

Trabajo científico

Impacto del recubrimiento estético sobre la liberación de tabletas osmóticas bicompartimentales de Nifedipino

Impact of esthetic coating on the release of Nifedipine push-pull osmotic tablets

Tania Zúñiga-Hidalgo,¹ Gabriela León-Rosario,¹ Efrén Hernández-Baltazar,²
Luz María Melgoza-Contreras¹

¹Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco

² Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Resumen

En el presente trabajo se elaboraron dos formulaciones de comprimidos osmóticos bicompartimentales de nifedipino variando el peso molecular del agente viscosante (HPMC). Se elaboraron en prensa hidráulica y se recubrieron con acetato de celulosa butírico con orificio de 1 mm. Posteriormente, a los comprimidos se les aplicó un recubrimiento estético para evaluar su influencia en la liberación. Se realizó la prueba de disolución a cada formulación con/sin recubrimiento estético en el aparato 2 con dispositivo de inmersión. Las formulaciones sin recubrimiento estético no cumplieron con el parámetro marcado en la USP 33 para la prueba de disolución a las 13 horas (F1, 66.10% y F2, 76.01%). Los comprimidos con recubrimiento estético si cumplieron los porcentajes de Nifedipino establecidos por la USP a las 13 horas (F1, 81.26% y F2, 86.99%).

Abstract

In the present work two formulations of push-pull osmotic tablets containing Nifedipine were elaborated varying molecular weight of viscous agent (HPMC). Tablets were elaborated in a hydraulic press and coated with cellulose acetate butyrate (CAB-171-15) and had an orifice size of 1mm. Subsequently, the tablets were coated with esthetic coating to study their influence on release rate. Osmotic tablets were tested with and without esthetic coating using dissolution apparatus 2 with sinkers. Tablets without esthetic coating did not reach the percentage of released drug (80 %) established by USP 33 for dissolution test at 13 hours (F1, 66.10 % and F2, 76.01 %). However osmotic tablets with esthetic coating released the percentage required at all times established by the USP at 13 hours, (F1, 81.26 % and F2, 86.99 %).

Palabras clave: Comprimidos osmóticos bicompartimentales, Nifedipino, Acetato de Celulosa Butírico, HPMC, Óxido de Polietileno.

Key words: Push-Pull osmotic tablets, Nifedipine, Cellulose Acetate Butyric, HPMC, Polyethylene Oxide.

Correspondencia:

Dra. L.M. Melgoza Contreras
Departamento de Sistemas Biológicos,
Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco
Calzada del Hueso 1100 Col. Villa Quietud Delegación
Coyoacán C.P. 04960, México D.F., México.
Tel: 54-83-70-00 Ext: 3629
Correo electrónico: lmelgoza@correo.xoc.uam.mx

Fecha de recepción: 15 de febrero de 2013

Fecha de recepción de modificaciones: 17 de julio de 2013

Fecha de aceptación: 15 de agosto de 2013

Introducción

La vía oral es una de las rutas más utilizadas en la administración de la mayoría de los fármacos debido a sus ventajas, como su facilidad de administración, el cumplimiento del tratamiento y la conveniencia del paciente. Los comprimidos osmóticos que contienen Nifedipino pertenecen a los sistemas de liberación controlada que emplean a la presión osmótica para modular la liberación de los fármacos y su liberación es independiente del pH y de otros parámetros fisiológicos.^{1,2}

Los comprimidos osmóticos fueron desarrollados para reducir la frecuencia en la administración de un fármaco que generalmente es empleado en el tratamiento de una enfermedad crónica, como el Nifedipino que es recetado como paliativo de la hipertensión y angina de pecho.^{3,4} Otra ventaja de los comprimidos osmóticos es que su velocidad de absorción es igual a la de eliminación, es decir se obtienen concentraciones plasmáticas constantes en tiempos prolongados. En el caso del Nifedipino, el grado de absorción es importante debido a la respuesta hemodinámica que se presentará y que afectará directamente a la presión arterial y a la respuesta del sistema nervioso (sistema simpático adrenérgico) que controla la vascularización y al corazón.⁵

El Nifedipino administrado por vía oral fue comercializado inicialmente como cápsulas de gelatina blanda con 10mg de Nifedipino disuelto en alcohol isobutílico, glicerina y otros excipientes. Aunque esta formulación ha mostrado ser efectiva, su perfil farmacocinético no es el óptimo. Por esta razón para mejorar dicho perfil se han desarrollado comprimidos de liberación prolongada con 20 y 30 mg, estos últimos llamados GITS (Por sus siglas en inglés *Gastro-Intestinal Therapeutic System*), y comprimidos de liberación controlada con 30 mg (Nifedipino CC, del inglés Coat Core o núcleo recubierto) y como comprimidos osmóticos bicompartimentales se encuentran, Procardia® XL y Adalat® OROS; actualmente todos estos comprimidos se encuentran disponibles en Estados Unidos, en la Comunidad Europea y México.^{6,7}

A los comprimidos bicompartimentales también se les conocen como “*push-pull*”, el cual consiste en un comprimido formado por dos capas, una contiene al principio activo como es el Nifedipino y un agente viscosante donde se suspenderá el fármaco; la segunda capa contiene agentes osmóticos como carbohidratos o sales inorgánicas y orgánicas solubles en agua, además de un agente hinchable; este puede ser un polímero no iónico (por ejemplo, óxido de polietileno) o un polímero iónico (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica) que tiene por función hincharse y expandir su volumen después de absorber

el medio. La tecnología de una tableta osmótica hace uso de una membrana polimérica semipermeable que recubre a la tableta bicompartimental, esta regula el flujo del agua dentro del sistema; además se realiza un orificio de liberación, donde el diámetro es considerado como un parámetro crítico. La liberación del fármaco es impulsada por la segunda capa de la tableta ya que al contener al agente hinchable y al agente osmótico empujará a la primera capa liberando al fármaco.^{2,3,8,9}

Las patentes de los distintos sistemas osmóticos han estado dominadas ampliamente por la compañía Alza, al comercializar muchos productos basados en este sistema, entre ellos se encuentran la minibomba implantable Alzet® y los comprimidos OROS® encargados de liberar fármacos como Salbutamol y Nifedipino. Sin embargo un número de importantes patentes sobre sistemas osmóticos ha expirado o expirará durante los próximos años, por lo que otras compañías pronto podrán incursionar en la elaboración de genéricos.¹⁰

En el presente trabajo se elaboraron dos formulaciones de comprimidos osmóticos bicompartimentales de Nifedipino y se pretende mostrar el efecto de la viscosidad en la capa donde se encuentra el fármaco insoluble, seleccionando 2 derivados de HPMC con diferente peso molecular. Y además evidenciar el grado de influencia del recubrimiento estético sobre los perfiles de liberación en los sistemas desarrollados inicialmente, comparando los comprimidos con y sin recubrimiento estético.

Material y métodos

Material

Los materiales utilizados en este estudio fueron: Nifedipino (Moléculas Finas de México S.A. de C.V. Lote 0100405) y Nifedipino sustancia de referencia proveniente de la Comisión Permanente de la FEUM con pureza del 99.97%. El óxido de polietileno PM 200,000 y PM 5,000,000 (Polyox WSR-80NF Lote VL1955S5I1 y Polyox Coagulant Lote XG0855S5C3), así como Methocel E50 LV Lote WP31555 y Methocel K4M Lote WI23012N01 (Hidroxiopropilmetilcelulosa con 50 y 4,000 mPas de Colorcon de México S. de R.L. de C.V.) El Cloruro de sodio es grado reactivo, J.T. Baker. El fármaco y los excipientes fueron usados tal como se recibieron.

Para el recubrimiento se utilizó Acetato de Celulosa Butírico (CAB-171-15) de Eastman lote GJ1354PG, polietilenglicol 400 (PEG 400) como plastificante, acetona y agua desmineralizada (95:5) como disolventes.

Métodos

Elaboración y control de calidad de los comprimidos osmóticos Elaboración de la capa de fármaco.

Las materias primas correspondientes a la capa de fármaco se mezclaron por 12 minutos en un mezclador de pantalón de 500 ml

y de esta mezcla se pesó la cantidad correspondiente a la primera capa (147 mg) y se comprimió a 0.75 toneladas por 10 s en una prensa hidráulica (Carver, modelo 3912) usando una matriz de 10 mm de diámetro, para obtener núcleos de 220 mg y lotes de 200 núcleos bicompartimentales por formulación. Las formulaciones utilizadas en la elaboración de las tabletas bicompartimentales se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Formulaciones para la elaboración de las tabletas osmóticas bicompartimentales de Nifedipino 30mg.

Capa de fármaco (pull)	Formulación 1 (mg/comprimido)	Formulación 2 (mg/comprimido)
Nifedipino	30.00	30.00
Óxido de polietileno PM 200,000	106.00	99.30
HPMC 4,000 mPas	8.00	-
HPMC 50 mPas	-	14.70
NaCl	3.00	3.00
Subtotal	147.00	147.00
Capa de empuje (push)		
Óxido de polietileno PM 5,000,000	50.50	50.63
NaCl	21.50	21.64
Colorante rojo	1.00	-
Colorante verde	-	0.73
Subtotal	73.00	73.00
Peso de un núcleo bicompartimental	220.00	220.00

Elaboración de la capa osmótica

Se pesaron 73 mg de la mezcla para la capa de empuje y se colocaron en la matriz de 10 mm de diámetro; posteriormente se colocó el comprimido de la capa del fármaco y se comprimió a 0.75 toneladas por 10 s.

Todos los procedimientos y pruebas se realizaron en condiciones de oscuridad parcial con la finalidad de proteger al fármaco que es fotosensible.^{11,12}

Control de calidad

A los comprimidos de las dos formulaciones se les determinaron: dimensiones espesor y diámetro (n=10), variación de peso (n=10), resistencia a la fractura (n=10) y friabilidad (6 g) antes de someterlos al proceso de recubrimiento pelicular.

Membrana semipermeable de los comprimidos

El proceso utilizado en la formación de la membrana semipermeable a los comprimidos bicapa fue el de recubrimiento pelicular en bombo convencional Erweka de 15 litros. Las condiciones empleadas durante el proceso se muestran en la Tabla 2. Las tabletas de los dos lotes se colocaron en el bombo y se adicionaron tabletas placebo de mayor

diámetro para llegar al peso de 488 g.

Tabla 2. Parámetros y condiciones tomados durante el proceso de recubrimiento pelicular.

Condiciones de operación	Parámetro
Carga del Bombo (g)	488
Velocidad del bombo (rpm)	Precautado: 10 Proceso: 15 Pulido: 10
Temperatura (°C)	Precautado: 26 Proceso: 25-33 Pulido: 25
Dosificación de dispersión (g/min)	4.6 a 6.40
Presión de Aire (psi)	20

La cantidad de dispersión de recubrimiento que se preparó corresponde a un aumento en peso del 19 %, porcentaje que garantizó su integridad y se resume en los siguientes pasos:

1. El PEG 400 (3 % p/p en la formulación) se disolvió en agua
2. Se añadió lentamente a la disolución de PEG la acetona como co-disolvente
3. Finalmente se incorporó el CAB (6 % p/p en la formulación) mientras se agitaba con un Homogeneizador (Confram Compact Digital, mod. BCD 2002), para reducir la separación de fases.

Al finalizar el recubrimiento se calculó el incremento en peso, rendimiento y se realizó el control de calidad de los comprimidos de cada lote sin perforar, mediante las pruebas de resistencia a la fractura (n=10), friabilidad (6 g) y variación de peso (n=10).

Perforación de los comprimidos

La perforación de los comprimidos osmóticos se realizó de forma manual por medio de un taladro con una broca de 1 mm y con profundidad mayor al espesor de la membrana semipermeable (mayor a 300 µm). Se tomaron microfotografías del orificio y espesor de la película de recubrimiento mediante un microscopio electrónico de barrido (Jeol JSM-59000 LV).

Recubrimiento pelicular estético.

Para mejorar el aspecto de los comprimidos osmóticos de ambos lotes se realizó un recubrimiento estético empleando una dispersión al 20 % de sólidos de OPADRY II Green 85F11758 (Lote TS4817) incrementando su peso en un 3 %. Y para evaluar la influencia del recubrimiento estético en la liberación, se realizó la prueba de disolución tanto a los comprimidos osmóticos con y sin recubrimiento estético. Las condiciones del proceso se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Condiciones empleadas en el proceso de recubrimiento estético aplicado a las dos formulaciones

Condiciones de operación	Parámetro	
	Formulación 1	Formulación 2
Carga del Bombo (g)	516.50	497.75
Velocidad del Bombo (rpm)	Precalentado: 10 Proceso: 16 Pulido: 10	
Temperatura (°C)	Precalentado: 45 Proceso: 40±2 Pulido: 25	
Dosificación de dispersión (g/min)	7.20	
Presión de Aire (psi)	20	

Prueba de disolución.

El método de disolución para la evaluación de las tabletas fue el referido en la USP 33¹³ para tabletas de liberación prolongada que declaran tener 30 mg de Nifedipino. El aparato utilizado fue el de paletas (aparato 2) a una velocidad de 100 rpm y los comprimidos se colocaron con un dispositivo de inmersión.

La Fase 1 consistió de 900 ml de una solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 7.5 y se tomó la muestra a la hora de iniciada la prueba.

En la Fase 2 se retiró el comprimido junto con el dispositivo de inmersión del medio 1 y se reemplazó por el medio 2 que contenía lauril sulfato de sodio al 0.5 % en fluido gástrico simulado sin enzimas pH 1.2 en 900 ml. Los tiempos de muestreo para esta fase fueron a las 1, 4, 8 y 12 horas.¹³

Cuantificación del Nifedipino

Se prepararon dos soluciones estándares, una con el Medio 1 y otra con el Medio 2, empleados en la prueba de disolución, ambos con una concentración conocida de Nifedipino (0.034 mg/mL), el Nifedipino fue solubilizado con 10 mL de metanol y se aforó a 250 ml.¹³ Las muestras y soluciones estándares se leyeron en un espectrofotómetro de UV-Visible (Cary 50, Varian) a una longitud de onda de 238 nm.¹³ Los criterios de aceptación fueron los mismos que los sugeridos por la USP 33, ver Tabla 4.

Tabla 4. Porcentajes acumulados aceptados por la USP de nifedipino en el Aparato 2.

Tiempo (h)	Cantidad disuelta (C.D.)*
Medio 1 1	No más de 30%
Medio 2 4	Entre 30 y 55%
Medio 2 8	No menos de 60%
Medio 2 12	No menos de 80%

*Para cada unidad de dosificación, agregar la CD en la Fase 1 a la CD en cada tiempo de la Fase 2.

Resultados y discusión

Resultados

Elaboración y control de calidad de los comprimidos osmóticos

Los comprimidos bicapa de las dos formulaciones elaboradas presentaron durezas adecuadas (F1, 12.90 ± 2.12 y F2, 12.67 ± 0.91 Kgf) y mínima friabilidad (F1 de 0.108 % y F2 de 0.012 %) para soportar la posible erosión provocada durante la etapa del recubrimiento pelicular.

Respecto a la variación de peso, los dos lotes pasaron la prueba ya que el límite de la prueba es % CV < 6 %¹⁵ y las formulaciones presentaron F1, 0.48 % y F2, 0.38 %.^{14, 15, 16}

Membrana semipermeable de los comprimidos y Perforación de las tabletas

El rendimiento del lote recubierto fue del 97.2 % con un aumento en peso del 19 %, el cual garantizó la integridad del comprimido y su funcionalidad. En el presente trabajo se utilizó una broca de 1 mm para realizar el orificio de las tabletas osmóticas y a manera de ejemplo en la figura 1 se muestran dos microfotografías de los comprimidos osmóticos bicompartimentales de la formulación 2, donde se puede apreciar que el diámetro promedio de las perforaciones fue de 1.03 mm. Orificio menor que el límite máximo que varios autores^{7,9,17,18} recomiendan (1.41 mm) para que la presión osmótica sea el mecanismo predominante de la liberación y no la difusión.

En la figura 1B se tiene un corte transversal del comprimido osmótico donde se puede apreciar el diámetro y la profundidad de la perforación realizada sobre la membrana semipermeable de 931 y 450 micrómetros respectivamente.

Recubrimiento estético

En el recubrimiento estético se utilizó un OPADRY II Green con un aumento en peso del 3 %. En la figura 2 se muestra el corte transversal de un comprimido de la formulación 2 con la membrana semipermeable y el recubrimiento estético, observándose un espesor de membrana entre 274 y 303 μm. Este espesor de membrana se encuentra dentro de los valores reportados por Baena y cols. (2006), que para tener una membrana funcional, con resistencia mecánica y enzimática al tracto gastrointestinal, ésta deberá poseer un grosor de entre 200 y 300 μm.^{9,17}

Prueba de disolución

En esta prueba se utilizaron los dispositivos de inmersión recomendados por la USP 33 con la finalidad de mantener al comprimido osmótico con el orificio hacia arriba, evitando un taponamiento con el fondo del vaso del disolutor y comprometer la liberación.

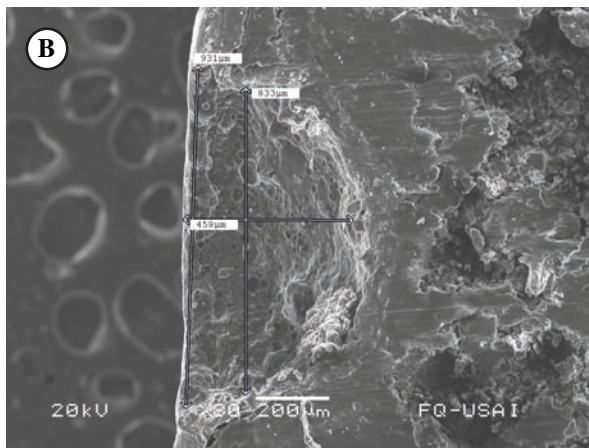
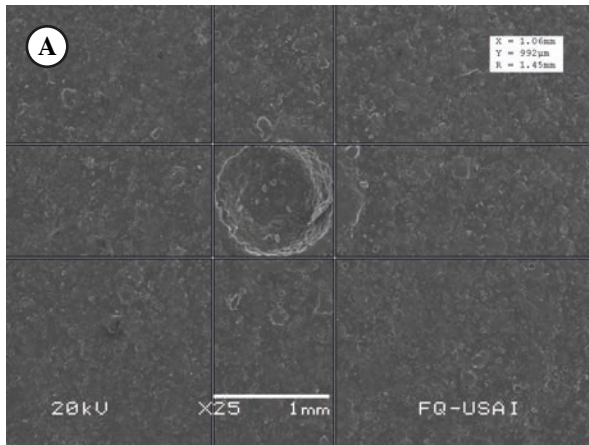


Figura 1. Microfotografías de los comprimidos osmóticos bicompartimentales de la formulación 2 observados en microscopio electrónico de barrido (Jeol JSM-59000 LV). (A) Superficie del comprimido y B) Corte transversal del comprimido

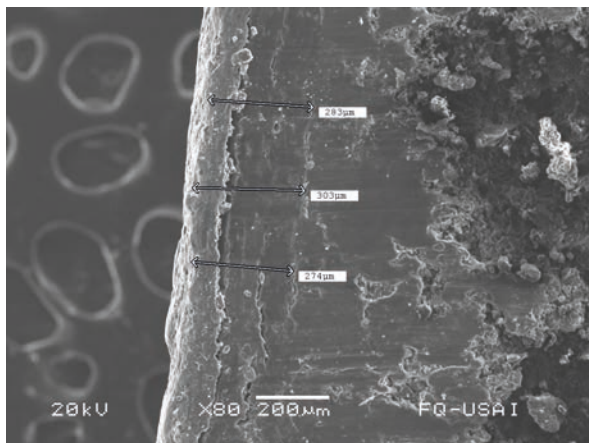


Figura 2. Corte transversal de un comprimido correspondiente a la formulación 2 con recubrimiento estético observado al microscopio electrónico de barrido (Jeol JSM-59000 LV)

Los perfiles de liberación del nifedipino obtenidos en la prueba *in vitro* para los comprimidos osmóticos bicompartimentales sin recubrimiento estético se muestran en la Tabla 5 y Figura 3, y los perfiles de las mismas formulaciones pero con recubrimiento estético se muestran en la Tabla 5 y Figura 4.

Tabla 5. Porcentajes de liberación *in vitro* de las formulaciones 1 y 2 sin recubrimiento estético y con recubrimiento estético. n= 6

Medio	Tiempo de liberación total (horas)	Sin recubrimiento estético		Con recubrimiento estético	
		F1 (%)	F2 (%)	F1 (%)	F2 (%)
1	1	3.82	4.59	3.27	7.10
2	2	19.85	15.91	11.05	16.89
2	5	30.48	45.28	35.34	46.60
2	9	56.22	74.04	71.40	79.51
2	13	66.10	76.01	81.26	86.99

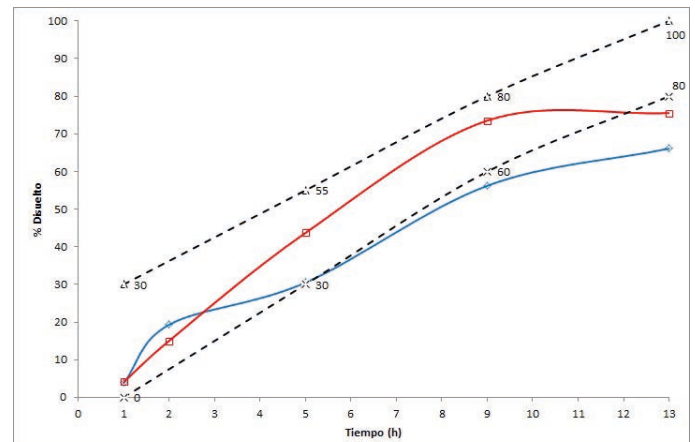


Figura 3. Curvas de liberación de las formulaciones 1 y 2 sin recubrimiento estético obtenidas en la prueba de disolución. (Δ USP MAX; X USP MIN; □ F2; ◇ F1)

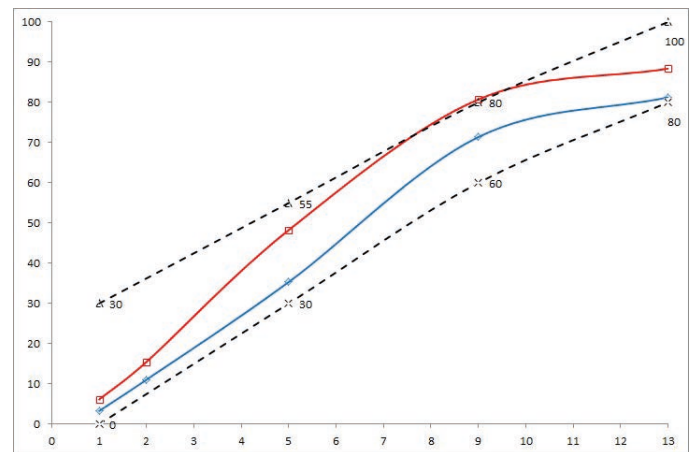


Figura 4. Curvas de liberación de las formulaciones 1 y 2 con recubrimiento estético obtenidas en la prueba disolución. (Δ USP MAX; X USP MIN; □ F2; ◇ F1)

Los porcentajes de recobro obtenidos para las dos formulaciones sin recubrimiento estético, cumplen con el porcentaje de nifedipino liberado hasta las 5 horas de liberación total. Al finalizar la prueba la formulación 1 (66.10 %) presentó un porcentaje de liberación bajo y la formulación 2 (76.01 %), aunque liberó mayor cantidad, no fue suficiente para alcanzar el 80 % recomendado por la USP 33. El porcentaje de liberación de Nifedipino de ambos lotes con recubrimiento estético cumplió con las especificaciones marcadas en la USP 33.

Discusión

El nifedipino es un fármaco poco soluble en agua, razón por la cual se formuló en un comprimido osmótico bicompartimental. En este sistema osmótico se favorece que el Nifedipino se encuentre suspendido. Así, el objetivo de incorporar en esta capa óxido de polietileno (PEO) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) fue el de observar el efecto de la viscosidad sobre la uniformidad del fármaco y la velocidad de liberación.

El HPMC (Methocel K4M) se utilizó en la formulación 1 (5.44 %) en la capa que contiene al Nifedipino y en la formulación 2 se utilizó casi el doble de HPMC (Methocel E50LV) (10 %) que es un HPMC de menor peso molecular. Se observó que al utilizar el HPMC de menor viscosidad (50 mPa s)¹⁹ pero en mayor cantidad se favoreció una liberación más constante y mayor que cuando se utilizó el HPMC de mayor viscosidad (4,000 mPa s)¹⁹

El PEO (Polyox WSR 80) utilizado en el presente trabajo tenía un peso molecular de 200 000,^{18,19} peso molecular menor al empleado por Liu y colaboradores (2000) que fue de 300,000 y se considera que su hinchamiento al entrar en contacto con el agua fue el adecuado y no se disuelve tan rápidamente, manteniéndose presente durante el proceso de liberación (13 horas). Así, al observar los perfiles de liberación (fig 3 y 4) se puede asegurar que se logró suspender adecuadamente al Nifedipino evitándose su agregación y sedimentación proporcionando estabilidad y uniformidad a la liberación.^{3,9}

El PEO (Polyox Coagulant) al encontrarse en la capa de empuje y al entrar en contacto con el medio se hinchó y ejerció presión sobre la capa que contiene al principio activo, para ir liberando gradualmente al Nifedipino atrapado en la red de los agentes viscosantes (PEO y HPMC) a través del orificio de liberación. El peso molecular del Polyox Coagulant es de 5 000 000,¹⁹ por lo tanto presentó una mayor viscosidad e hinchamiento así como la fuerza necesaria para garantizar la liberación del Nifedipino que se encuentra en el primer compartimiento, sumada con la presión osmótica generada por el cloruro de sodio que estaba en esta misma capa.

El NaCl se utilizó como agente osmótico, (presión osmótica de 356 atm),¹⁸ aunque también desempeña el papel de agente

humectante. Se utilizó una mayor cantidad de NaCl en la capa de empuje para favorecer la absorción de agua, ya que es necesario humedecer al agente hinchable y que éste cumpla su función.

Factores que afectan la liberación del fármaco

Uno de los factores que afecta de forma directa la liberación del fármaco es la membrana polimérica que recubre al comprimido bicapa. En el presente trabajo se utilizó el Acetato de Celulosa Butírico (CAB-171-15) para esta finalidad. Este polímero presenta 29.5 % de grupos acetilos, 17.0 % de grupos butíricos y 1.1 % de grupos hidroxilos. El grado de acetilación del acetato de celulosa tiene un efecto significativo en la permeabilidad de la película así, un alto contenido de grupos acetilos presenta una baja permeabilidad. Es importante resaltar que al adicionar PEG 400, la permeabilidad de la película de CAB-171-15 se modificó debido a que el PEG funciona como plastificante y formador de poros y al ser de carácter hidrofílico ayudó a incrementar la permeabilidad de la membrana a nivel molecular al interponerse entre las cadenas de polímero garantizando que se desplacen más fácilmente y sean maleables.

El recubrimiento considerado inicialmente como estético resultó que tiene un efecto importante en la liberación obteniendo velocidades de liberación más altas y mejores correlaciones. Esto se puede atribuir a que la membrana es más resistente y permite alcanzar y mantener por más tiempo un gradiente osmótico alto en el interior del sistema permitiendo obtener un perfil de liberación más uniforme y que cumple con los requisitos que marca la USP.

Es importante mencionar que el uso de HPMC de diferente peso molecular provocó una pequeña diferencia en la velocidad de liberación de los sistemas, y que el efecto que muestran es que al aumentar la viscosidad del sistema se reduce la movilidad de las moléculas por lo que la cantidad liberada es menor comparada con la cantidad liberada con menor viscosidad. En 2008 Shokri *et al.* mostraron el efecto de usar HPMC de diferente peso molecular y que a mayor peso molecular existía una combinación entre el efecto osmótico y el hinchamiento del polímero. El principal problema que enfrentaban al emplear HPMC y PVP en sistemas osmóticos era que los tiempos de latencia eran de 2 a 4 horas.²⁰ En el presente estudio la combinación de HPMC de mediano peso molecular y el Poliox permitió reducir los tiempos de latencia a menos de 1 hora lo cual da un mejor desempeño a los sistemas probados.

En todos los sistemas parece que se pierde el gradiente de presión osmótica al final de la liberación, primeramente en los sistemas sin recubrimiento estético y posteriormente a los sistemas con este recubrimiento, por lo que se alcanza una meseta en las últimas horas. Y que en el caso de las formulaciones

sin recubrimiento estético los deja fuera de las especificaciones que marca la USP.

En todos los sistemas el tiempo de latencia (t_{lag}) obtenido es menor a una hora por lo que se puede suponer que la membrana osmótica se hidrata rápidamente sin retrasar el inicio de la liberación y permite rápidamente al agente osmótico iniciar su efecto. (tabla 6) La rápida hidratación también puede deberse a que los polímeros en el interior del sistema captan rápidamente agua del medio y la introducen al interior del núcleo facilitando la acción del agente osmótico.

Tabla 6. Datos obtenidos de la t_{lag} de los perfiles de liberación con y sin recubrimiento estético. *el cálculo de t_{lag} se realizó usando la información hasta las 9 horas.

	Sin recubrimiento estético		Con recubrimiento estético	
	F1 (%)	F2 (%)	F1 (%)	F2 (%)
Pendiente	5.02	6.22	6.87	6.97
Ordenada	5.15	5.82	-0.76	5.55
R²	0.95	0.91	0.96	0.94
T lag (h)*	-0.17	0.24	0.70	0.12
%Max.	66.1	76.01	81.26	86.99

Al emplear PEG 400 en la membrana semipermeable se provocan mayor cantidad de microporos lo que causa una disminución del gradiente de presión osmótica, en cambio con el recubrimiento estético se disminuye la formación de microporos manteniendo por mayor tiempo el gradiente osmótico y en consecuencia mayor tiempo de liberación. En 2008 Liu mostró que al emplear PEG 400 entre 25 y 35 % en el recubrimiento afecta fuertemente la velocidad de liberación de sistemas osmóticos por la salida del PEG de la membrana aumentando su permeabilidad y dejando una estructura porosa en la misma.²¹

Conclusiones

Al utilizar el óxido de polietileno como polímero hidrófilo en ambos compartimentos del comprimido con pesos moleculares muy diferentes entre sí, garantizó una mínima difusión del principio activo hacia el compartimento de empuje y la interdifusión de ambos polímeros. El efecto viscosante del methocel E50LV y el polyox WSR-80NF favoreció la liberación del nifedipino. El recubrimiento estético modificó los perfiles de liberación de los sistemas osmóticos estudiados. Manteniendo el gradiente de presión osmótica por mayor tiempo. El recubrimiento estético permitió una mejor liberación de los sistemas permitiendo cumplir con las especificaciones marcadas por la USP.

Agradecimientos

Los autores agradecen a:

Colorcon de México de R.L. de C.V. por la donación de las materias primas, que incluyen Nifedipino, Polyox WSR-80NF, Methocel K4M CR, Methocel E50 LV, Polyox Coagulant y Opadry II.

I.Q. Ivan Puente de la UNAM por la realización de las microfotografías y

A la comisión permanente de la FEUM por la donación de la sustancia de referencia del Nifedipino.

Referencias

1. Donald N Franz, Drogas Cardiovasculares. En Remington Farmacia. 20° Ed: Buenos Aires, Alfonso R. Gennaro. (eds.). Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2003, p.1501 y 1502, 1522 y 1523.
2. Kumaravelrajana R, Narayananb N, Subac V, Bhaskard K. Simultaneous delivery of Nifedipine and Metoprolol tartarate using sandwiched osmotic pump tablet system. Int J Pharm. 2010; (399):60-70.
3. Liu L, Ku J, Lee B, Khang G, Rhee JM, Lee BH. Nifedipine controlled delivery sandwiched osmotic tablet system. J Controlled Release. 2000; (68):145-156.
4. Grzegorz G, Golke B, Wedemeyer R, Axell M, Abrahamsson B, Weitschies W. Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses. Eur J Pharm Sci. 2009; 38:147-155.
5. Morris JB, Toal BC. Formulation of long-acting nifedipine tablets influences the heart rate and sympathetic nervous system response in hypertensive patients. Brit J Clin Pharma. 2007; 65(5):646-652.
6. Palma JA, Campos M, Negrete A. La pertinencia de la Nifedipina de acción prolongada en el metabolismo hepático de la población mexicana. Gac Méd Méx. 2002; 138(4):381-383.
7. Park JS, Shin JH, Kim MS, Rhee JM, Lee HB, Khan G. A squeeze-type osmotic tablet for controlled delivery of Nifedipine. J Biomater Sci Polymer Ed. 2008; 19(1):31-45.
8. Zhan Z, Dong H, Peng B, Liu H, Li C, Liang M, Pan W. Design of an expert system for the development and formulation of push-pull osmotic pump tablets containing poorly water-soluble drugs. Int J Pharm. 2011; (410):41-47.
9. León G, Melgoza LM. Comprimidos osmóticos bicompartimentales. Rev en Industria Farmacéutica. 2012; 168(1):88-93.
10. Santus G, Baker RW. Osmotic Drug Delivery: a review of patent literature. J Controlled Release. 1995; (35):1-21.

11. Liu L, Khang G, Rhee JM, Lee HB. Sandwiched osmotic Tablet core for Nifedipine controlled delivery. *Bio-Med Mater Eng.* 1999; (9):297-310.
12. RFE. Real Farmacopea española. Vol 2. 4° Ed. Madrid, España; 2003, p. 1990-1991.
13. USP 33. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. 8° Ed. Washington, United States; 2009, p. 3371-3376.
14. FEUM. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de salud, 9ª Ed. México, 2007.
15. Swarbick J, Boylan JC. Tablet Manufacture. En: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* Vol. 14. 2° Ed. Nueva York, Estados Unidos: Marcel Dekker Inc; 1996, p. 151-155.
16. Gilbert S, Banker C, Rhode T. Tablet Testing. En: *Drugs and the farmaceutics sciencies in Modern Pharmaceutics.* Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes (eds.) Vol.12. 4° Ed. Carolina del Norte, Estados Unidos: Mc Graw Hill; 2002, p.401-404.
17. Baena Y, Aragón M, Sandoval P, Rosas J, Ponce D'León L. Sistemas osmóticos de administración oral. *Rev Col Cienc Quím Farm.* 2006; 35(2):192-211.
18. Alejandro MH, Hernández BE. ¿Qué sabe usted acerca de... sistemas de bomba osmótica? *Rev Mex Cienc Farm.* 2011; 42(4):72-77.
19. Raymon CR, Sheskey PJ, Wellen PJ. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 4° Ed. Illinois, Estados Unidos: Pharmaceutical Press. 2003, p.289-293, 460-461, 556-559.
20. Shokri et al. Swellable elementary osmotic pump (SEOP): An effective device for delivery of poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 68: 289-297.
21. Liu L., Xu X. Preparation of bilayer-core osmotic pump tablet by coating the indented core tablet. *Int J Pharm.* 2008; 352: 225-230.