinéticos:

Factores Termodinámicos	Un aumento significativo en la rapidez de disolución y la solubilidad transitoria del fármaco en un estado amorfo ocurre porque la energía requerida para romper la red cristalina de los fármacos no es necesario para los fármacos en estado amorfo (Liu, et al., 2018).
Factores Cinéticos	Las interacciones entre el polímero y el fármaco podrían retrasar o inhibir la nucleación y el crecimiento de cristales en el medio de disolución. Como resultado, la sobresaturación del fármaco podría mantenerse un periodo de tiempo más prolongado para maximizar la absorción del fármaco (Liu, et al., 2018).

Un estudio realizado en 2015 por Zhang y colaboradores del Departamento de Farmacia de la Universidad de Yantai en China emplearon dispersiones sólidas en un sistema farmacéutico osmótico para mejorar la solubilidad del fármaco TP1, un agente antidepresivo de baja solubilidad. Para tal efecto, los investigadores plantearon dos metodologías de fabricación de dispersiones sólidas, la primera de ellas consistió en dispersar al fármaco por el método convencional de fusión. La segunda consistió en preparar las dispersiones sólidas mediante el método extrusión. Con base en los resultados obtenidos en este estudio, en la prueba de liberación *in vitro* se demostró que las tabletas que contenían la dispersión sólidas obtenidas por extrusión lograron un perfil de liberación de orden cero del fármaco TP1, durante 12 horas, mientras que la liberación del fármaco fue de 8 horas en tabletas osmóticas que contenían la dispersión sólida obtenida por método de fusión convencional (Zhang, et al., 2015).

Resulta importante para el uso de dispersiones sólidas tomar en cuenta las características del vehículo que dispersará al fármaco, pues la velocidad de disolución de un componente en la superficie se ve afectada por el otro componente en una mezcla de multicomponentes. La selección de vehículos solubles en agua da como resultado una liberación más rápida del fármaco desde la matriz, mientras que la selección de vehículos poco solubles o insolubles conducen a una liberación más lenta. Si el fármaco presente es un componente menor en la dispersión sólida se puede lograr una liberación más rápida (Sridhar, et al., 2013).

En la tabla 9 se explican algunas ventajas y desventajas de esta tecnología que pueden impactar cuando se desea formular un sistema farmacéutico osmótico:

Tabla 9. Ventajas y desventajas del uso de dispersiones sólidas como estrategia de mejora de la solubilidad de fármacos. Modificada de: (Sridhar, et al., 2013).

Ventajas	Desventajas
<p>La preparación de dispersiones sólidas permite un tamaño de partícula reducido, lo que mejora el área superficial de contacto y se alcanza una velocidad de disolución incrementada. Como resultado final se mejora la biodisponibilidad del fármaco.</p>	<p>No es una tecnología ampliamente utilizada en productos comerciales porque existe la posibilidad de que durante la fabricación (estrés mecánico) o el almacenamiento (condiciones de humedad y temperatura) el estado amorfo pueda experimentar cristalización.</p>
<p>La humectabilidad se mejora durante la producción de la dispersión sólida. Muchos vehículos utilizados para la preparación de dispersiones sólidas pueden tener propiedades humectantes que conducen a una aglomeración reducida y un aumento del área superficial.</p>	<p>El efecto de la humedad sobre la estabilidad de almacenamiento de los productos farmacéuticos amorfos resulta ser un problema importante, ya que puede provocar la cristalización del fármaco.</p>
<p>Con base en el estudio de Sridhar y colaboradores se ha encontrado que las partículas en dispersiones sólidas tienen mayor porosidad, sin embargo, es importante mencionar que esto dependerá también de las propiedades fisicoquímicas del vehículo. Las dispersiones sólidas que contienen polímeros lineales generan partículas más grandes y más porosas con respecto a las dispersiones sólidas que contienen polímeros reticulares, lo anterior permite inferir que a mayor porosidad el resultado será una rapidez de disolución más alta.</p>	<p>Los polímeros utilizados en dispersiones sólidas pueden absorber humedad, lo que puede dar como resultado la separación de fases. La transición que ocurre como consecuencia de un estado amorfo a uno cristalino, o bien de una forma metaestable cristalina a una más estable puede provocar disminución de la solubilidad, así como de la rapidez de disolución. Lo anterior debe tomarse en cuenta al momento de formular pues requiere conferir estabilidad al estado sólido, así como el rendimiento <i>in vivo</i>.</p>

Tabla 9 (Continuación). Ventajas y desventajas del uso de dispersiones sólidas como estrategia de mejora de la solubilidad de fármacos. Modificada de: (Sridhar, et al., 2013).

Ventajas	Desventajas
<p>Los fármacos en estado amorfo tienden a tener una mayor solubilidad. El fármaco en su estado amorfo muestra una mayor liberación del fármaco porque no se requiere romper la red cristalina durante el proceso de disolución. En las dispersiones sólidas, los fármacos se presentan como disoluciones sobresaturadas después de la disolución del sistema, y se infiere que, si los fármacos se precipitan, ocurre como una forma polimórfica metaestable con mayor solubilidad que la forma cristalina más estable.</p>	<p>Algunas otras desventajas que pueden presentarse son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dificil reproducibilidad de las características fisicoquímicas de la dispersión sólida. • Dificil escalamiento de nivel laboratorio a nivel piloto/planta. • Ampliación del proceso de fabricación. • Estabilidad del fármaco – vehículo.

Deben realizarse evaluaciones de caracterización de las dispersiones sólidas preparadas previas a su incorporación a un sistema farmacéutico osmótico.

Algunas de las técnicas utilizadas para poder caracterizar dispersiones sólidas son:

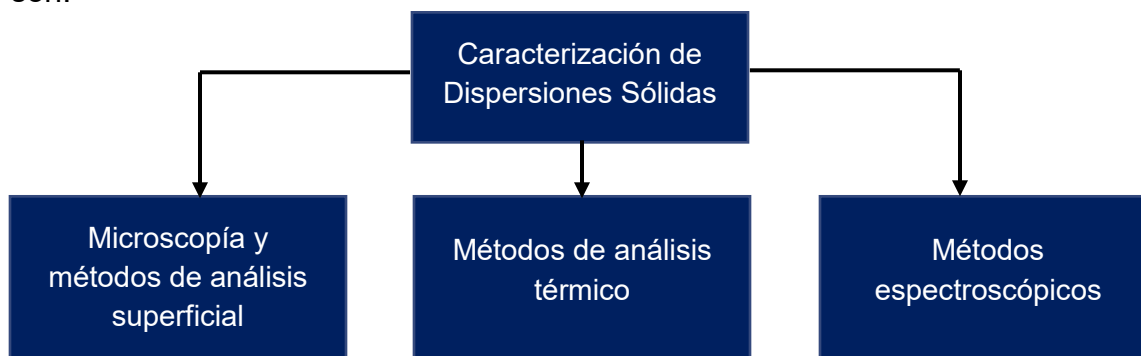


Figura 26. Métodos comúnmente utilizados para la caracterización de dispersiones sólidas (Liu, et al., 2018).

La microscopía es una excelente técnica de caracterización del estado sólido, es versátil, rápida y no destructiva lo que permite analizar muestras pequeñas para establecer una amplia cantidad de propiedad fisicoquímicas, tales como el tamaño

de partícula, la morfología de la partícula, cristalinidad, propiedades superficiales y en casos muy particulares el comportamiento térmico y el comportamiento de disolución. Los sólidos amorfos son isotrópicos, es decir, las moléculas se encuentran orientadas aleatoriamente sin un orden definido, como resultado no tienen doble refracción y no muestran ningún color de interferencia cuando se observa entre polarizadores cruzados. Por el contrario, la mayoría de los sólidos cristalinos son anisotrópicos, es decir, sus moléculas están empaquetadas en un orden tridimensional de largo alcance. Por lo tanto, los sólidos cristalinos muestran colores de interferencia o colores de polarización, lo que permite una detección rápida con base en la birrefringencia (Liu, et al., 2018). En la tabla 10 se describen algunas técnicas que emplean este tipo de métodos, la descripción general, así como algunas ventajas y desventajas:

Tabla 10. Microscopía y métodos de análisis superficial para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).

Método	Descripción General	Ventajas	Desventajas
Microscopía de Luz Polarizada (PLM)	Este tipo de técnica permite observar el inicio de la cristalización de dispersiones sólidas, por lo cual es útil para poder investigar el proceso de recristalización de fármacos en estudios de estabilidad física. Combinado con otras metodologías analíticas la PLM puede utilizarse para evaluar la cinética de la cristalización del fármaco, las transiciones polimórficas y la cristalización en estado sólido o en medios acuosos.	Alta sensibilidad.	Es una técnica semi-cuantitativa, por lo que requerirá de otras técnicas para continuar con la caracterización de las dispersiones sólidas.

Tabla 10 (Continuación). Microscopía y métodos de análisis superficial para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).

Método	Descripción General	Ventajas	Desventajas
Microscopía de Luz Polarizada <i>Hot-Stage</i> (HSPLM)	Mediante esta técnica se puede observar como los fármacos interactúan con mezclas de polímeros a temperaturas elevadas, por lo que permite demostrar que las interacciones intermoleculares fuertes entre el fármaco y los excipientes contribuyen a un punto de fusión más bajo, lo que mejora la estabilidad de la dispersión sólida durante el almacenamiento, así como en la rapidez de disolución.	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere de una pequeña cantidad de muestra. • Fácil de utilizar. 	Es una técnica semi-cuantitativa, por lo que requerirá de otras técnicas para continuar con la caracterización de las dispersiones sólidas.
Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)	La microscopía electrónica de barrido es utilizada para examinar los efectos de los métodos de procesamiento (por ejemplo, secado, pulverización, extrusión por fusión en caliente o <i>electrospinning</i>) sobre la morfología de las partículas. Otra aplicación importante consiste en poder observar cambios en la morfología de la muestra de dispersión sólida después de la disolución o un estudio de estabilidad física.	<ul style="list-style-type: none"> • La técnica SEM permite una amplificación superior de 250,000X. • Permite una gran profundidad de campo. • Permite una resolución espacial lateral de 3 nm o superior. 	Requiere preparación de la muestra (revestimiento y configuración de vacío).

Tabla 10 (Continuación). Microscopía y métodos de análisis superficial para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).

Método	Descripción General	Ventajas	Desventajas
Microanálisis de Rayos-X de energía dispersiva (EDX)	Esta técnica a menudo se combina con SEM para proporcionar información elemental sobre el área sondeada por el haz de electrones. EDX analiza la emisión de rayos X de las capas internas de los átomos que han sido ionizados por el haz de SEM.	Permite la selección elemental rápida y no destructiva de las muestras.	Como generalmente se acopla a SEM requiere preparación de la muestra (revestimiento y configuración de vacío).
Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM)	Esta técnica a menudo se combina con EDX para evaluar la mezcla de fármaco y polímero en dispersiones sólidas en las primeras etapas de formulación y desarrollo del proceso.	Permite la generación de imágenes en el espacio real y patrones de difracción de los electrones para identificar fármacos en dispersiones sólidas.	Riesgo de dañar la muestra por el haz de electrones que utiliza la técnica TEM.
Microscopía de Fuerza Atómica (AFM)	La principal aplicación de la técnica AFM en el estudio de las dispersiones sólidas es medir la topografía de la superficie a una resolución subnano.	<ul style="list-style-type: none"> Alta resolución. Requiere de una pequeña cantidad de muestra. 	Es necesario utilizar una sonda de silicio o nitruro de silicio (Si_3N_4).

Tabla 10 (Continuación). Microscopía y métodos de análisis superficial para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).

Método	Descripción General	Ventajas	Desventajas
Espectroscopía Fotoelectrónica de Rayos-X (XPS)	El cambio en la energía de enlace químico se puede utilizar para estudiar las interacciones entre los fármacos y excipientes. Específicamente XPS tiene una sensibilidad excelente para evaluar el grado de protonación midiendo los cambios en la energía de unión de los átomos seleccionados.	<ul style="list-style-type: none"> Alta sensibilidad. Es un método cuantitativo. 	<ul style="list-style-type: none"> Limitada área de evaluación: 1 μm Requiere preparación de la muestra (alto ajuste de vacío).
Difracción de Rayos X	Esta técnica se ha descrito como el estándar de oro en la caracterización de materiales farmacéuticos en estado sólido. La difracción de rayos X se clasifica en difracción de un solo cristal y difracción de rayos X en polvo (PXRD). La técnica PXRD es la más utilizada para la caracterización de dispersiones sólidas. El primer uso es evaluar los cambios en la cristalinidad y el polimorfismo de las dispersiones sólidas después de su fabricación o durante estudios de estabilidad. El segundo uso es la caracterización de la miscibilidad y la estructura amorfa de la dispersión sólida.	<ul style="list-style-type: none"> Requiere una pequeña cantidad de la muestra. Método cualitativo y cuantitativo. 	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidad > 5% de cristalinidad. No muestra información de la estructura química.

Por otra parte, los métodos de análisis térmico son indispensables para la caracterización de dispersiones sólidas.

El proceso fundamental del análisis térmico consiste en medir la respuesta de los materiales encontrados en la dispersión sólida a un cambio en la temperatura. Los métodos de análisis térmicos se usan normalmente para controlar procesos endotérmicos (como transición vítrea, transición de fase sólido – sólido, etc.) así como procesos exotérmicos (cristalización, degradación química, etc.) (Liu, et al., 2018). En la tabla 11 se describen algunas técnicas que emplean este tipo de métodos, la descripción general, así como algunas ventajas y desventajas:

Tabla 11. Métodos de análisis térmico para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).

Método	Descripción General	Ventajas	Desventajas
Análisis Termogravimétrico (TGA)	En la caracterización de dispersiones sólidas, el TGA se emplea para determinar la estabilidad térmica y el análisis de componentes volátiles del fármaco y del polímero. La información proporcionada por este análisis puede ser utilizada para definir la ventana de temperatura en la extrusión de fusión en caliente para evitar la degradación térmica. Esta técnica además permite estudiar el perfil de evaporación de disoluciones de alimentación para <i>spray-drying</i> , revelando que la cinética de secado del disolvente binario tiene un impacto significativo en la química de la superficie, así como la morfología de las partículas de dispersión sólidas preparadas por <i>spray-drying</i> .	<ul style="list-style-type: none"> Requiere de una pequeña cantidad de muestra. 	<ul style="list-style-type: none"> Es un método destructivo, por lo que la muestra ya no se puede recuperar. Presenta dificultades para identificar la composición química.

Tabla 11 (Continuación). Métodos de análisis térmico para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).

Método	Descripción General	Ventajas	Desventajas
Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	La técnica DSC, así como la calorimetría diferencia de barrido modulada (MDSC) son los métodos más ampliamente utilizados en la caracterización de dispersiones sólidas por análisis térmico. En estas técnicas, la entrada de energía asociada con los materiales de calentamiento se puede medir para detectar transiciones térmicas (transición vítrea, transición sólido – sólido, recristalización, etc.).	<ul style="list-style-type: none"> • Método cuantitativo y cualitativo. • Requiere de una pequeña cantidad de muestra. 	<ul style="list-style-type: none"> • No se puede resolver la superposición de eventos térmicos al mismo tiempo.

Por último, los métodos espectroscópicos se basan principalmente en cambios a nivel molecular y/o atómico que ocurren cuando los componentes de la dispersión sólida están expuestos a radiación electromagnética. Los cambios incluyen transiciones electrónicas, vibratorias y nucleares de espín. Con base en esto, los métodos espectroscópicos pueden darse a través de fluorescencia, en el infrarrojo cercano y lejano, resonancia magnética nuclear, etc. Empleando las diferentes configuraciones, la imagen espectroscópica se puede realizar a diversas escalas, proporcionando información valiosa sobre la estructura local en sólidos amorfos, como interaccionan el fármaco y el polímero, separación de fases y cristalización. Los métodos espectroscópicos además permiten el monitoreo en línea de las dispersiones sólidas durante el proceso de fabricación (Liu, et al., 2018).

En la tabla 12 se describen algunas técnicas que emplean este tipo de métodos, la descripción general, así como algunas ventajas y desventajas.

Tabla 12. Métodos de análisis espectroscópico para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).

Método	Descripción General	Ventajas	Desventajas
Espectroscopía de Fluorescencia	Esta técnica detecta la fluorescencia emitida cuando una sustancia es excitada con radiación UV-Visible. La espectroscopía de fluorescencia proporciona nuevos enfoques para investigar el comportamiento local de fármacos en las dispersiones sólidas (miscibilidad, separación de fases, etc.) y la correlación de estos comportamientos con el rendimiento.	<ul style="list-style-type: none"> Alta sensibilidad. Pequeña cantidad de la muestra a analizar. Fácil adquisición de los datos. 	<ul style="list-style-type: none"> Método semi-cuantitativo.
Espectroscopía de Infrarrojo (IR)	Esta técnica se puede utilizar para conocer las interacciones fármaco-polímero en la dispersión sólida mediante la observación de cambios en la forma o posición de los picos. Los cambios en la longitud de onda, el ancho de la banda y la intensidad también pueden proporcionar información a nivel molecular sobre la forma del estado sólido del fármaco y del polímero.	<ul style="list-style-type: none"> Permite identificar interacciones moleculares y evaluar la estabilidad física de las dispersiones sólidas. Requiere pequeña cantidad de muestra. 	<ul style="list-style-type: none"> La humedad del ambiente puede generar interferencia en la determinación.

Tabla 12 (Continuación). Métodos de análisis espectroscópico para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).

Método	Descripción General	Ventajas	Desventajas
Espectroscopía Raman	<p>Esta técnica es un complemento de la espectroscopía IR. La espectroscopía Raman depende de los cambios de la polarizabilidad de una molécula, mientras que la IR depende de los cambios en el momento dipolar. La espectroscopía Raman mide las frecuencias relativas a las que una muestra dispersa la radiación. Debido a que se utilizan longitudes de onda más cortas es común combinar esta técnica con análisis microscópico para caracterizar dispersiones sólidas en la investigación de interacciones fármaco-polímero, miscibilidad y distribución de fase. Otro uso importante consiste en investigar <i>in situ</i> y en tiempo real mecanismos de disolución de las dispersiones sólidas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No requiere preparación de la muestra. • Requiere una pequeña cantidad de muestra a analizar. • Pueden emplearse contenedores de vidrio. • Insensible al agua. 	<ul style="list-style-type: none"> • Calentamiento local de la muestra. • Puede provocar fotodegradación de la muestra.

Tabla 12 (Continuación). Métodos de análisis espectroscópico para la caracterización de dispersiones sólidas. Modificada de: (Liu, et al., 2018).

Método	Descripción General	Ventajas	Desventajas
Resonancia Magnética Nuclear en Estado Sólido (SSNMR)	Se ha encontrado una fuente de correlación entre la rapidez de cristalización de los fármacos amorfos y su movilidad molecular medida por su relajación de entalpía y los tiempos de relajación NMR H^1 . La observación de los efectos de difusión de espín con el experimento de correlación heteronuclear de polarización cruzada 2D se emplean para investigar la asociación entre el fármaco amorfo y el polímero en dispersiones sólidas.	<ul style="list-style-type: none"> Método cualitativo y cuantitativo. Requiere una pequeña cantidad de muestra para el análisis. 	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo de recristalización durante el proceso de análisis. Es un método costoso comparado con otros métodos de caracterización.

Resulta importante mencionar que si se planea mejorar la solubilidad del principio activo empleando dispersiones sólidas deberá realizarse siempre la caracterización correspondiente de las mismas (Liu, et al., 2018).

La capacidad de controlar el grado y la tasa de solubilización del fármaco es particularmente importante, ya que la liberación del fármaco es la etapa limitante de la rapidez de absorción de estos (Liu, et al., 2018).



Figura 27. Influencia de la cinética liberación del fármaco para controlar la distribución del fármaco. Modificada de: (Malaterre, et al., 2009).

La figura 28 muestra las especies que pueden formarse cuando la dispersión sólida es adicionada a un medio acuoso o bien, a un medio biorrelevante simulando el tracto gastrointestinal:

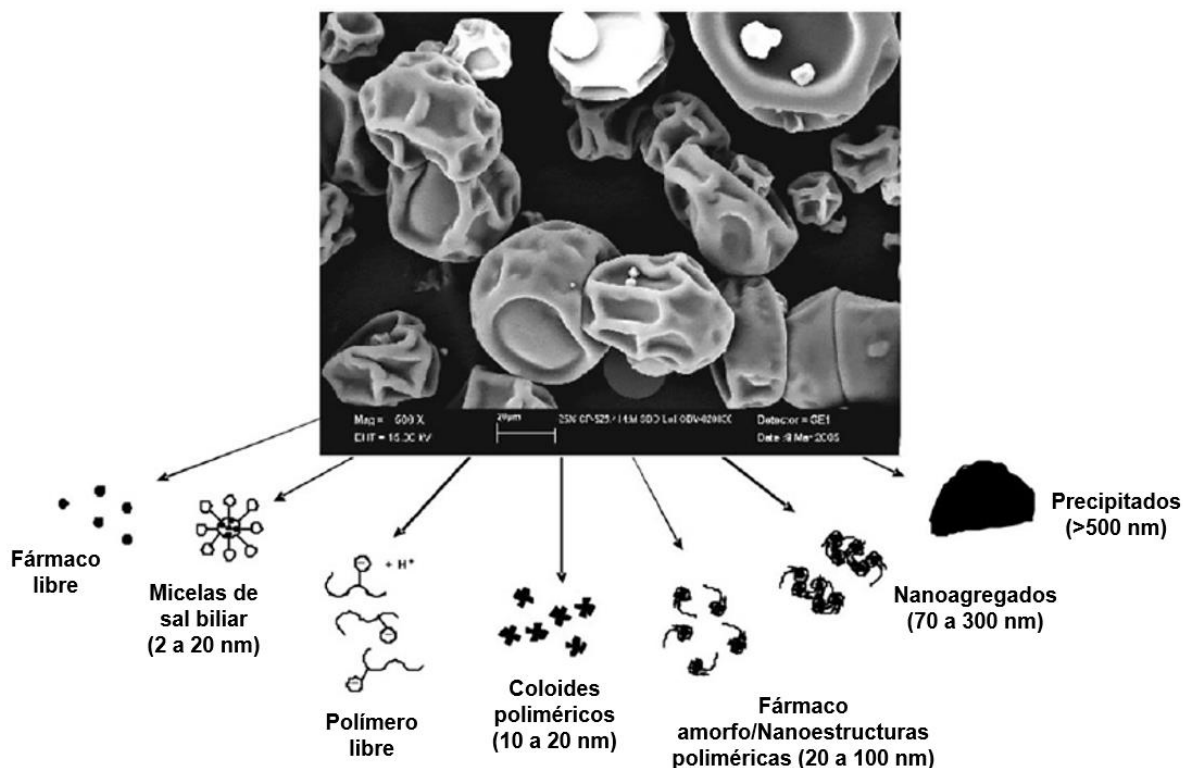
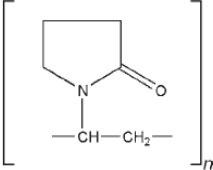
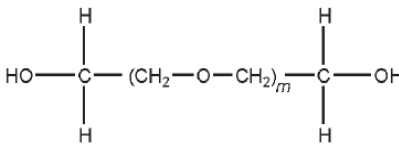
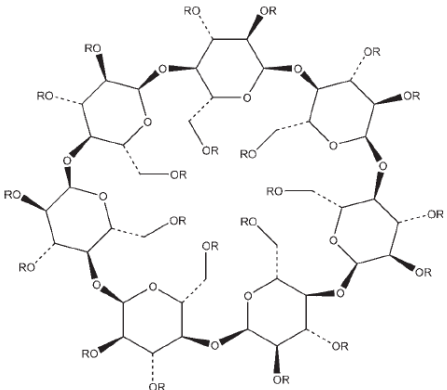


Figura 28. Especies que pueden formarse cuando la dispersión sólida es adicionada a un medio biorrelevante simulando el tracto gastrointestinal. Modificada de: (Liu, et al., 2018).

Los métodos de evaluación convencionales sólo miden la concentración de fármacos en medios de disolución, por lo que no pueden ofrecer cualquier información química o topológica sobre cambios potenciales en las formas sólidas durante el proceso de disolución. Dadas las limitaciones de los métodos convencionales se han desarrollado enfoques innovadores en un intento de proporcionar una imagen más completa de la liberación a partir de dispersiones sólidas. Estos enfoques incluyen espectros UV e IR, espectroscopía Raman, imágenes de resonancia magnética entre algunas metodologías de microscopía para monitorear el seguimiento de las partículas sólidas durante el proceso de disolución (Liu, et al., 2018).

Por último, para seleccionar adecuadamente los agentes solubilizantes que se emplearán en la formulación de sistemas farmacéuticos osmóticos, es importante tomar en cuenta las incompatibilidades que puedan afectar la estabilidad del sistema. En la tabla 13 se describen las incompatibilidades que se deben tomar en cuenta al momento de utilizar algunos de los siguientes agentes solubilizantes:

Tabla 13. Incompatibilidades de algunos agentes solubilizantes (Rowe, et al., 2009).

Agente	Estructura Química	Incompatibilidades
PVP		<p>Forma aductos moleculares en disolución con sulfatiazol, salicilato de sodio, ácido salicílico, fenobarbital y tanino. Puede afectar conservadores como el p-timerosal.</p>
PEG		<p>La reactividad química de los derivados del PEG se debe principalmente a los dos grupos hidroxilo terminales, que pueden ser esterificados en presencia de agentes oxidantes.</p> <p>La actividad antimicrobiana de algunos antibióticos puede ser reducida en presencia de PEG. La eficacia de conservadores como los parabenos también puede verse afectada debido a la unión con PEG.</p> <p>El PEG puede provocar ablandamiento y licuefacción de mezclas con fenol, ácido tánico y ácido salicílico.</p> <p>En mezclas con PEG y sorbitol, éste último puede precipitarse.</p>
β-ciclodextrina		<p>La hidroxipropil-β-ciclodextrina puede reducir la actividad antimicrobiana de algunos conservadores.</p>

3.4.5. AGENTES OSMÓGENOS.

Al ocurrir la entrada de agua a la bomba osmótica a través de la membrana semipermeable, los agentes osmógenos se disuelven, lo que genera presión osmótica al interior del sistema y empuja al fármaco fuera de la bomba a través del orificio de salida. Estos agentes pueden ser sales inorgánicas o carbohidratos por lo general, destacando compuestos como el cloruro de sodio, cloruro de potasio y manitol. Para optimizar la formulación se han empleado combinaciones de estos agentes para lograr una presión osmótica adecuada dentro del sistema (Keraliya, et al., 2012).

La figura 29 muestra las diferentes presiones osmóticas (π) reportadas para algunos agentes osmógenos cuando se encuentran en disolución saturada:

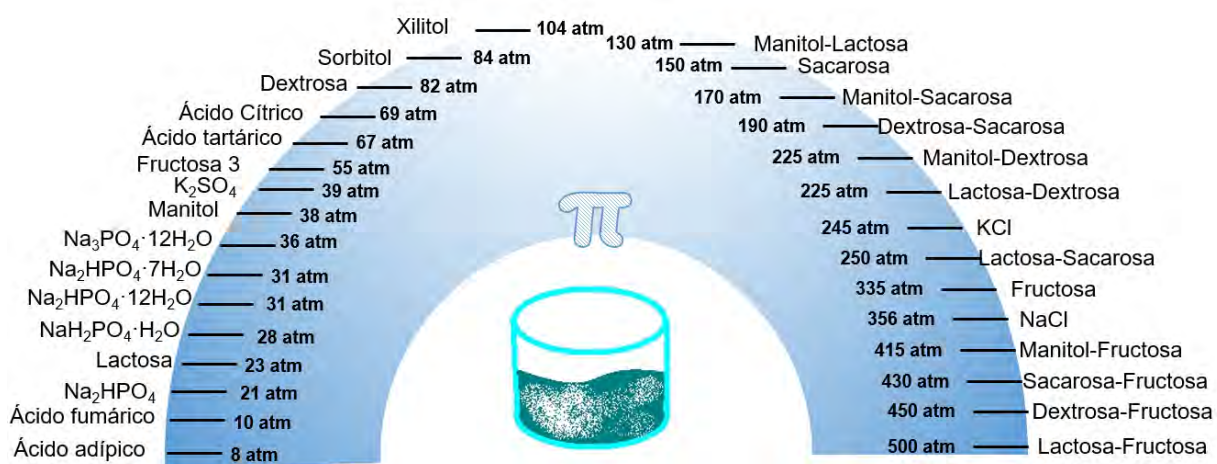


Figura 29. Escala de presiones osmóticas generadas por diferentes disoluciones saturadas de azúcares y/o sales, en algunos casos se presenta la combinación de dos de ellos. **Modificada de:** (Ahuja, et al., 2012; Keraliya, et al., 2012).

La selección adecuada del agente osmógeno permitirá mejorar el mecanismo de liberación del fármaco y retar algunas desventajas que presentan los sistemas convencionales. Cheng y colaboradores, desarrollaron una bomba osmótica que se impulsa debido a la presión osmótica generada por iones. En comparación con la Bomba Osmótica Elemental las ventajas de este nuevo sistema son que se supera el inconveniente del tiempo *lag*, simplifica la tecnología de preparación y permite la predicción de la velocidad de liberación del fármaco. La investigación se

basó en la liberación de teofilina, un principio activo utilizado para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) mediante una bomba osmótica elemental y otra formulación que libera la teofilina impulsada iónicamente (Cheng, et al., 2018).

La figura 30 detalla el procedimiento para la determinación de la actividad osmótica en el sistema:

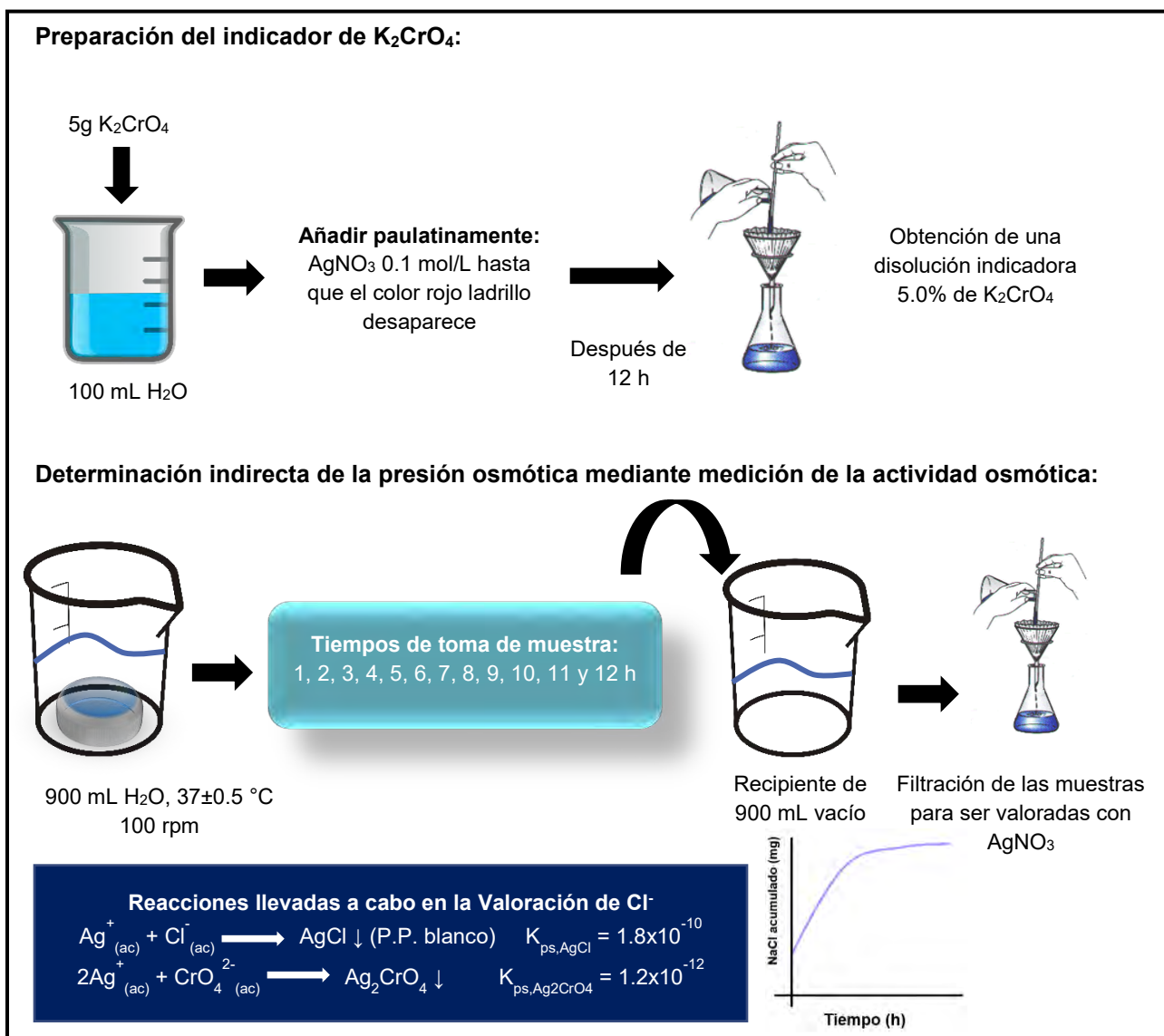


Figura 30. Procedimiento de determinación de la presión osmótica midiendo la actividad osmótica generada por las tabletas a diferentes tiempos. Referencia: (Cheng, et al., 2018).

En este estudio, se determinó la actividad osmótica de los iones cloruro en lugar de medir directamente la presión osmótica del sistema. La presión osmótica en el núcleo de la tableta dependía de la concentración de cloruro de sodio, por lo que la ésta se pudo obtener mediante la determinación analítica de iones cloruro (Cheng, et al., 2018).

Debido a que la solubilidad del AgCl es menor que la del Ag_2CrO_4 ($K_{ps,\text{AgCl}} < K_{ps,\text{Ag}_2\text{CrO}_4}$), de acuerdo con el principio de valoración fraccionada, el precipitado blanco de AgCl aparece primero, cuando el Cl^- es consumido por completo, se forma el precipitado rojo ladrillo de Ag_2CrO_4 . Posteriormente se procedió a diseñar el perfil de NaCl acumulado para formulaciones que contenían: 50, 250, 450 y 550 mg de NaCl . La tableta de bomba osmótica impulsada por iones contiene un núcleo de teofilina, cloruro de sodio y celulosa microcristalina (CMC). Como el CMC es insoluble en agua, la presión osmótica en el núcleo comprimido se genera mediante dos materiales diferentes: fármaco y cloruro de sodio (Cheng, et al., 2018).

A continuación, se esquematiza el proceso de liberación del fármaco:

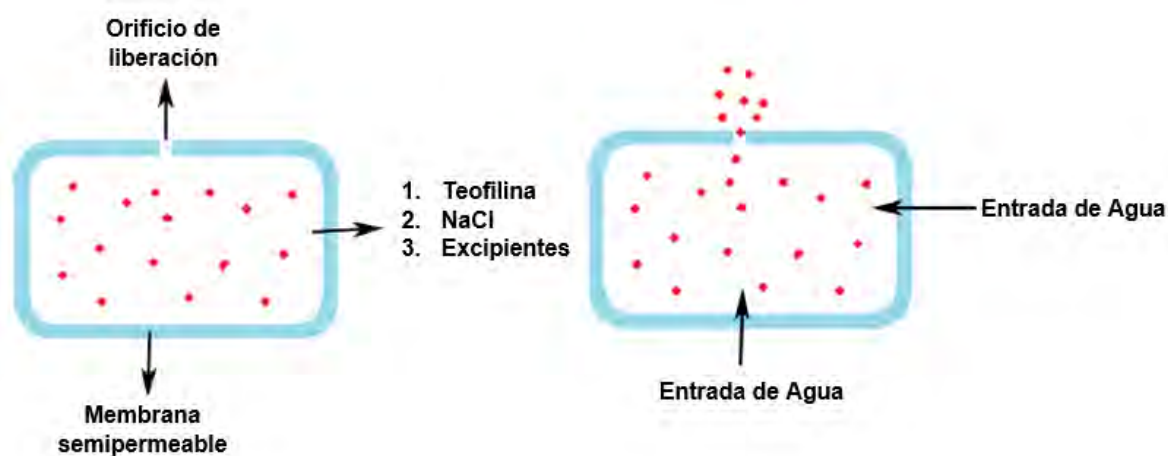


Figura 31. Mecanismo de liberación de la teofilina en la bomba osmótica impulsada por iones. Modificada de: (Cheng, et al., 2018).

Con base en este estudio el modelo matemático que describe la liberación de este sistema es el siguiente:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{kA}{h} \left[(\pi_{fármaco} + \pi_{NaCl})_{int} - (\pi_{fármaco} + \pi_{NaCl} + \pi_{medio})_{ext} \right] C_{fármaco}$$

Ecuación 5 (Cheng, et al., 2018)

Donde dm/dt es la rapidez de liberación del fármaco, k es una constante que involucra la permeabilidad mecánica y el coeficiente de reflexión, A es el área de la membrana, h es el grosor de la membrana, π_j es la presión osmótica del componente "j" (fármaco, NaCl o medio) y $C_{fármaco}$ es la concentración del fármaco (Cheng, et al., 2018).

Al finalizar el estudio, se determinó que el perfil de presión osmótica promedio básicamente siguió la tasa promedio de liberación del fármaco. Asimismo, se encontró que el perfil de presión osmótica promedio estaba relacionado con la liberación de cloruro de sodio desde el núcleo. El cloruro de sodio se liberó a velocidad constante, y la concentración de éste se mantuvo a saturación antes de 6 h por lo cual π_{NaCl} se mantuvo constante. Posteriormente, la π_{NaCl} disminuyó gradualmente ya que la concentración de NaCl al interior del núcleo no pudo mantener la saturación para la liberación del fármaco (Cheng, et al., 2018).

Dado que en este sistema la principal fuente impulsora de la liberación del fármaco fue producida por la presión osmótica generada por el NaCl, la ecuación 5, puede simplificarse de la siguiente manera:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{kA}{h} \cdot \pi_{NaCl} \cdot C_{fármaco} \quad \text{Ecuación 6 (Cheng, et al., 2018)}$$

Como la presión osmótica depende del número de partículas de soluto por unidad de volumen, la presión osmótica puede determinarse como:

$$\pi_{NaCl} = (C_{Na^+})(C_{Cl^-})RT \quad \text{Ecuación 7 (Cheng, et al., 2018)}$$

Resulta importante destacar que la evaluación de la presión osmótica dependerá del agente osmótico utilizado, por lo que la metodología analítica para valorar cada agente osmógenos será distinta.

Para el caso de agentes osmógenos no iónicos, la evaluación de la presión osmótica de osmótica puede realizarse mediante el modelo UNIFAC mediante osmometría de humedad del aire. Un estudio realizado por Yu y colaboradores en 2013, calculó la presión osmótica del Xilitol utilizando esta metodología.

En disoluciones reales, la actividad del agua está definida por la ecuación 6:

$$a_{H_2O} = \gamma_{H_2O} \cdot x_{H_2O} \quad \text{Ecuación 8 (Yu, et al., 2013)}$$

Donde γ_{H_2O} es el coeficiente de actividad del agua. Con base en el modelo UNIFAC, el coeficiente de actividad del agua representado por una contribución combinatoria:

$$\ln \gamma_{H_2O} = \ln \gamma_{H_2O}^C + \ln \gamma_{H_2O}^R \quad \text{Ecuación 9 (Yu, et al., 2013)}$$

Con base en una serie de aproximaciones, Yu y colaboradores, determinaron que $\ln \gamma_{H_2O}^R$ está determinada por la ecuación 8:

$$\ln \gamma_{H_2O}^R = 1.4 \times \left(1 - \ln \left(\frac{2.8542 - 1.4542x_{H_2O}}{7.764 - 6.364x_{H_2O}} \right) - \left(\frac{0.6449(1 - x_{H_2O})}{5.3148 - 4.803x_{H_2O}} + \frac{12.9378(1 - x_{H_2O})}{6.0646 - 3.0458x_{H_2O}} + \frac{1.4x_{H_2O}}{1.8542 - 0.4542x_{H_2O}} \right) \right)$$

$$\text{Ecuación 10 (Yu, et al., 2013)}$$

Posteriormente es posible obtener los valores de π , mediante la ecuación 9:

$$\pi = - \frac{RT}{V_{H_2O}} \ln a_{H_2O} \quad \text{Ecuación 11 (Yu, et al., 2013)}$$

En cada prueba experimental se colocaron aproximadamente 5 ml de una disolución de concentración molal C de xilitol en un matraz Erlenmeyer. La sonda de humedad se selló en el espacio superior del matraz tal y como se muestra en el siguiente esquema. Dicho matraz fue colocado en una cámara ambiental a 25°C. Transcurridas 2 h de incubación se midió la humedad relativa del aire del matraz con el sensor de humedad (Yu, et al., 2013).

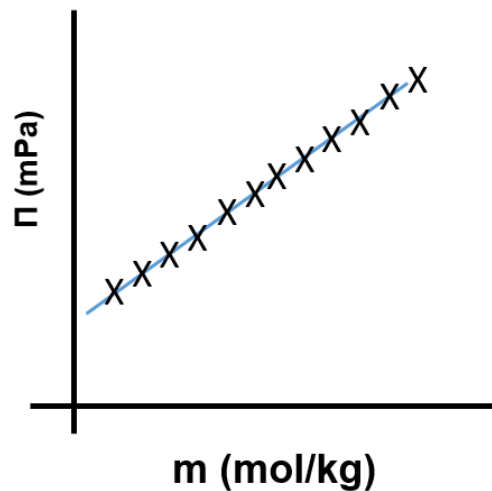
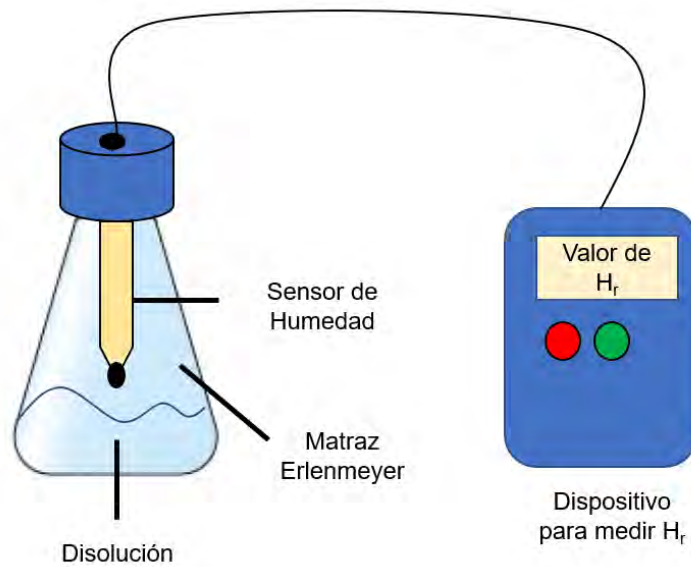


Figura 32. Dispositivo empleado para medir H_r . El gráfico muestra cómo deben ser comparadas las presiones osmóticas calculadas por el modelo UNIFAC (----) vs las determinaciones por osmometría (X). Modificada de: (Yu, et al., 2013).

La ecuación 10 permite el cálculo de la presión osmótica, correlacionando esta variable con la humedad relativa a partir de la ley de Raoult:

$$\pi = -\frac{RT}{V_{H_2O}} \ln H_r \quad \text{Ecuación 12 (Yu, et al., 2013)}$$

Existe una correlación entre el valor π y C , esto hace posible el cálculo de la presión osmótica, que generalmente es difícil de medir (Yu, et al., 2013).

Por último, en la tabla 14 se presentan algunas incompatibilidades que se deben tomar en cuenta al elegir los agentes osmógenos:

Tabla 14. Incompatibilidades de algunos agentes osmógenos (Rowe, et al., 2009).

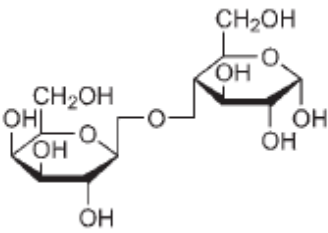
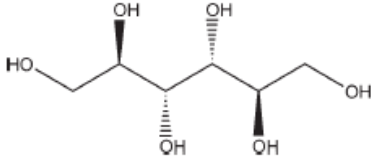
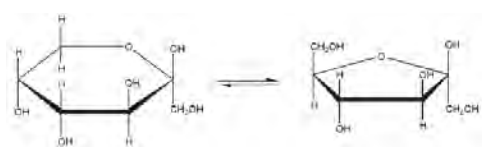
Agente	Estructura Química	Incompatibilidades
Cloruro de Sodio	NaCl	Forma precipitados con plata y sales mercuricas. Los agentes oxidantes fuertes liberan Cl ₂ (g) que es tóxico. La solubilidad de los parabenos se ve disminuida en disoluciones de NaCl. La viscosidad de geles de carbómeros y disoluciones de hidroxietilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa se ve reducida en presencia de NaCl.
Cloruro de Potasio	KCl	Reacciona violentamente con trifluoruro de bromo y con mezclas de ácido sulfúrico – permanganato de potasio. La presencia de ácido clorhídrico, cloruro de sodio y cloruro de magnesio disminuyen la solubilidad del KCl en agua. Forma precipitados en presencia de sales de plomo y plata.
Lactosa		Es incompatible con oxidantes fuertes. Puede provocar degradación de fármacos como los leucotrienos. Interactúa con aminas primarias y secundarias cuando se almacena en condiciones de alta humedad por periodos de tiempo prolongados.
Manitol		El manitol puede formar complejos con metales como el aluminio, cobre y hierro. El manitol reduce la biodisponibilidad oral de cimetidina en comparación con sacarosa.
Fructosa		Es incompatible con ácidos y bases fuertes, formando una coloración café. En la forma de furanosa puede reaccionar con aminas, aminoácidos, péptidos y proteínas. La fructosa puede causar dorado de tabletas que contienen aminas.

Tabla 14 (Continuación). Incompatibilidades de algunos agentes osmógenos (Rowe, et al., 2009).

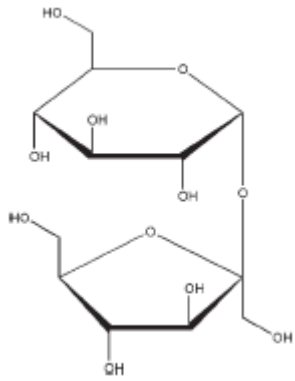
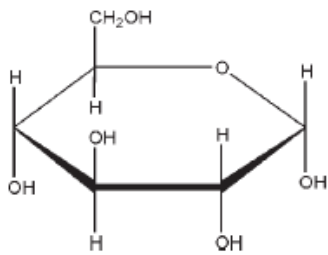
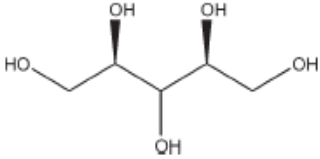
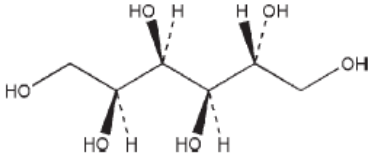
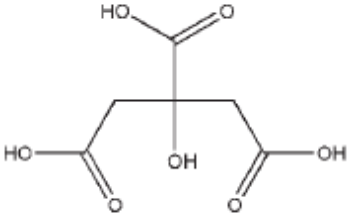
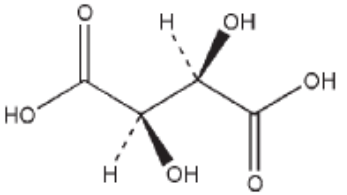
Agente	Estructura Química	Incompatibilidades
Sacarosa		<p>El polvo de sacarosa puede contener trazas de metales que conducen a incompatibilidades con principios activos como el ácido ascórbico. La sacarosa también puede estar contaminada con sulfito debido al proceso de refinación. Con un alto contenido de sulfito, pueden ocurrir cambios en la coloración de tabletas recubiertas con azúcar. El límite máximo permitido de sulfito es 1 p.p.m. En presencia de ácidos diluidos o concentrados, la sacarosa se hidroliza transformándose en dextrosa y fructosa (azúcar invertido).</p>
Dextrosa		<p>Las disoluciones de dextrosa son incompatibles con un gran número de fármacos como cianocobalamina, sulfato de kanamicina, novobiocina sódica y warfarina sódica. La eritromicina es inestable en disoluciones de dextrosa a pH < 5.05. Puede ocurrir descomposición del complejo B si se calientan con dextrosa. La dextrosa puede causar dorado de tabletas que contienen aminas.</p>
Xilitol		<p>El xilitol es incompatible con agentes oxidantes fuertes.</p>
Sorbitol		<p>El sorbitol forma quelatos solubles en agua con muchos iones metálicos divalentes y trivalentes en condiciones fuertemente ácidas y alcalinas. La adición de polietilenglicoles líquidos a la disolución de sorbitol con agitación vigorosa produce un gel ceroso en agua con un punto de fusión entre 35 – 45 °C. Las disoluciones de sorbitol también reacciones con óxidos de hierro para decolorarse. El sorbitol aumenta la tasa de degradación de las penicilinas en disoluciones acuosas.</p>

Tabla 14 (Continuación). Incompatibilidades de algunos agentes osmógenos (Rowe, et al., 2009).

Agente	Estructura Química	Incompatibilidades
Ácido cítrico		El ácido cítrico es incompatible con tartrato de potasio, álcali, carbonatos, bicarbonatos, acetatos y sulfuros. Las incompatibilidades también incluyen agentes oxidantes, bases, agentes reductores y nitratos. Es potencialmente explosivo en combinación con nitratos metálicos.
Ácido tartárico		El ácido tartárico es incompatible con plata y reacciona con metalocarbonatos y bicarbonatos.
Fosfato monobásico de sodio	NaH_2PO_4	No debe ser administrado de manera concomitante con sales de aluminio, calcio o magnesio, ya que se unen al fosfato y podrían perjudicar la absorción gastrointestinal.
Fosfato dibásico de sodio	Na_2HPO_4	Es incompatible con alcaloides, antipirina, resorcinol, gluconato de calcio y ciprofloxacino.

3.4.6. TENSOACTIVOS.

Los tensoactivos son particularmente útiles cuando se agregan a un material formador de pared. Producen un compuesto integral que es útil para hacer que la membrana del sistema farmacéutico osmótico sea operativa. Los tensoactivos actúan regulando la energía superficial de los materiales para mejorar su mezcla en el compuesto y mantener su integridad en el entorno durante la liberación del fármaco. Algunos ejemplos de los tensoactivos comúnmente utilizados para este propósito son: recinoleato de glicerilo polioxietilenado, aceite de ricino polioxietilenado (con óxido de etileno), lauratos de glicerilo y glicerol (oleato, estearato o laurato) (Keraliya, et al., 2012). Este tipo de tensoactivos presentan incompatibilidades con agentes oxidantes fuertes (Rowe, et al., 2009).

3.4.7. DISOLVENTES PARA EL RECUBRIMIENTO.

Los disolventes adecuados para una dispersión polimérica que será utilizada en la fabricación de la membrana del sistema farmacéutico osmótico incluyen disolventes inorgánicos y orgánicos inertes que no dañan al núcleo y a otros materiales (Ahuja, et al., 2012; Keraliya, et al., 2012). Los disolventes típicos se mencionan en la figura 33:

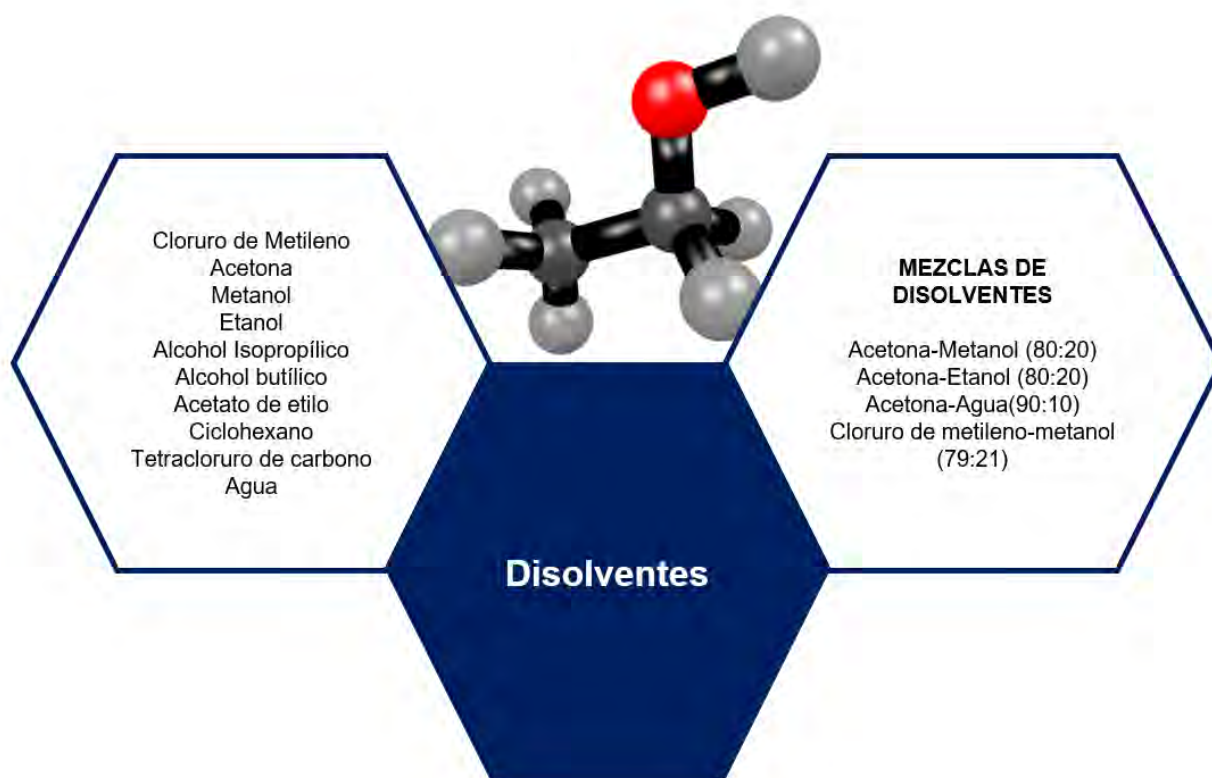
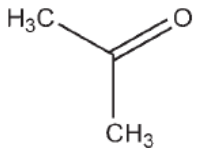

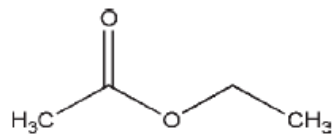
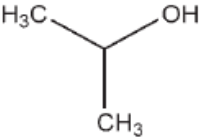


Figura 33. Disolventes y mezclas de disolventes comúnmente utilizados para preparación de dispersiones poliméricas como parte del recubrimiento del sistema farmacéutico osmótico (Ahuja, et al., 2012; Keraliya, et al., 2012).

Como se mencionó en el punto 3.4.1. los disolventes orgánicos pueden ser dañinos para la salud humana, por lo que es necesario realizar una evaluación de la presencia residual de los mismos en sistemas farmacéuticos, por lo que una alternativa de fabricación es el uso de dispersiones poliméricas acuosas pues confieren una ventaja de seguridad al reducir la toxicidad (Cheng, et al., 2017).

En la tabla 15 se presentan algunas incompatibilidades que pueden presentar los disolventes al momento de formular un sistema farmacéutico osmótico:

Tabla 15. Incompatibilidades de algunos disolventes para recubrimiento (Rowe, et al., 2009).

Agente	Estructura Química	Incompatibilidades
Acetona		La acetona reacciona violentamente con agentes oxidantes fuertes, compuestos clorados y mezclas alcalinas. Reacciona vigorosamente con dicloruro de azufre, t-butóxido de potasio y hexacloromelamina. La acetona no debe utilizarse como disolvente para el yodo, ya que forma un compuesto volátil que es extremadamente irritante para los ojos.
Etanol		En condiciones ácidas, el etanol puede reaccionar vigorosamente con agente oxidantes. Las disoluciones de etanol son incompatibles con aluminio. Las sales orgánicas y la acacia pueden precipitar en disoluciones con etanol, así como dispersiones.
Acetato de Etilo		Puede reaccionar vigorosamente con oxidantes fuertes, bases fuertes, ácidos fuertes, nitratos, hidruro de litio y aluminio, así como con el t-butóxido de potasio.
Alcohol Isopropílico		Incompatible con agentes oxidantes como el peróxido de hidrógeno y el ácido nítrico provocando su descomposición.

3.4.8. PLASTIFICANTES.

Como se mencionó anteriormente, en recubrimientos farmacéuticos, se agregan plastificantes o diluyentes de bajo peso molecular para modificar las propiedades físicas y mejorar las características de formación de película de polímeros. Los plastificantes pueden cambiar el comportamiento viscoelástico de los polímeros de manera significativa. Los plastificantes pueden convertir un polímero quebradizo

en un material más blando y flexible, y posiblemente hacerlo más resistente al estrés mecánico. Los plastificantes reducen la temperatura de la segunda fase de transición de la membrana. Así mismo mejoran las propiedades de flexibilidad y permeabilidad del recubrimiento (Ahuja, et al., 2012; Keraliya, et al., 2012).

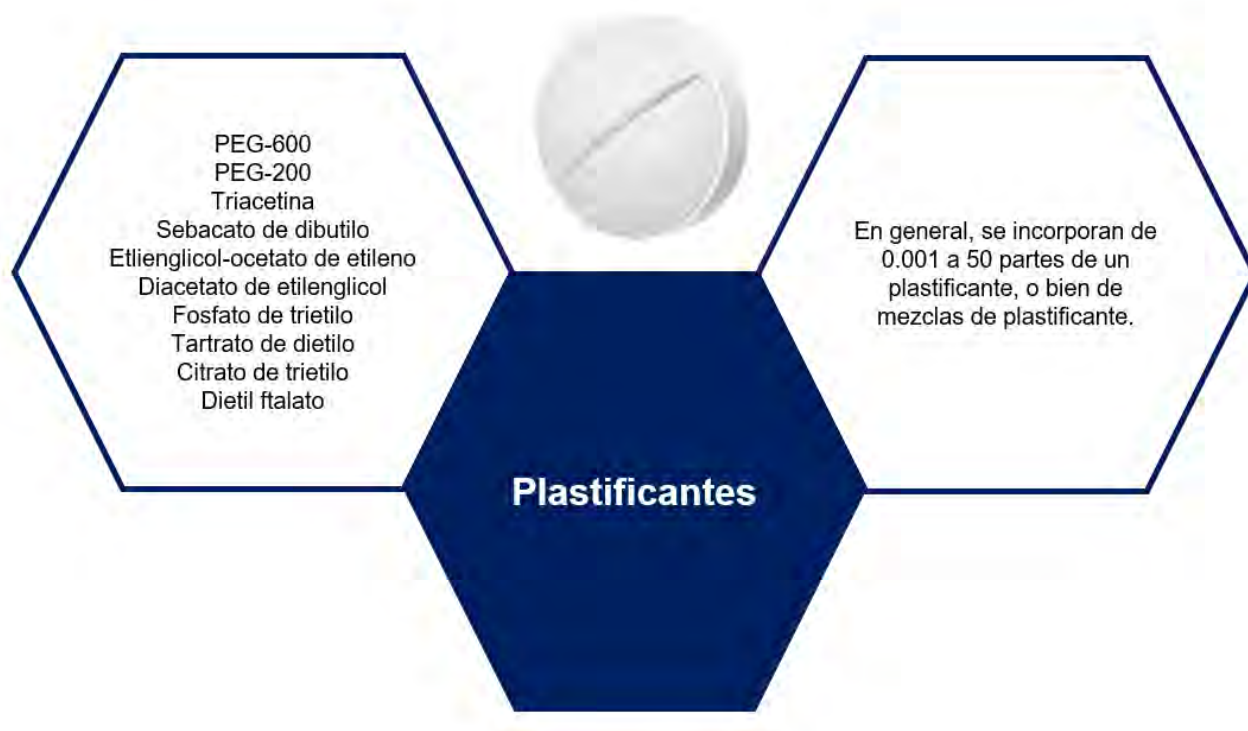


Figura 34. Plastificantes comúnmente utilizados para la formulación del recubrimiento que funcionará como membrana semipermeable en sistemas farmacéuticos osmóticos. Referencia: (Ahuja, et al., 2012; Keraliya, et al., 2012).

Las propiedades fisicoquímicas, particularmente los parámetros de solubilidad del plastificante y el grado de lixiviación del plastificante, desempeñan la función principal en la liberación del fármaco. Las diferencias en los patrones de liberación del fármaco se observan en el caso de usar plastificantes hidrofóbicos o hidrofílicos. Los plastificantes hidrofóbicos permanecen dentro del sistema polimérico al exponerlos al medio de liberación, asegurando revestimientos integrales y resistentes mecánicamente durante la liberación del fármaco. Por el contrario, los plastificantes hidrofílicos tienen una mayor solubilidad, por lo que es posible la observar agrietamiento y una formación de poros facilitada. Como la

liberación del fármaco se controla por impulso osmótico a través del orificio de liberación, la estabilidad mecánica del sistema polimérico en la membrana y el inicio de la formación de grietas son de gran importancia para el perfil de liberación resultante (INTECH, 2012).

Es importante tomar en cuenta las incompatibilidades que pueden presentar algunos de los plastificantes comúnmente utilizados, en la tabla 16 se citan algunos ejemplos:

Tabla 16. Incompatibilidades que presentan algunos plastificantes empleados en la formulación de sistemas farmacéuticos osmóticos (Rowe, et al., 2009).

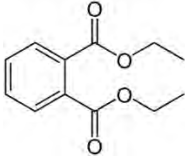
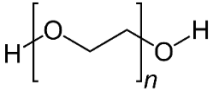
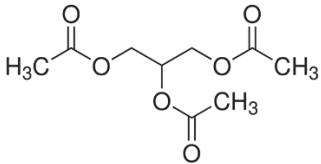
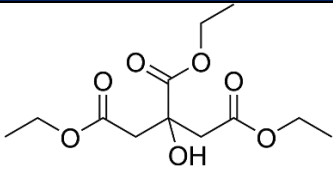
Plastificante	Fórmula Química	Incompatibilidad
Dietil ftalato		Incompatible con agentes oxidantes fuertes, ácidos y permanganatos.
PEG		<p>La reactividad química de los derivados del PEG se debe principalmente a los dos grupos hidroxilo terminales, que pueden ser esterificados en presencia de agentes oxidantes.</p> <p>La actividad de algunos antibióticos puede ser reducida en presencia de PEG. La eficacia de conservadores como los parabenos también puede verse afectada debido a la unión con PEG.</p> <p>El PEG puede provocar ablandamiento y licuefacción de mezclas con fenol, ácido tánico y ácido salicílico.</p> <p>En mezclas con PEG y sorbitol, éste último puede precipitarse.</p>
Triacetina		Incompatible con metales y reacciona con agentes oxidantes.

Tabla 16 (Continuación). Incompatibilidades que presentan algunos plastificantes empleados en la formulación de sistemas farmacéuticos osmóticos (Rowe, et al., 2009).

Plastificante	Fórmula Química	Incompatibilidad
Citrato de Trietilo		Incompatible con bases fuertes y agentes oxidantes.

3.4.9. AGENTES FORMADORES DE POROS.

Estos agentes se utilizan particularmente en las bombas desarrolladas para fármacos poco solubles en agua y en el desarrollo de porosidad controlada o bombas osmóticas multicuparticuladas. Estos agentes causan la formación de una membrana microporosa. Dicha membrana puede formarse *in situ* debido a su lixiviación durante el funcionamiento del sistema. Los formadores de poros pueden ser inorgánicos u orgánicos y encontrarse en estado sólido o líquido. Algunos excipientes que se mencionaron anteriormente pueden cumplir también con la función de ser agentes formadores de poros. La figura 35 muestra algunos ejemplos de ellos:



Figura 35. Agentes formadores de poro en sistemas farmacéuticos osmóticos. Referencia: (Keraliya, et al., 2012).

Un ejemplo de la importancia de los agentes formadores de poro se visualiza a continuación en una investigación realizada por Tuntikulwattana y colaboradores en 2010, al fabricar tabletas osmóticas micro/nanoporosas recubiertas con acetato de celulosa que contenía PVP como agente formador de poros. El fármaco que se empleó para este estudio fue el clorhidrato de propanolol, un β bloqueador adrenérgico indicado para el tratamiento de diversas patologías cardiovasculares. La optimización de la formulación estuvo basada en los requisitos de la USP31 siguiendo un diseño que involucraba dos variables de membrana: formador de poros y niveles de recubrimiento. El efecto del peso molecular del formador de poros (PVP K30 y PVP K90) fue evaluado en este estudio. Para la caracterización del sistema farmacéutico osmótico se utilizaron técnicas como la microscopía electrónica de barrido y la microscopía de fuerza atómica para observar la formación de poros. La liberación del fármaco dependía del peso molecular, así como de la concentración de PVP y el nivel de recubrimiento. Los resultados de dicho estudio mostraron que es posible lograr un perfil de liberación de 12 h con sólo un rango específico de membrana que contiene PVP K30. Sin embargo, el mejor perfil de liberación se lograba a las 24 h con diferentes cantidades de PVP K30 y con formulaciones que contenían PVP K90 (Tuntikulwattana, et al., 2010).

Para poder determinar la porosidad de membrana en el estudio de Tuntikulwattana y colaboradores se propone el cálculo de la porosidad de membrana como sigue:

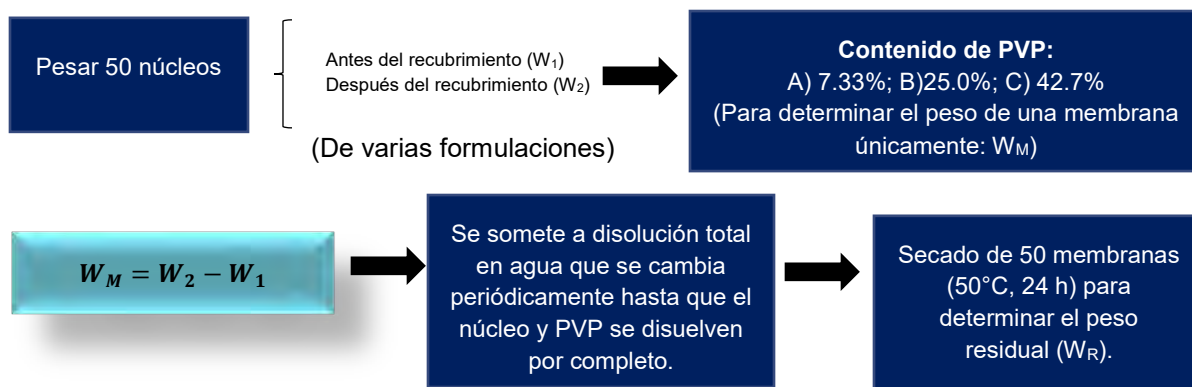


Figura 36. Metodología para la determinación de la porosidad de membrana (Tuntikulwattana, et al., 2010).

Así para el cálculo de la porosidad media de membrana se plantea la siguiente ecuación:

$$P_{media} = \left(\frac{W_M - W_R}{W_M} \right) \times 100 \quad \text{Ecuación 13 (Tuntikulwattana, et al., 2010)}$$

Donde W_M es el peso inicial de la membrana, W_R es el peso residual de la membrana (Tuntikulwattana, et al., 2010).

Las incompatibilidades que pueden presentar este tipo de agentes se muestran en tablas anteriores.

CAPÍTULO 4. PRODUCCIÓN DE SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.

Una vez que se ha logrado desarrollar la formulación de un sistema farmacéutico osmótico, resulta crucial tomar en cuenta las operaciones unitarias involucradas en la producción. En este capítulo se realizará una descripción general de las investigaciones más recientes en materia de producción de sistemas farmacéuticos osmóticos.

4.1. CONCEPTOS BÁSICOS.

La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, establece los requisitos esenciales para la fabricación de medicamentos que se comercializan en nuestro país, y aquellos que están destinados para fines de investigación. A continuación, se mencionan una serie de conceptos con los que el investigador que desarrolla sistemas farmacéuticos osmóticos debe estar familiarizado.

Buenas prácticas de fabricación. Son el conjunto de lineamientos y actividades que se relacionan entre sí para asegurar que los medicamentos elaborados tengan las características identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso (Secretaría de Salud, 2016).

Buenas prácticas de laboratorio. Son el conjunto de reglas, procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o de pruebas (Secretaría de Salud, 2016).

Contaminación cruzada. Es la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de un proceso o producto diferente (Secretaría de Salud, 2016).

Control en proceso. Son las verificaciones realizadas durante la fabricación, seguimiento, y de ser necesario, ajuste del proceso (Secretaría de Salud, 2016).

Desviación o no conformidad. Es el incumplimiento de un requisito previamente establecido (Secretaría de Salud, 2016).

Fabricación. Son las operaciones involucradas en la elaboración o producción de un medicamento desde la recepción de insumos, liberación, almacenamiento y distribución como producto terminado (Secretaría de Salud, 2016).

Procedimiento Normalizado de Operación (PNO). Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación (Secretaría de Salud, 2016).

Producción. Son las operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto a granel (Secretaría de Salud, 2016).

Así con base en estas definiciones, se describen a continuación las diferentes etapas de producción de algunos sistemas farmacéuticos osmóticos empleados en investigaciones recientes.

4.2. PROCESO GENERAL PARA LA PRODUCCIÓN DE SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.

En un estudio realizado Missaghi y colaboradores en 2014, se determinó que las formas farmacéuticas sólidas continúan siendo las de mayor impacto para la administración de un sinnúmero de fármacos. La popularidad de la vía oral es atribuida a la facilidad de administración, como a la precisión de dosificación, fabricación rentable y una vida útil larga (Missaghi, et al., 2014). La investigación actual, está orientada al desarrollo de sistemas farmacéuticos osmóticos tipo PPOP, por lo que en este estudio se propone el diagrama de flujo de la figura 37 para producir estos sistemas:

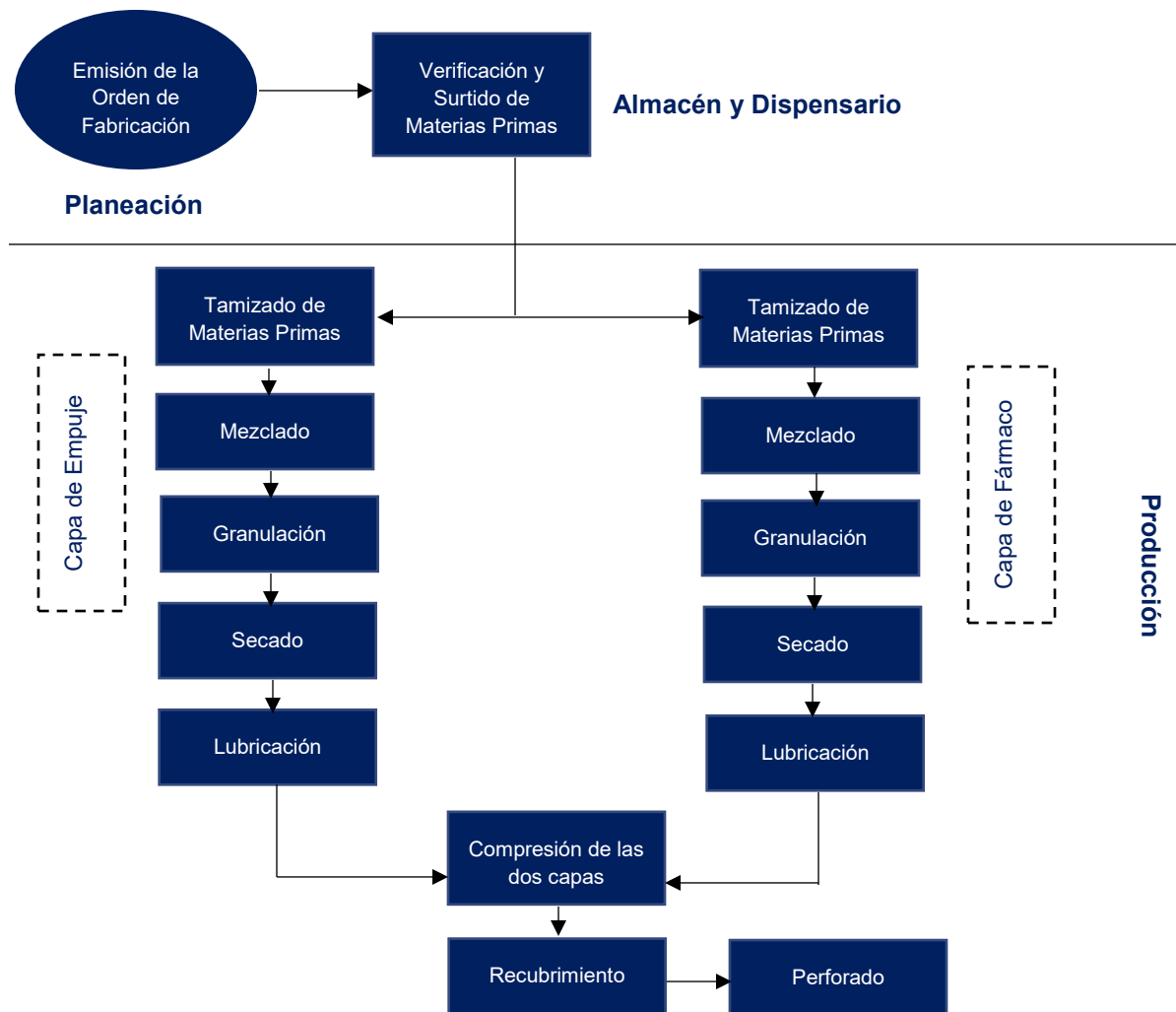


Figura 37. Diagrama de flujo para la producción de un sistema PPOP. Granulación: Vía húmeda empleando una disolución hidroalcohólica (Etanol – Agua 85:15 %m/m) Modificada de: (Missaghi, et al., 2014).

4.2.1 TAMIZADO.

El proceso de tamizado tiene como finalidad realizar la separación mecánica de distintas fracciones que componen a un polvo o sólido granular con base en el tamaño de sus partículas, por lo tanto, un tamiz es una superficie agujerada en la que el sólido con base en su tamaño es separado en una fracción gruesa y una fracción fina permitiendo unificar el tamaño de partícula. Los tamices están constituidos por filamentos paralelamente dispuestos formando un plano sobre el que desliza el polvo o granulado a tamizar (Rojas Ponce, 2016). La figura 38 es un esquema representativo de una región de la malla de un tamiz rectangular:

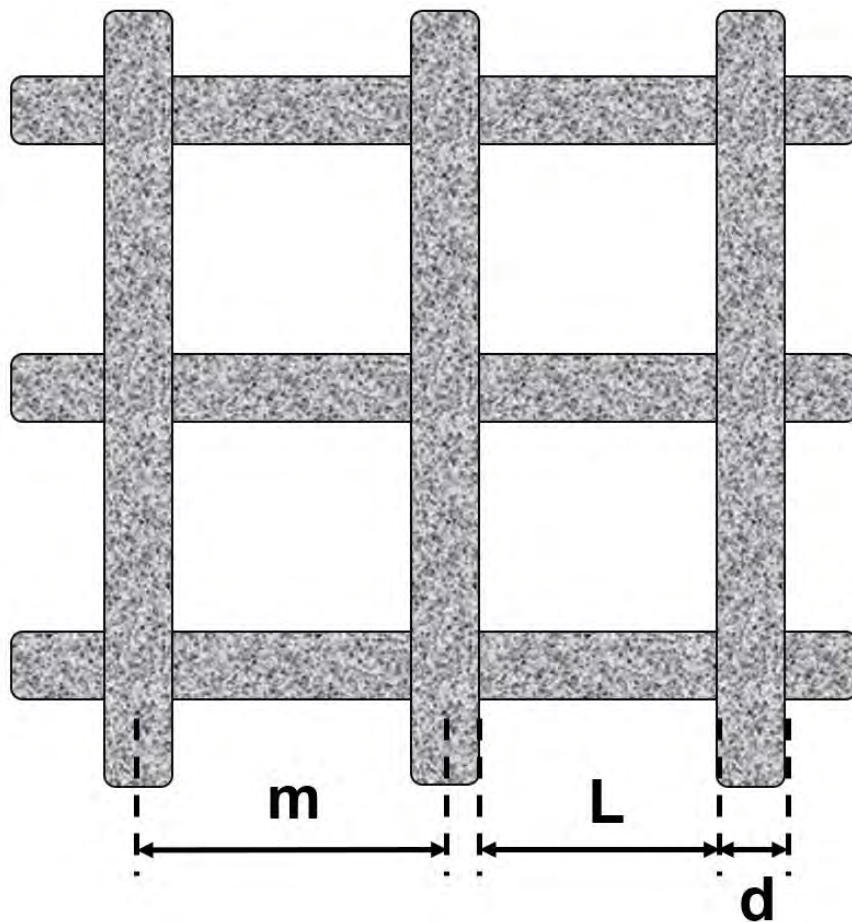


Figura 38. Esquema de una región de malla correspondiente a un tamiz rectangular. Donde d es el diámetro del filamento, L es la luz de malla y m una función de ambos parámetros que corresponde a: $m = L + d$. Modificada de: (Rojas Ponce, 2016).

Existen diferentes maneras de poder realizar la caracterización técnica de un tamiz. La primera forma consiste en caracterizar por el número de mallas lo cual está representado mediante la ecuación 12:

$$n = \frac{1}{m} \quad \text{Ecuación 14 (Rojas Ponce, 2016)}$$

La caracterización del número de mallas puede expresarse en unidades de superficie como se muestra en la ecuación 13:

$$n^2 = \frac{1}{m^2} \quad \text{Ecuación 15 (Rojas Ponce, 2016)}$$

Actualmente, la caracterización emplea las normas DIN la cual permite la caracterización del tamiz mediante la luz de la malla o abertura en milímetros. Las normas DIN además permiten la evaluación de la superficie relativa útil que se expresa como K y es calculada mediante la ecuación 14:

$$K = \frac{L^2}{(L+d)^2} = L^2 n^2 \quad \text{Ecuación 16 (Rojas Ponce, 2016)}$$

En términos de la ecuación anterior para calcular L o K es necesario conocer d, sin embargo, las normas DIN fijan valores para K de la siguiente forma:

- **Caso 1:** K equivale a 0.36, si $m < 0.15$ mm (tamices finos).
- **Caso 2:** K equivale a 0.50, si $m > 0.15$ mm (tamices gruesos).

Existen otras convenciones que permiten relacionar el número del tamiz con la abertura, tal como la norma UNE-7050 de España donde la abertura 80 mm corresponde a la malla número 80, la abertura de 20 mm a la malla número 20, y así sucesivamente. Otra convención corresponde a las normas ASTM donde la serie gruesa contiene 22 tamices que van desde 0.25 pulgadas hasta 4.24 pulgadas, mientras que la serie fina contiene 30 tamices que van desde 0.0015 pulgadas hasta 0.2230 pulgadas (Rojas Ponce, 2016).

La caracterización de los tamices resulta importante porque permite determinar la malla más adecuada para lograr una separación uniforme con base en el tamaño de partícula del polvo o granulado que será utilizado para la fabricación de sistemas farmacéuticos osmóticos. De esta forma, en la tabla 17 se muestra una serie de ejemplos de sistemas de tamizado que pueden ser empleados:

Tabla 17. Sistemas de tamizado empleados en la fabricación de sistemas farmacéuticos osmóticos.

Sistema de tamizado	Descripción
Sistemas de tamizado en cascada.	Consisten en un juego de tamices provistos de una máquina de motor que genera la caída del polvo o granulado mediante vibración. Reteniendo dos o más fracciones de diferentes tamaños de partícula (Foust, et al., 1999; Rojas Ponce, 2016).
Sistemas de tamizado con tamiz fijo.	La superficie tamizadora se encuentra estática mientras que el polvo o granulado se mueve distribuyéndose de manera uniforme permitiendo la retención de gruesos y permitiendo el paso de finos a través de los huecos que quedan entre las barras. Este tipo de sistemas tienen un grado de inclinación óptimo con el que se obtiene el máximo rendimiento de separación (Foust, et al., 1999; Rojas Ponce, 2016).
Sistemas de tamizado con tamiz móvil.	La superficie del tamiz se mueve a una velocidad mayor que el sólido a separar, como consecuencia de la inercia generada por vibración o rotación se logra el máximo rendimiento de separación (Foust, et al., 1999; Rojas Ponce, 2016).

Las figuras 39 y describen algunos de los sistemas de tamizado mencionados con anterioridad.

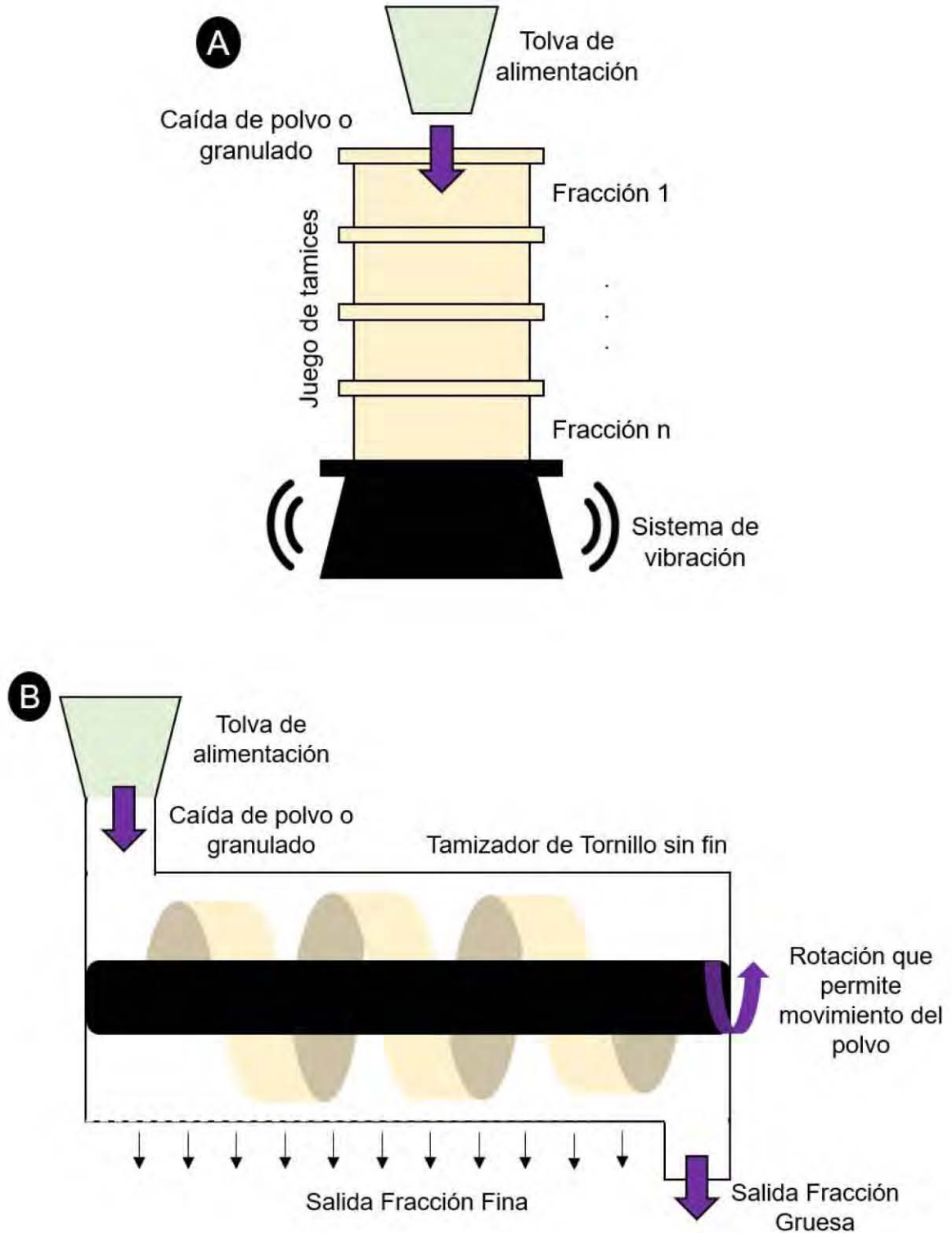


Figura 39. A. Juego de tamices en cascada. B. Tamizador de tornillo sin fin (El polvo se mueve y el tamiz permanece fijo). Modificada de: (Rojas Ponce, 2016).

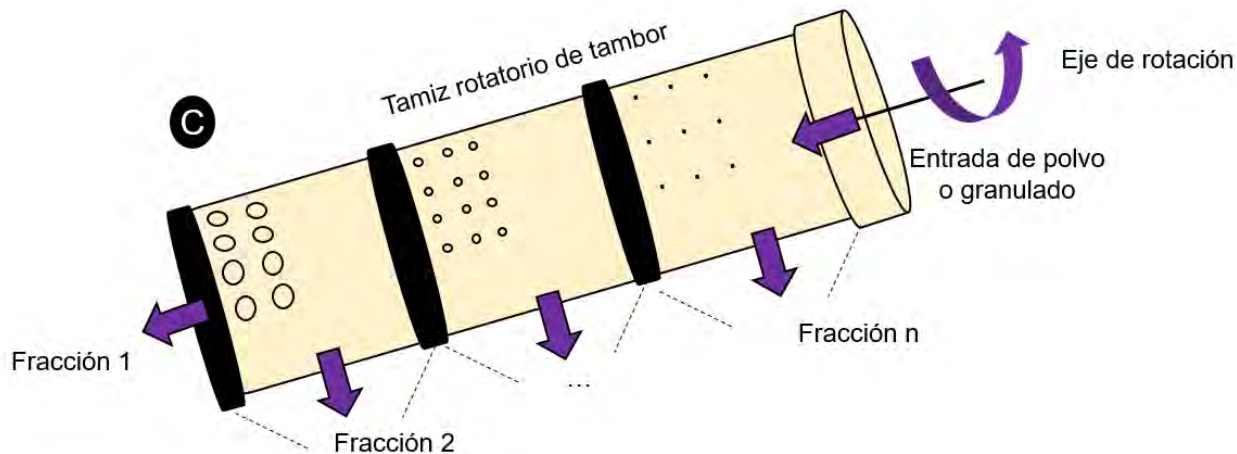


Figura 40. Tamiz rotatorio de tambor (El polvo y el tamiz se mueven a distintas velocidades).
 Modificada de: (Rojas Ponce, 2016).



Es importante tomar en cuenta ciertas consideraciones si un polvo o granulado destinado para la fabricación de los núcleos será sometido a proceso de tamizado. En la tabla 18 se describen una serie de inconvenientes que se pueden presentar:

Tabla 18. Problemas que se pueden presentar durante el tamizado. Modificada de: (Rojas Ponce, 2016).

Condición	Consecuencia
Polvo o Granulado Húmedo.	Aglomeración de finos provocando que estos se comporten como gruesos y sean retenidos en el tamiz de menor abertura.
Polvos altamente finos.	El frotamiento entre la malla y el polvo genera estática lo que confiere propiedad de adherencia al metal de la malla lo que generará dificultad para realizar el tamizado, así como la adherencia a gruesos generando retención en el tamiz de menor abertura.

Por otra parte, para realizar la caracterización del polvo durante el proceso de tamizado se pueden realizar una serie de pruebas como se describen en la tabla 19:

Tabla 19. Pruebas para análisis de tamizado. Modificada de: (Rojas Ponce, 2016).

Prueba	Descripción	Modelo
Representación diferencial.	Consiste en esbozar la gráfica de porcentaje retenido en el tamiz en función de la apertura del tamiz.	
Representación acumulada.	Consiste en una gráfica similar a la representación diferencial. En el eje de las ordenadas se grafican el porcentaje de peso de retención, así como el porcentaje de cernido (que pasa por el tamiz) y en el eje de las abscisas se grafica la abertura del tamiz.	
Índice de cernidos.	Consiste en realizar el cociente de gramos que han pasado el tamiz (cernido) entre los gramos totales.	$I_c = \frac{g \text{ cernido}}{g \text{ totales}}$
Índice de rechazo o índice de gruesos.	Consiste en realizar el cociente de gramos que se retienen en el tamiz (rechazo) entre los gramos totales.	$I_R = \frac{g \text{ rechazo}}{g \text{ totales}}$

4.2.2. MEZCLADO.

Durante la fabricación de sistemas farmacéuticos osmóticos la fase de mezclado resulta de vital importancia para que las partículas del sistema se encuentren distribuidas de forma homogénea en el granel y evitar problemas en la etapa de compresión (Muzzio, et al., 2004). Para el caso particular de bombas osmóticas tipo PPOP se pueden emplear diferentes mecanismos de mezclado los cuales se mencionan en la figura 41:

Mezclado continuo	Mezclado discontinuo	Mezclado en caída	Mezclado por convección	Mezclado mediante cilindro rotatorio
<ul style="list-style-type: none"> Es un método utilizado para la mezcla de polvos en un sólo paso. Se caracteriza por permitir un mezclado intenso, menor tiempo, bajo costo sin embargo, requiere de calibración cuidadosa y controles estrictos de corrientes de entrada. 	<ul style="list-style-type: none"> Es un método utilizado para la mezcla de polvos en cualquier cantidad, los excipientes son cargados y agitados por un tiempo determinado, posteriormente se descarga la mezcla para ser sometida a otras operaciones unitarias farmacéuticas. Se caracteriza por ser versátil al permitir la mezcla de polvos cohesivos así como los de flujo libre. 	<ul style="list-style-type: none"> Es un método que consiste en una etapa rápida de convección impulsada por la velocidad de las partículas, seguida de una etapa dispersiva más lenta, que es provocada por las variaciones de velocidad en los arreglos geométricos de las partículas individuales. Es el método más común de mezclado en la tecnología farmacéutica. 	<ul style="list-style-type: none"> Es un método que se basa en el uso de una cámara estacionaria barrida por mecanismos de agitación que contiene impulsores rotarios. El impulsor inicia el mezclado transportando el material de una región a otra dentro de la cámara. 	<ul style="list-style-type: none"> Es un método que se basa en el uso de un cilindro en posición horizontal que rota alrededor de un eje. Su mecanismo de mezclado ocurre mediante difusión y se presenta la residencia del polvo en el aire mientras cae.

Figura 41. Mecanismos de mezclado de polvos que pueden ser empleados en la producción de sistemas farmacéuticos osmóticos. Creación Propia, fuente: (Muzzio, et al., 2004)

Así, el mecanismo de mezclado en caída es el que comúnmente se utiliza en tecnología farmacéutica, por lo que se disponen de diversos tipos de mezcladores que permiten llevar a cabo esta operación unitaria, entre los que destacan los mezcladores de tambor rotatorio, mezcladores pantalón y mezcladores de doble cono. En la figura 42 se muestran los esquemas representativos de los diferentes tipos de mezcladores rotatorios.

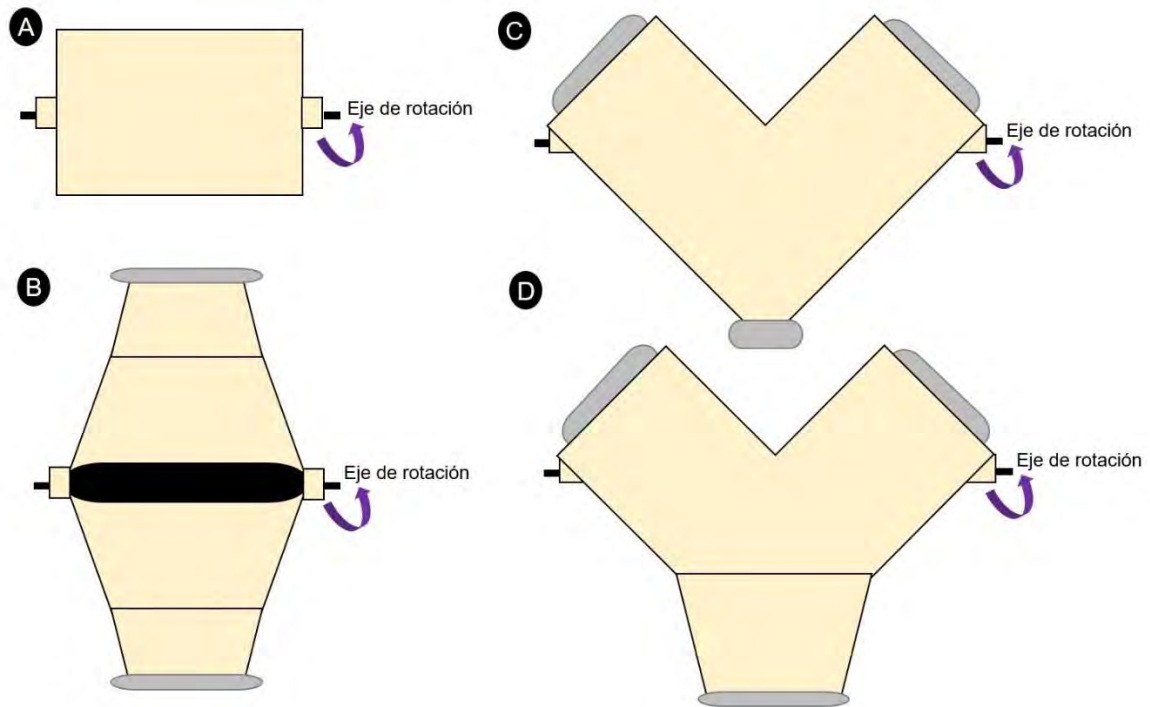


Figura 42. A. Mezclador de tambor. B. Mezclador de doble cono. C. Mezclador de pantalón en V. D. Mezclador de pantalón en Y. Creación Propia.

Durante esta etapa de producción es importante tomar en consideración la velocidad y el tiempo de mezclado para evitar un proceso de demezclado. Posterior a la etapa de mezclado se debe realizar la evaluación reológica del polvo y la prueba de uniformidad de dosis. Con base en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, en la tabla 20 se describen la serie de pruebas reológicas que deben realizarse al polvo obtenido de la etapa de mezclado:

Tabla 20. Pruebas de evaluación reológica de polvos. (Consejo Técnico de la CPFEUM, 2014).

Prueba	Descripción
Densidad aparente y densidad compactada de polvos	La densidad aparente es la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen, incluida la contribución del espacio entre las partículas. Dado que cualquier perturbación al sistema puede generar el asentamiento del polvo, resulta más sencillo realizar la medición de la densidad compactada. Con base en la Farmacopea de los Estados Mexicanos en su décimo primera edición existen 3 métodos para realizar la prueba: Medición con probeta graduada, medición con volumenómetro y medición en aparato de asentamiento.

Tabla 20 (Continuación). Pruebas de evaluación reológica de polvos. (Consejo Técnico de la CPFEUM, 2014).

Prueba	Descripción
Determinación del índice de compresibilidad y el índice de Hausner	<p>Son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión, por lo tanto, son medidas de la capacidad de asentamiento de un polvo y permite la evaluación relativa de las interacciones entre partículas. En un polvo que fluye de forma libre las interacciones son menos relevantes por lo que las densidad aparente y compactada tenderán a valores más cercanos. El índice de compresibilidad, también llamado índice de Carr se calcula mediante la ecuación:</p> $\text{Índice de Carr} = 100 (V_0 - V_f) / V_0$ <p>Donde V_0 es el volumen aparente sin asentar y V_f es el volumen final asentado. El índice de Hausner se calcula realizando el cociente V_0/V_f. Con los valores del índice de Carr y de Hausner se pueden establecer las propiedades de flujo. Un valor de índice de Carr entre 5 y 11 se considera como polvo con excelente flujo, de 12 a 17 se considera polvo con buen flujo y de 18 a 22 con flujo aceptable, por otra parte si se toma en cuenta el índice de Hausner un valor comprendido entre 1.00 y 1.11 se considera polvo con excelente flujo, de 1.12 a 1.18 se considera polvo con buen flujo y de 1.19 a 1.34 con flujo aceptable.</p>

Si se desean mejorar las propiedades reológicas, el polvo de mezclado puede ser sometido a un proceso de granulación.

4.2.3. GRANULACIÓN.

La granulación es una operación unitaria que consiste en formar aglomerados de partículas de polvo para formar estructuras de mayor dimensión conocidas como gránulos. Los gránulos son productos intermedios que se emplean para la producción de comprimidos y cápsulas, sin embargo, en algunas ocasiones son empleados como producto semiterminado. La granulación previene la segregación de los componentes de polvo, mejora las propiedades de flujo y las características de compresibilidad. Los métodos convencionales de granulación pueden ir por tres vías: seca, húmeda o fusión, por lo que la elección del método de granulación dependerá de la etapa posterior a la que será sometido el intermediario y de las propiedades fisicoquímicas del sistema farmacéutico osmótico que se ha formulado (Ochoa, et al., 2006).

En la tabla 21 se describen las características generales de las vías de granulación seca, húmeda y por fusión.

Tabla 21. Vías de granulación de polvos. Modificada de: (Ochoa, et al., 2006).

Vía de Granulación	Descripción
Vía seca	Se lleva a cabo debido a la agregación de los componentes de polvo sometidos a una alta presión, seguida de una fase de fragmentación o troceado y se finaliza con una etapa de tamizado para conseguir el tamaño de gránulo uniforme y deseado.
Vía húmeda	Se lleva a cabo a través de la mezcla de polvos en presencia de un líquido de granulación, agua o disolvente de naturaleza orgánica que puede llevar disuelto un agente aglutinante, o incorporarse con el resto de los componentes de la mezcla para favorecer la adhesión de las partículas, una vez que el granulado sea sometido a secado.
Fusión	Se lleva cabo mediante la adición de un agente aglutinantes sólido a temperatura ambiente pero que tiene la propiedad de fundir a temperaturas relativamente bajas. Por lo general, las temperaturas de trabajo comprenden el intervalo de 50 a 80 °C y son de naturaleza hidrofílica o lipofílica. El aglutinante se puede incorporar fundido sobre la mezcla de polvos precalentada o en forma sólida junto con el resto de las componentes de la mezcla.

En la figura 43 se detallan los elementos básicos de granuladores vía húmeda que pueden ser utilizados durante la producción de un sistema farmacéutico osmótico. Para el caso particular del granulador de lecho fluido se cuenta con un sistema de secado posterior a la etapa de granulación (Ochoa, et al., 2006).

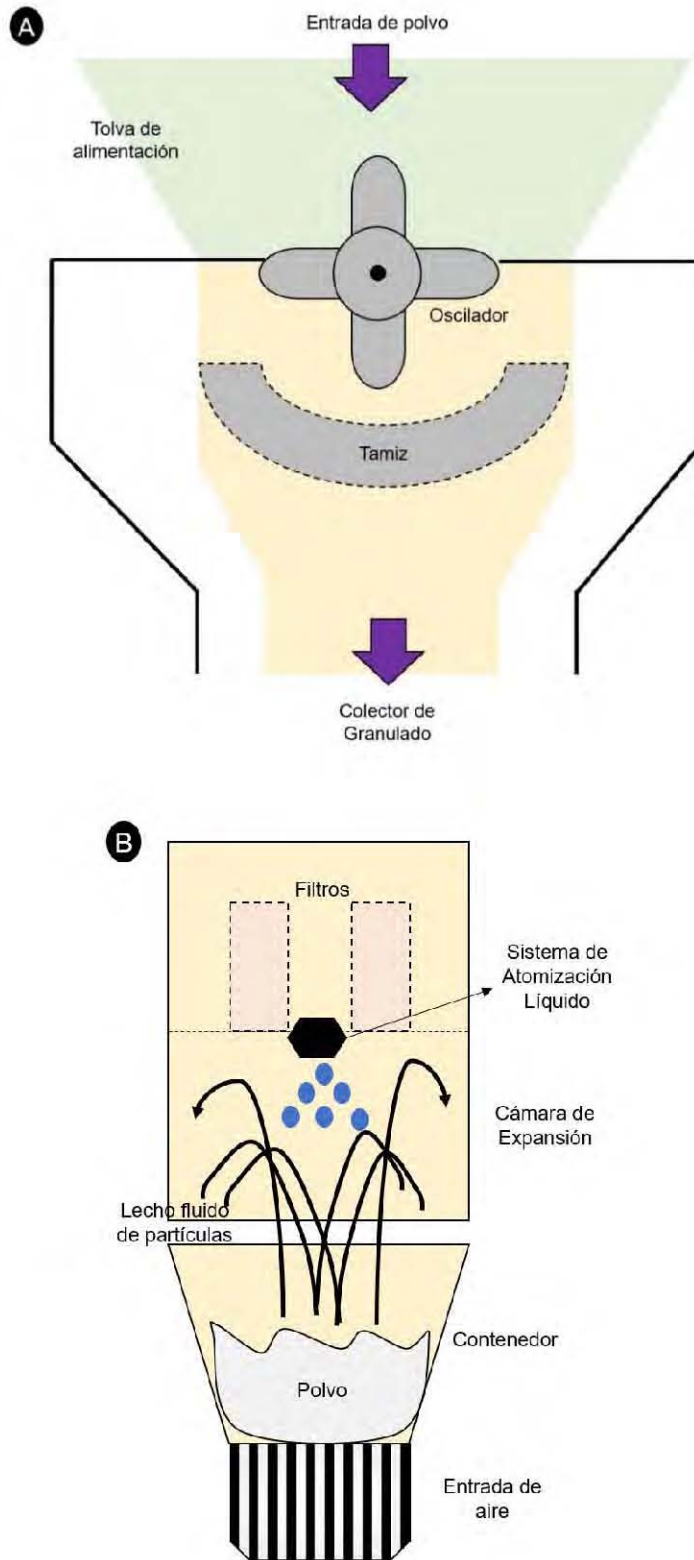


Figura 43. A. Granulador convencional con oscilador y tamiz. B. Granulador de lecho fluido. Modificada de: (Ochoa, et al., 2006).

4.2.4. COMPRESIÓN.

La producción de sistemas PPOP demanda la compresión de la capa de empuje y la capa de fármaco. Con base en un estudio realizado por Missaghi y colaboradores en 2014, se determinó que es requerida una fuerza de al menos 0.7 kN para comprimir la capa de fármaco, seguida de una fuerza de compresión principal mínima de 7 kN para lograr la adhesión de ambas capas y formar el núcleo bicapa (Missaghi, et al., 2014). El proceso de compresión directa se puede clasificar en 3 etapas generales. En la primera fase el punzón inferior desciende dentro de la matriz, dando lugar a una cavidad de granulado que fluirá como consecuencia de la gravedad, la profundidad del punzón inferior determinará el volumen de la cámara de compresión y, por lo tanto, el peso del comprimido. En la segunda fase una aplicación de la fuerza, debida al punzón superior o bien por ambos punzones, generará que se comprima la bicapa confiriendo dureza al núcleo. Por último, el ascenso del punzón superior permite que el comprimido alcance la matriz, y posteriormente el punzón inferior permite que el núcleo bicapa sea eyectado (Villar Alvez, 2017).

La compresión directa resulta ser una metodología adecuada para la obtención de núcleos bicapa ya que, al aplicar la fuerza de los punzones al granulado, desde el punto de vista fisicoquímico puede ocurrir el reordenamiento o empaquetamiento de partículas, lo que provoca un acoplamiento, así como el deslizamiento de unas contra otras formando así una estructura de menor porosidad. Otro fenómeno que ocurre durante el proceso de compresión es la fragmentación de partículas, esto debido al desgaste de la superficie de estas. Por otra parte, ocurre una deformación de las partículas debido al incremento de la fuerza aplicada durante la compresión. Dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de las partículas del granulado puede ocurrir el fenómeno de reordenamiento o el fenómeno de deformación (Villar Alvez, 2017).

Las tableteadoras que pueden ser utilizadas para la fabricación de este tipo de sistemas pueden ser excéntricas (cuentan con una sola matriz y tolva móvil) o bien, rotativas (cuentan con varias estaciones y una tolva fija) (Villar Alvez, 2017).

Durante la compresión para la obtención de núcleos bicapa, es importante realizar los controles en proceso y la evaluación de calidad para determinar si las tabletas pueden ser recubiertas con la disolución o dispersión para formar la membrana semipermeable. Con base en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos décimo primera edición, los controles en proceso al que serán sometidos los núcleos son los que se citan en la tabla 22:

Tabla 22. Controles en proceso de los núcleos bicapa durante la compresión directa. (Consejo Técnico de la CPFEUM, 2014).

Control en Proceso	Descripción
Friabilidad	<p>El control en proceso de friabilidad permite medir la capacidad del núcleo bicapa de resistir la abrasión o desgaste por fricción generado durante la manipulación, envasado o transporte. Para calcular friabilidad se emplea la siguiente ecuación:</p> $Friabilidad = \left(\frac{P_i - P_t}{P_i} \right) \times 100$ <p>La muestra cumple con la prueba si después del ciclo de rotaciones las unidades empleadas sólo presentan pérdidas de masa por astillamiento o abrasión correspondiente a un peso promedio no mayor de 1.0%.</p>
Dureza	<p>El control en proceso de dureza permite medir la capacidad del núcleo bicapa de resistir efecto a diversas condiciones de tal manera que llegue al paciente sin rupturas ni desgaste. El equipo utilizado es un durómetro y el valor de dureza deberá reportarse en Kp. Donde 1 Kp = 1 kg F = 9.807 N. La muestra cumple si los resultados de dureza se encuentran dentro del intervalo establecido con base en las especificaciones de diseño.</p>
Espesor	<p>El control en proceso de espesor debe realizarse como mínimo al inicio, medio y fin del proceso de compresión. El instrumento utilizado es un vernier. La muestra cumple con la prueba si los resultados de espesor se encuentran dentro del intervalo establecido con base en las especificaciones.</p>

4.2.5 RECUBRIMIENTO.

Como se mencionó anteriormente, el recubrimiento es una etapa fundamental en la producción de tabletas osmóticas ya que permite la generación de la membrana semipermeable. En un estudio realizado por Yang y colaboradores en 2018, se preparó y caracterizó un sistema osmótico de administración de fármacos recubiertos con polvo seco (ODDS) usando una tecnología innovadora de recubrimiento en polvo. La adhesión del polvo de recubrimiento a la superficie del núcleo se realizó mediante una pistola de pulverización electrostática, seguido de un paso de curado para permitir que las partículas con propiedades electrostáticas se fusionaran y formaran una película de revestimiento continua, uniforme y fuerte correspondiente a la membrana semipermeable del dispositivo (Yang, et al., 2018).

El proceso de recubrimiento en polvo se realizó en un sistema de bandeja de revestimiento a escala laboratorio. El sistema de recubrimiento consistía en un bombo de acero inoxidable de 14 cm de diámetro y cuatro deflectores de aluminio dentro de la pared del bombo, una pistola de pulverización electrostática, un alimentador de polvo y un sistema de pulverización de plastificante líquido. El proceso de recubrimiento estaba dividido en tres etapas: La primera etapa correspondía al precalentamiento durante un tiempo de 20 minutos a una temperatura preestablecida. La segunda etapa correspondía a la adhesión de polvo durante la cual, el plastificante líquido se pulverizó sobre la superficie de los núcleos osmóticos precalentados, seguido de una pulverización de polvos de recubrimiento con una pistola electrostática que permitía formar la primera capa de adhesión. La última etapa consistía en mantener a las tabletas en el bombo por un periodo de tiempo preestablecido para permitir el revestimiento depositado de partículas y permitir la formación de una película continua y uniforme (Yang, et al., 2018).

En la figura 44 se esquematiza el sistema de recubrimiento empleado en esta investigación:

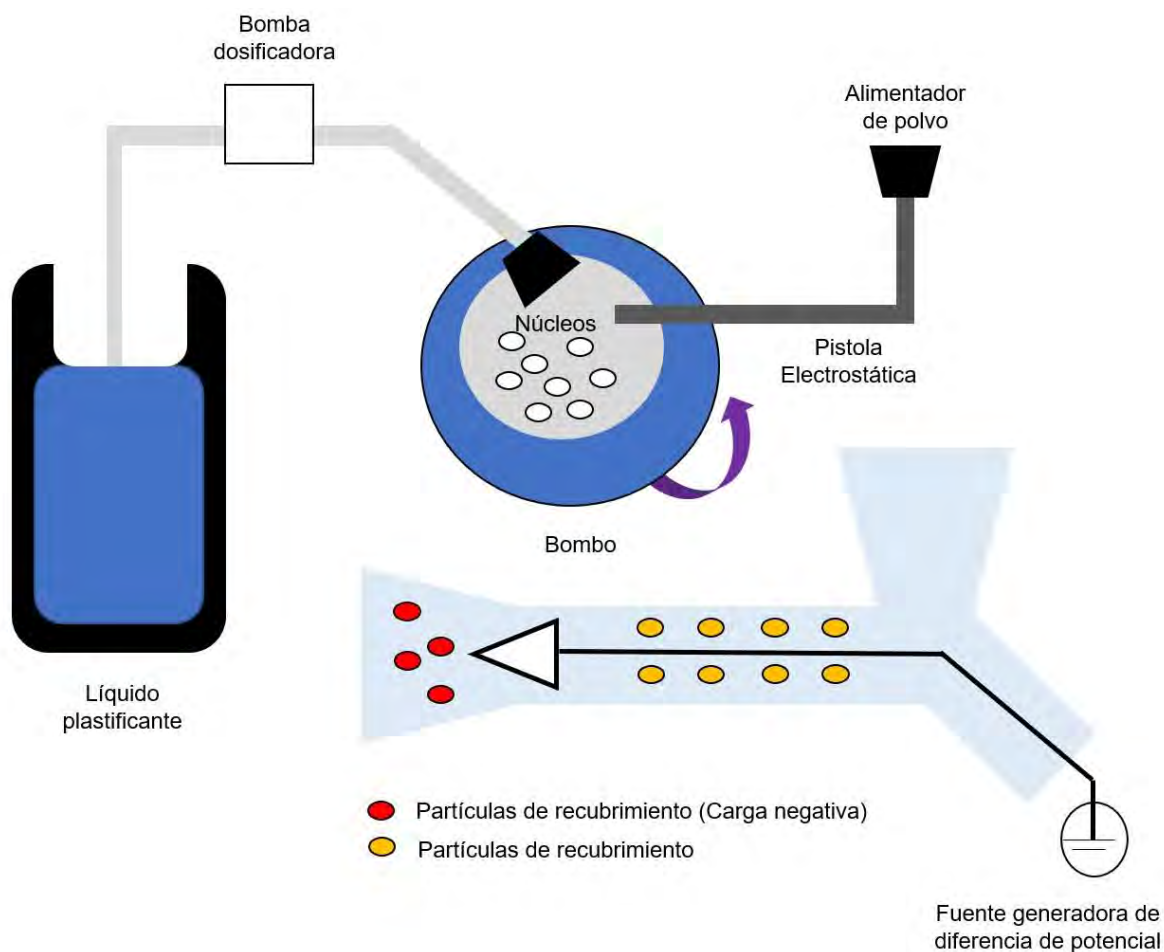


Figura 44. Proceso de recubrimiento en polvo. En color azul cielo se visualiza la transferencia y la generación de carga electrostática al interior de la pistola debido a una fuente generadora de diferencia de potencial. Modificada de: (Yang, et al., 2018).

La alternativa mostrada anteriormente no es excluyente, por lo que dependiendo de las propiedades del núcleo que se desee recubrir pueden ser empleados métodos convencionales de recubrimiento.

4.2.6. PERFORADO.

Cuando se ha realizado el recubrimiento de los núcleos que compondrán al sistema farmacéutico osmótico, la etapa final consiste en la perforación del orificio de liberación del fármaco. Existen diversas tecnologías para lograr una perforación adecuada, tales como taladrado mecánico y la perforación láser, siendo esta última la de mayor uso (Wu, et al., 2016).

Cuando se realiza un perforado láser, es importante mantener los siguientes controles en proceso, ya que pueden afectar notablemente la calidad de los orificios y afectar el perfil de liberación biofarmacéutico:

- Potencia del láser.
- Ancho del pulso.
- Frecuencia del pulso.
- Posición del plano de enfoque.
- Número de pulsos.

En un estudio realizado por Wu y colaboradores en 2016 se desarrolló una metodología de evaluación de las perforaciones realizadas a diferentes sistemas farmacéuticos osmóticos mediante sistemas computacionales. Las evaluaciones convencionales se habían limitado únicamente a la medición bidimensional de los diámetros del orificio, por lo que la metodología propuesta por este grupo de trabajo consistió en medir cuantitativamente las arquitecturas tridimensionales de los orificios utilizando radiación sincrotrón tomografía computarizada (Wu, et al., 2016).

Durante el estudio, se esperaba una estructura cilíndrica para el orificio de liberación, sin embargo, como se muestra en la figura 45 la forma inesperada correspondía a la de un cono invertido (Wu, et al., 2016).

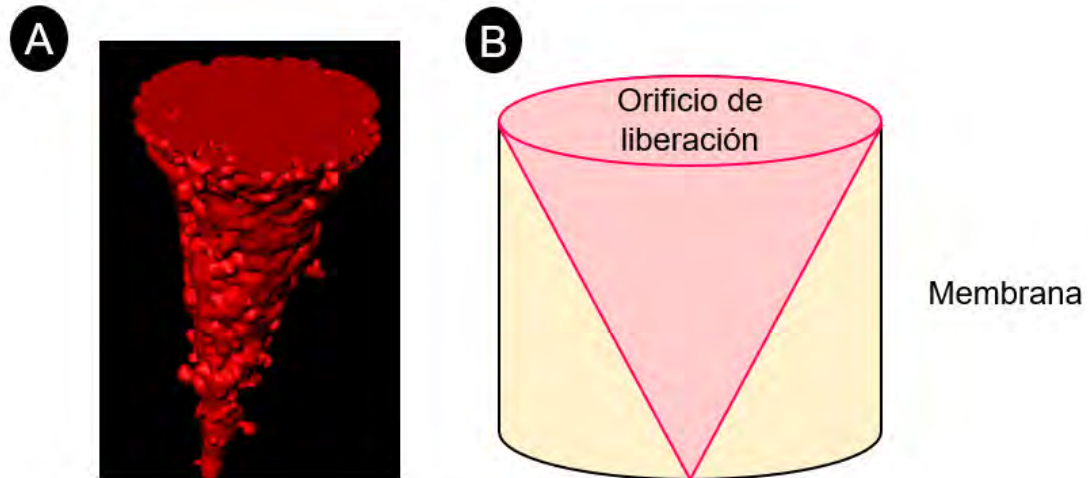


Figura 45. Perforado de tableta osmótica empleando láser. En A se puede observar la imagen obtenida por radiación sincrotrón tomografía computarizada del orificio aislado, en B se muestra el modelo de cilindro y cono invertido para la representación tridimensional más sencilla de este método. Modificada de: (Wu, et al., 2016).

La justificación a esta geometría obtenida durante el estudio menciona que el material se funde y se solidifica de nuevo una vez que se genera el orificio ya que la energía del láser en el borde es más débil que la región central formando un cono. Asimismo, se demostró que la membrana alrededor del borde sobresalía de la superficie de la tableta osmótica, esto se logró evidenciar por la baja reflexión y buena absorción de los materiales del núcleo de recubrimiento, así como la generación de energía térmica cuando la membrana y el láser entran en contacto. Esta metodología permite tener una imagen real del orificio y ser útil para dar un seguimiento durante el proceso de perforado (Wu, et al., 2016).

4.3. INCUMPLIMIENTO DURANTE LA PRODUCCIÓN DE SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.

Una vez que se ha desarrollado el Procedimiento Normalizado de Operación para producir un sistema farmacéutico osmótico, se deben tomar en cuenta una serie de criterios que den soporte al proceso y se puedan tomar acciones inmediatas en caso de presentar algún problema. Así con base en las BPF de medicamentos cualquier incumplimiento a los requisitos preestablecidos en el Procedimiento



Normalizado de Operación deberá documentarse como una desviación o no conformidad. Así, el lote que incumpla deberá ser sometido a una investigación que permita determinar la causa raíz de la no conformidad y evitar su recurrencia (Secretaría de Salud, 2016).

En las figuras 46 a 48, con base en las disposiciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos se sugiere un formato de reporte de no conformidad o desviación que permitirá facilitar la investigación que llevará a la identificación de la causa raíz y a la implementación de acciones correctivas y/o preventivas:

REPORTE DE NO CONFORMIDAD O DESVIACIÓN

Sección I: Identificación del Producto.

Laboratorio o Área	
Producto	
Lote	
Etapas del Proceso	

Sección II: Descripción de la No Conformidad o Desviación.

Incumplimiento:
Descripción de la no conformidad o desviación:
Fecha y Hora en qué ocurrió la no conformidad o desviación:
Personal que detectó el evento (Marcar con una X): Investigador () Operador () Inspector de Calidad () Supervisor de Producción () Otro (), especifique:
Cantidad de lotes impactados:
Cantidad de producto que se encuentra impactado por la desviación (Marque con una X y adelante especifique la cantidad con sus unidades respectivas): Total () Parcial () Cantidad:
Descripción de las acciones que se tomaron posterior a la detección de la desviación o no conformidad:

Figura 46. Reporte de no conformidad o desviación. Identificación del producto y descripción de la no conformidad o desviación. Creación propia.

Sección III: Causa Raíz.

En el siguiente diagrama de Ishikawa enliste brevemente las posibles causas que pudieron generar la desviación o no conformidad. En caso de que una espina no aplique colocar las siglas NA y cancelar con buenas prácticas de documentación.

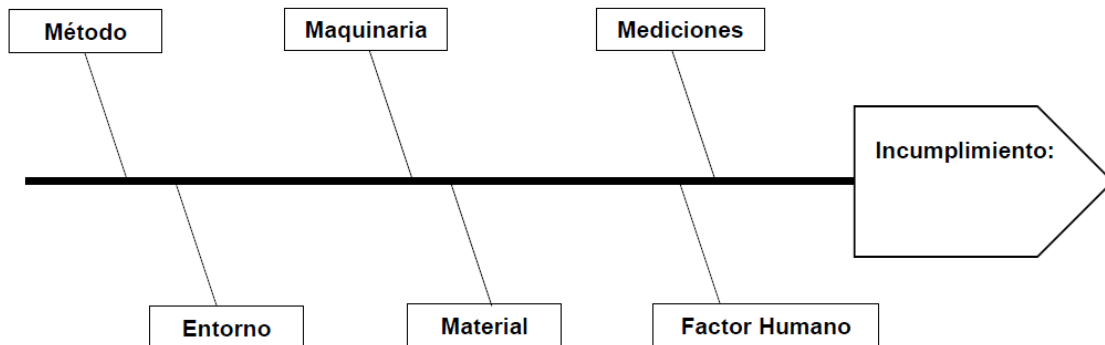


Figura 47. Reporte de no conformidad o desviación (Continuación). Diagrama de Ishikawa para determinar la posible causa raíz. Creación Propia.

Sección IV. Evaluación del impacto (Marque con una X, en caso de no aplicar solamente colocar las siglas NA).

La seguridad del paciente se encuentra en riesgo debido a la desviación.	
La calidad del producto se ve afectada de manera total.	
La calidad del producto se ve afectada de manera parcial y puede ser sometida a un reproceso.	
La desviación tiene impacto regulatorio.	
La desviación se detectó durante la producción.	
La desviación se detectó posterior al evento de producción debido a pruebas de control de calidad.	
La desviación ocurre por primera vez.	
La desviación ha tenido recurrencia durante la investigación.	

Figura 48. Reporte de no conformidad o desviación (Continuación). La evaluación del impacto involucra determinar los riesgos generales de calidad y salud al paciente como consecuencia de la desviación. Creación propia.

Sección V. Seguimiento de la desviación.

Anexar junto con este reporte la documentación relevante durante la investigación de la desviación (gráficos, tablas, diagramas, entre otras herramientas técnicas y/o estadísticas). Toda la documentación debe cumplir con buenas prácticas.

Sección VI. Implementación de la acción preventiva y/o correctiva (CAPA).

Causa Raíz de la desviación o no conformidad (Descripción breve):	
Acciones para evitar la recurrencia de la desviación o no conformidad (Descripción breve):	
Fecha de cierre de la desviación o no conformidad	
Persona que realizó la investigación (Nombre y Firma)	
Persona que verifica el cierre de la investigación (Nombre y Firma)	

Figura 49. Reporte de no conformidad o desviación (Continuación). Con base en la NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, se establece, en el apartado 5.6.1. CAPA, la existencia de un sistema para la implementación de acciones correctivas y/o preventivas que resulten de las no conformidades o desviaciones y se debe establecer una metodología de investigación que incluya el uso de herramientas técnicas y/o estadísticas para determinar la causa raíz. Creación propia.

CAPÍTULO 5. PERSPECTIVAS EN MATERIA DE SALUD PÚBLICA CON RELACIÓN A SISTEMAS FARMACÉUTICOS OSMÓTICOS.

5.1. PERSPECTIVAS.

En este trabajo se han establecido las consideraciones más importantes relacionadas con el desarrollo y fabricación de sistemas farmacéuticos osmóticos, sin embargo, se debe abordar el aspecto de seguridad como requisito previo tanto en investigación pre-clínica como en investigación clínica. Para tal efecto, diversas investigaciones han tenido un enfoque farmacocinético basado en fisiología (PBPK) y los modelos de absorción de fármacos en productos de liberación modificada, especialmente bombas osmóticas. El propósito de estos estudios consiste en evaluar la correlación existente entre el comportamiento *in vivo* e *in vitro* de los sistemas farmacéuticos osmóticos ya que son menos susceptibles al ambiente circundante del tracto gastrointestinal como el pH y las interacciones con los alimentos (Ni, et al., 2017). Lo anterior ha permitido que el número de productos comercializados que involucran sistemas farmacéuticos osmóticos haya aumentado considerablemente desde 1999 ya que los principales beneficios clínicos se relacionan con la capacidad de mejorar la tolerabilidad del tratamiento y la adherencia terapéutica por parte del paciente (Malaterre, et al., 2009).

Con base en datos de la Organización Mundial de la Salud, de los 56.4 millones de defunciones que se registraron en 2016, más del 54% están asociadas a enfermedades cardiovasculares tales como enfermedad isquémica del corazón e infarto, infecciones de las vías respiratorias, Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus, VIH/SIDA y tuberculosis (Organización Mundial de la Salud, 2016). Mientras que en nuestro país las principales tres causas de muerte están asociadas a enfermedad isquémica, enfermedad cerebro vascular y diabetes mellitus (Soto Estrada, et al., 2016). Estos datos estadísticos permiten a las autoridades sanitarias mejorar la orientación de las actividades a futuro en materia de salud pública y abriendo oportunidad al desarrollo de nuevas formulaciones en la industria farmacéutica y laboratorios de

investigación de entidades públicas (Organización Mundial de la Salud, 2016; Soto Estrada, et al., 2016). Así, de acuerdo con diferentes investigaciones realizadas los productos que se mencionan en la tabla 23 representan a los de mayor venta de sistemas farmacéuticos osmóticos empleados para el tratamiento de las enfermedades mencionadas con anterioridad.

Tabla 23. Principales productos farmacéuticos basados en tecnología de bomba osmótica indicados para las enfermedades que representan las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Modificada de: (Malaterre, et al., 2009; Ni, et al., 2017).

Nombre comercial	Laboratorio Productor	Fármaco	Indicación(es)
Glucotrol XL®	Pfizer®	Glipizida	Hiper glucemia
Procardia XL®	Pfizer®	Nifedipino	Angina vasoespástica
Fortamet ER®	Actavis®	Clorhidrato de Metformina	Hiper glucemia
Cardura CR®	Pfizer®	Doxazosina	Hipertensión Arterial e Hiperplasia Prostática Benigna
Teczem®	Merck®/Aventis®	Enalapril/Diltiazem	Hipertensión Arterial y Angina vasoespástica
Minipress XL	Pfizer®	Clorhidrato de Prazosina	Hipertensión Arterial
AltoPlus XR	Andrx®/Takeda®	Clorhidrato de Metformina/Clorhidrato de Plioglitazona	Hiper glucemia
Covera HS	Pfizer®	Verapamilo	Hipertensión Arterial, Angina vasoespástica y Trastornos del ritmo cardiaco.

Resulta importante destacar que los sistemas farmacéuticos osmóticos en el mercado no solamente están enfocados a los problemas de salud pública mencionados anteriormente, sino que se ha diversificado hacia el tratamiento de otras patologías tales como: desórdenes respiratorios, enfermedades del tracto gastrointestinal, desórdenes metabólicos, dolor, trastornos psiquiátricos, etcétera (Ni, et al., 2017).

Lo anterior permite visualizar la cantidad de esfuerzos realizados para el desarrollo de sistemas farmacéuticos osmóticos, lo que implica un incremento dinámico en la aparición de nuevos productos en el mercado asociados a esta tecnología. Por otra parte, dicho incremento está estrechamente relacionado con la expiración de patentes primarias de sistemas farmacéuticos osmóticos y la creciente demanda por parte de autoridades sanitarias para la mejora de la adherencia, así como la tolerabilidad al tratamiento (Malaterre, et al., 2009).

Además, el uso de animales de laboratorio sigue siendo fundamental dentro del ciclo de desarrollo de un nuevo medicamento. En particular los principales modelos animales de evaluación de sistemas farmacéuticos osmóticos son: rata, ratón, conejo y perro (Bailey, et al., 2014). Así dentro de la investigación pre-clínica, otra de las prioridades del uso de sistemas farmacéuticos osmóticos ha representado un reto en la investigación de enfermedades crónico – degenerativas tales como osteoartritis, Alzheimer y esclerosis múltiple, ya que tienen causas poco conocidas y tasas de progresión poco predecibles. Debido al comportamiento farmacocinético de las bombas osmóticas, estos sistemas resultan ser excelentes alternativas para la investigación de fármacos destinados al tratamiento de estas enfermedades (Wiley, et al., 2016).

Por lo tanto, los retos que se presentan en materia de investigación y desarrollo de sistemas farmacéuticos osmóticos son:

- Desarrollar investigaciones sólidas en materia de salud animal, que complementen a la investigación de sistemas farmacéuticos osmóticos para salud humana.
- Desarrollar investigaciones sólidas relacionadas con la validación de métodos analíticos con relación a sistemas farmacéuticos osmóticos.
- Invertir en investigación y desarrollo de formulaciones basadas en esta tecnología para otras patologías relacionadas con las primeras 10 causas de mortalidad en México y el mundo.
- Optimizar las etapas de producción de sistemas farmacéuticos osmóticos empleando metodologías más novedosas y a un menor costo.

- Realizar estudios de cohorte, metaanálisis y revisiones sistemáticas para establecer parámetros de seguridad y eficacia de sistemas farmacéuticos osmóticos empleados en el tratamiento de las enfermedades que representan los mayores problemas de salud pública en México y el Mundo.

Así, la gran variedad de dispositivos basados en tecnología de bomba osmótica permite una adaptación interesante del sistema a las propiedades del fármaco y su dosificación. En conclusión, los beneficios clínicos de estos dispositivos radican principalmente en la capacidad del medicamento para liberar el fármaco a una velocidad determinada independientemente de los parámetros fisiológicos del paciente representando una ventaja frente a formulaciones convencionales lo que permite una mayor adherencia y tolerabilidad al tratamiento, ya que el intervalo de tiempo de efecto terapéutico se encuentra entre 10 – 24 h (Malaterre, et al., 2009; Ni, et al., 2017).

5.2. CONCLUSIONES.

Con base en los objetivos del presente trabajo monográfico de actualización:

- Se llevó a cabo la revisión documental de los antecedentes históricos involucrados en el desarrollo de Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.
- Se estableció la clasificación general de los Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.
- Se determinaron las consideraciones de preformulación, formulación y evaluación de los Sistemas Farmacéuticos Osmóticos.
- Se describieron las etapas generales de producción de sistemas farmacéuticos osmóticos y la documentación de no conformidades o desviaciones durante las diferentes etapas del proceso.
- Se determinaron las perspectivas que se presentan para los diferentes sistemas farmacéuticos osmóticos en materia de investigación pre-clínica y uso clínico para las enfermedades de mayor impacto en salud pública.

REFERENCIAS

1. Ahuja, N., Kumar, V. & Rathee, P., 2012. Osmotic-Controlled Release Oral Delivery System: An Advanced Oral Delivery Form. *The Pharma Journal*, 1(7), pp. 116 - 124.
2. Alba Quintanilla, F., 2005. Abbé Nollet y el "huevo eléctrico". Un precursor de tubos de rayos X en el siglo XVIII. *Anales de Radiología*, 4(1), pp. 365 - 270.
3. Alhnan, M. y otros, 2016. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical Research*, 33(1), pp. 1817-1832.
4. Amidon, G., Lennernäs, A., Shah, V. & Crison, J., 1995. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), pp. 413-420.
5. Anderson, S., 2005. *Making Medicines: A brief history of pharmacy and pharmaceuticals*. USA: Pharmaceutical Press.
6. Appel, L. & Zentner, G., 1991. Use of Modified Ethylcellulose Lattices for Microporous Coating of Osmotic Pumps. *Pharmaceutical Research*, 8(5), pp. 600 - 604.
7. Atkins, P. & De Paula, J., 2013. *Elements of Physical Chemistry*. 6ª Ed. USA, Oxford University Press.
8. Attwood, D. & Florence, A., 2008. *Physical Pharmacy*. USA, Pharmaceutical Press.
9. Baena, Y. y otros, 2006. Sistemas osmóticos de administración oral. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 35(2), pp. 192 - 211.
10. Bailey, J., Thew, M. & Balls, M., 2014. An Analysis of the Use of Animal Models in Predicting Human Toxicology and Drug Safety. *ATLA*, 42(1), pp. 181-199.
11. Chang, R., 2008. *Fisicoquímica para las ciencias químicas y biológicas*. 3ª Ed. México, McGraw-Hill Interamericana.
12. Cheng, L. y otros, 2017. Aqueous Polymer Dispersion Coating Used for Osmotic Pump Tablets: Membrane Property Investigation and IVIVC Evaluation. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 19(1), pp. 242-250.
13. Cheng, L. y otros, 2018. Release Mechanism Between Ion Osmotic Pressure and Drug Release in Ionic-Driven Osmotic Pump Tablets. *AAPS PharmSciTech*, 19(2), pp. 803-811.

14. Consejo de Salubridad General, 2015. *Guía de Estudios de Bioequivalencia de Medicamentos Sólidos Orales de Liberación Modificada*. [En línea] Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/as/documents/registrosanitariomedicamentos/guias/Gu%C3%ADa%20de%20bioequiv%20de%20med%20s%C3%B3lidos%20orales%20de%20liberaci%C3%B3n%20modificada.pdf> [Último acceso: 12 junio 2018].
15. Consejo Técnico de la CPFEUM, 2014. Pruebas Físicas en Procesos de Fabricación de Formas Farmacéuticas. En: *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Tomo I*. México: FEUM, pp. 512-523.
16. Deepak, S. & Kumar, H., 2012. Osmotic Pump Drug Delivery: A Novel Approach. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2(2), pp. 661 - 670.
17. Foust, A. y otros, 1999. *Principles of Unit Operations*. Segunda ed. Estados Unidos de América: John Wiley and Sons Inc..
18. Godínez Reséndiz, R. & Aceves Pastrana, P., 2014. El surgimiento de la industria farmacéutica en México (1917 - 1940). *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 45(2), pp. 55 - 68.
19. Hernández Sampieri, R. y otros, 2014. Metodología de la Investigación. México, McGraw Hill, pp. 14-18.
20. Hernández Torres, J. E. & Melgoza Contreras, L. M., 2014. Principales sistemas osmóticos orales. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 45(3), pp. 07 - 16.
21. Higuchi T., 1973. *Osmotic dispenser with collapsible supply container*. Estados Unidos, Patente nº 3,760,805.
22. INTECH, 2012. *Pharmaceutically used plasticizers: Recent Advances in Plasticizers..* [En línea] Disponible en: http://cdn.intechopen.com/pdfs/32869/InTech-Pharmaceutically_used_plasticizers.pdf [Último acceso: 27 junio 2018].
23. Kanagale, P. y otros, 2007. Formulation and Optimization of Porous Osmotic Pump-based controlled Release System of Oxybutynin. *AAPS PhramSciTech*, 8(3), pp. 01 - 07.
24. Keraliya, R. y otros, 2012. Osmotic Drug Delivery System as a Part of Modified Release Dosage Form. *ISRN Pharmaceutics*, pp. 01-09.
25. KPMG International, 2017. La Industria Farmacéutica Mexicana. *KPMG Actualidades*, I(1), pp. 06-19.

26. Laboratorios Gador S.A., 2012. *Historia de la Farmacia*. [En línea] Disponible en: <http://www.gador.com.ar/wp-content/uploads/2015/04/historia-farmacia.pdf> [Último acceso: 16 Marzo 2018].
27. Laza, J., Pérez, L. & Ruíz, L., 2014. *Propiedades de los polímeros en estado sólido: Transición vítrea*. [En línea] Disponible en: [https://ocw.ehu.es/pluginfile.php/8680/mod_resource/content/1/Tema 3. Estado amorfo. Transicion_vitrea.pdf](https://ocw.ehu.es/pluginfile.php/8680/mod_resource/content/1/Tema_3_Estado_amorfo_Transicion_vitrea.pdf) [Último acceso: 18 junio 2018].
28. Li, W. y otros, 2008. In Vitro and In Vivo Evaluation of a Novel Push-Pull Osmotic Pump with Orifices on Both Side Surfaces. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34(1), pp. 1350 - 1355.
29. Lui, X., Williams III, R. & Zhang, F., 2018. Characterization of amorphous solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 48(1), pp. 19-41.
30. Malapani, A., 2016. Galen on Pharmacology: his scientific way of thinking and contribution to the Pharmacology of Cyprus. *History of Medicine*, 3(3), pp. 230 - 242.
31. Malaterre, V., Ogorka, J., Loggia, N. & Gurny, R., 2009. Oral Osmotically Driven Systems: 30 years of development and clinical use. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73(1), pp. 311-323.
32. McClelland, G., Sutton, S., Engle, K. & Zentner, G., 1991. The Solubility-Modulated Osmotic Pump: In Vitro/In Vivo Release of Diltiazem Hydrochloride. *Pharmaceutical Research*, 8(1), pp. 89 - 92.
33. Missaghi, S. y otros, 2014. Investigation of Critical Core Formulation and Process Parameters for Osmotic Pump Oral Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*, 15(1), pp. 149-160.
34. Muzzio, F. y otros, 2004. Solids Mixing. En: *Handbook of industrial mixing: Science and Practice*. Estados Unidos de América: John Wiley and Sons, Inc., pp. 887-936.
35. Ni, Z. y otros, 2017. Physiologically Based Pharmacokinetic and Absorption Modeling for Osmotic Pump Products. *The AAPS Journal*, 19(4), pp. 1045-1053.
36. Ochoa, L. y otros, 2006. Granulación por fusión en mezcladores granuladores de alta velocidad. *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia*, 13(1), pp. 40-47.

37. Organización Mundial de la Salud, 2016. *The top 10 causes of death*. [En línea] Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Último acceso: 07 septiembre 2018].
38. Perrie, Y. & Rades, T., 2012. *Pharmaceutics: Drug Delivery and Targeting*. 2ª Ed. USA, Pharmaceutical Press, pp. 11-12.
39. Rahalkar, H., 2012. Historical Overview of Pharmaceutical Industry and Drug Regulatory Affairs. *Pharmaceutical Regulatory Affairs*, S11(2), pp. 01 - 11.
40. Rojas Ponce, G., 2016. *Muestreo y Preparación de la Muestra (Tema 4: Separaciones mecánicas)*. [En línea] Disponible en: <https://laboratoriosuperior.files.wordpress.com/2016/02/tema-4-separaciones-mecc3a1nicas.pdf> [Último acceso: 28 agosto 2018].
41. Rose, S. & Nelson, J., 1955. A continuous long-term injector. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, 33(1), pp. 415 - 420.
42. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6ª ed. USA, Pharmaceutical Press.
43. Schebor, C., 2000. *Estudios sobre la transición vítrea y la estabilidad de biomateriales de baja humedad*. [En línea] Disponible en: http://digital.bl.fcen.uba.ar/download/tesis/tesis_n3227_Schebor.pdf [Último acceso: 18 junio 2018].
44. Secretaría de Salud, 2009. *Ley General de Salud, Capítulo IV, Artículo 221*. [En línea] Disponible en: http://www.salud.gob.mx/cnts/pdfs/LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf [Último acceso: 04 junio 2018].
45. Secretaría de Salud, 2016. *Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos*. [En línea] Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016 [Último acceso: 04 agosto 2018].
46. Simonazzi, A., Bermúdez, J. M. & Palma, S. D., 2015. Dispersiones Sólidas: Una estrategia tecnológica para aumentar la velocidad de disolución de fármacos en formas farmacéuticas sólidas. *Pharmaceutical Technology*, 1(137), pp. 64-70.
47. Soto Estrada, G., Moreno Altamirano, L. & Pahua Díaz, D., 2016. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. *Revista de la Facultad de Medicina*, 59(6), pp. 08-22.

48. Sridhar, I., Joshi, B., Wankhede, V. & Doshi, J., 2013. Solid Dispersions: an Approach to Enhance Solubility of poorly Water Soluble Drug. *Journal of Scientific and Innovative Research*, 2(3), pp. 685-694.
49. Tian, Z. y otros, 2016. Controlling Release of Integral Lipid Nanoparticles Based on Osmotic Pump Technology. *Pharmaceutical Research*, 33(1), pp. 1988-1997.
50. Tuntikulwattana, S. y otros, 2010. Development and Optimization of Micro/Nanoporous Osmotic Pump Tablets. *AAPS PharmSciTech*, 11(2), pp. 924-935.
51. Villar Alvez, J., 2017. *Factores que afectan a la compresión de tabletas*, España, Infarma.
52. Volantino, V. & Cornejo, J., 2000. *Determinación de la permeabilidad al vapor de agua de los materiales de construcción*. [En línea] Disponible en: http://www.infohab.org.br/encac/files/1995/ENCAC95_147_152.pdf [Último acceso: 25 junio 2018].
53. Wiley, M. y otros, 2016. Use of Osmotic Pumps to Establish the Pharmacokinetic - Pharmacodynamic Relationship and Define Desirable Human Performance Characteristics for Aggrecanase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(1), pp. 5810-5822.
54. Wright, J. y otros, 2001. An in vivo/in vitro comparison with a leuprolide osmotic implant for the treatment of prostate cancer. *Journal of Controlled Release*, 75(1), pp. 01 - 10.
55. Wu, L. y otros, 2016. Three dimensional structural insight of laser drilled orifices in osmotic pump tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93(1), pp. 287-294.
56. Yang, Q., Ma, Y. & Zhu Jesse, 2018. Dry powder coated osmotic drug delivery system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111(1), pp. 383 - 392.
57. Yu, L. y otros, 2013. Calculating osmotic pressure of xylitol solutions from molality according to UNIFAC model and measuring it with air humidity osmometry. *Pharmaceutical Development and Technology*, 19(7), p. 853-855.
58. Zamora Ramos, E. y otros, 2016. *Informe sobre la salud de los mexicanos 2016*. [En línea] Disponible en: <http://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-evaluacion-del-desempeno?idiom=es-MX> [Último acceso: 06 Marzo 2018].
59. Zhang, X. y otros, 2015. Application of hot-melt extrusion technology for designing an elementary osmotic pump system combined with solid dispersion for a novel poorly water-soluble antidepressant. *Pharmaceutical Development and Technology*, 21(8), pp. 1006 -1014.