



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTA DE FARMACIA

Desarrollo y evaluación *in-vitro* de bombas tipo *push-pull* de telmisartán

TESIS

Que para obtener el título de
Licenciado en Farmacia

Ian Axel Moreno Díaz

Director de Tesis

Dr. Sergio Alcalá Alcalá

Fecha: 18 de enero 2021
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de Notificación: Electrónica
Folio: FF/D/SD/JLF/0004/2021

**DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M
PRESENTE**

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis “**Desarrollo y evaluación in-vitro de bombas tipo push-pull de telmisartán.**” presentada por la pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. **C. Ian Axel Moreno Díaz, (20151005482)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO.**

Jurado

Firma

Dr. Efrén Hernández Baltazar

Q.F.B. Emmanuel Ríos Medina

Dra. Dea Herrera Ruíz

Dra. Adriana Valladares Méndez

Dr. Sergio Alberto Bernal Chávez

ATENTAMENTE

“POR UNA HUMANIDAD CULTA”

M.P.D. Reyna América Serrano López
Secretaria de Docencia



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE

ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2021-01-18 18:29:38 | Firmante

YvqVu6hf0h69z0J64S0EJt+3Qu7ble1Oj165bJfijQO8VuaXMEZzyR4hFVVVJA/1wwpClvbLB9ckYg636hn7kKiCzLmAUV/i2ZeFTEjeNUvm2XWWgLR10fbaYvNfnoBOTg+mfqKhs
gmx+q01ggMaPp0n7uiwtJ8l9aaxd/aZ3x7GaEHZEhFr4O2QIYLhIkoedpwPcHSc8zEIRr3JYrmknWeOmq1yloOeWlcVSb0sGjN9WJ32IUh1xNZff/N0R5IWYo373+wigh4kiWgkKmZ
1idAMdladorcPvDjfZ72wvn7h8zdA5lVruWOPQGpuS5FPC4U1gnXBYBAzIHdB4qCbw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



UsjwXg

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/jamALj0JSYcqBAMYbuBjNzzSKbzBoL9I>





Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

ADRIANA VALLADARES MENDEZ | Fecha:2021-01-22 12:00:02 | Firmante

VrkISF61YO1YX2lxwhLgFTaA6BrfMgaL1Gka/rRIWjJ0MOGf61Lfef0iucp0f2huSzsvx2JUM4/r49rg401f5IQ2TF6RuYFxpPp+AuHlo3ILPLxfYHelPwOugMEsXye8K4+ltorCeJ75ruOLa7uB3LQ7vI37IIBL0oG6iw4ZFVypVPUG3vnRX00ZdZhFmx+1I8+qH18AldqD6U4APjwnbG5+ipwe8aAO5rJUuv3TtKL4PQXRisxpQWsbTUK+JcZdq1xKsjuEx+EGLioLr7fQWq0AKq1JYvnEtmjtKGPNA6i+x6FcbfkNjq0/oi0j7aizhRMGS91+kbfkgyQ==

SERGIO ALBERTO BERNAL CHAVEZ | Fecha:2021-01-22 12:01:59 | Firmante

WJRcosD9sxUmlS4PqXGsx34Kon31YKsJ+A0GdDkKyLVbqOsgs21SQkf+2ejxywKcGw/lylCPp3/7f7yIhAKUg4tmD5Ep/4fhSL4esFONOqS82q7/rWOnM1MZPRJH8r9QFJFvtA3SJJJaZ0fupMpHMjyRHjaNTIB0+lwrSgvHMTM7iuXzozlB57KggMYOVoAlOx9tAb0yjWJ2WWDSenQDwOmleK/rIUxgsPvniy5JUqZXQZPr1OvOEEHOGHr+31sUn04nC5vanYYMwOCE+jbvDdGAHVebSP4MhreA6WU5+NNfpT+6keo93K4QPBQDd5GcUm4sIRauLEAgbKXRAPa==

EFREN HERNANDEZ BALTAZAR | Fecha:2021-01-22 13:08:26 | Firmante

ia2kqOgdDUDxX+smzqy8aYumZ8aozH7tdHEZ7WA4SuOR1i+5ohUAYynuUm9s5juoF2mHXIbmDedH+fv6sZ66+FirV4V1QPBdIO80+oCot370sOT1pR/qCLLIppWVHaZb6849gTnwJlT86ep15JMYsa44/EFZLkR2HRVfrihM22ArqbqMhHP4mc/JACZeojA5RCR9oHqMct170m6CMijkqoyObdeZC2gfXexGe7ToktpFOjzyiKk5K6DzuR0zBaUo+GI2bsGX95ImMZmGX0g6OZxRyBk7vnn+jsH/n7AGMwBc68ZJvJrLRZwdjSe+cBCDQpPDIbqWo9OjBMDIdLbw==

DEA HERRERA RUIZ | Fecha:2021-01-22 18:48:33 | Firmante

O3p5pXdvXoafaZ4B7UDnT4zNRInY6ihKZ9tG1nTWJ/em8HKf4UZWgy00n1aD60BYA4g1Hkq3IKGG/Hdv/Es0S6UOtsPBHiiWNW5NiVdwLv9VBmbMtzYw9nOG4BVqVbhOvn4YUuPcXF6sFo/czOZUy0a+2tedrB1komlwGNp9oqhZSsfBdzpkgDbDxK61WxA1kGxg98CPjmy/Xe3IUgSjRjTqYYOjXLaAtY0wdFZk2q4eRlcefkwjSn3r190V/OggtuAeAMhKtZZurHP04YHdyCQRM/SXeLBoAF4QZX5OJ4D0BpjNpprp1df2k1YHidLkrM8ifBAhhgXat3bRg9zgz==

EMMANUEL RÍOS MEDINA | Fecha:2021-01-27 08:52:20 | Firmante

BXfdT019I5AVwbOXaOEIVwi+1xUn/vpbC1oqXZD98WpLx67HuVe4oqp/PjsMV4RZCYRELf/8/106vQQ+KAx64RIs94PduwXH6o0pm9IOhiLOEeBFO2EKjUu0bPKJhNvLrK+GjghYonxr+X8ztGfAHV2Ktgm0zGiWW8V0BDnYzu5ZwdC/VZNDhhufI/npUlfXsmej706eNojUqQwIKr/6ene5lixMgkm8BXiNgIVSstf0MoxwIlwyKQAaQ/9ki9GuWQiWZdb2x9pyrTm7w7AKENOHin86I7vLRC4Stk/RB78gQeYpAN9xGiAMitqEUcl0GEE3sVCTxVgH91nQqgw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/6bDNkAbv3XNrSQNwt0KqFsnJxEW1uJK5>

VzJ7G0

Agradecimientos.

A mi familia, por confiar en mí y apoyarme durante toda mi carrera y después de haber egresado de la misma, por todo su esfuerzo, sacrificios y consejos que me han brindado para poder llegar hasta este momento tan importante de mi vida, ya que sin ellos nada de esto sería posible.

A Hilda Diana Díaz Viveros, Ma. Estela Cárdenas Ambriz y Reynalda Viveros Vences. Las tres mujeres más importantes en mi vida, aquellas que me criaron y me enseñaron que la perseverancia, el esfuerzo y la dedicación pueden generar grandes cambios en tu vida. Que Dios las bendiga y les de descanso eterno.

A la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, por darme el gran honor de formarme académicamente y brindarme las herramientas necesarias para poder cumplir mis nuevos propósitos de vida.

A *ASHLAND™ Chemical* de México, por brindarnos sus instalaciones, la atención y el tiempo necesario para poder llevar a cabo este proyecto.

A mis compañeros, que gracias a ellos reforcé algunas materias en las cuales no tenía la habilidad para comprenderlas en su totalidad.

Al Dr. Sergio Alcalá Alcalá, por incluirme, apoyarme y darme seguimiento dentro de su laboratorio aun cuando tenía dudas sobre la elección más importante de la carrera. Por aceptarme para desarrollar este proyecto, gracias por todo el conocimiento que compartió conmigo y por toda la paciencia brindada y enseñarme que todas las cosas se pueden lograr con dedicación y disciplina.

A Michelle Cuevas Zamudio, por escucharme cuando no tenía con quien estudiar y por ayudarme a prepararme cuando tenía entregas de proyectos, por darme todo el amor incondicional y por darme una de las mejores etapas de mi vida, por todo el apoyo que me brindaste y por traer felicidad a mi vida te agradezco.

A mi bebé, te agradezco por darme esperanza y alegría en estos momentos tan difíciles de mi vida.

A los miembros de Jurado; Dr. Dea Herrera Ruíz, Dra. Adriana Valladares Méndez, Dr. Efrén Hernández Baltazar, Dr. Sergio Bernal Chávez y Q.F.B. Emmanuel Ríos Medina. Por todos sus comentarios, observaciones y aportaciones les agradezco.

Índice General

Votos probatorios.....	II
Agradecimientos.....	V
Índice general.....	VI
Índice de figuras.....	VIII
Índice de tablas.....	IX
Lista de abreviaturas.....	X
Resumen.....	1
1. Introducción.....	3
2. Marco teórico y antecedentes.....	4
2.1. Hipertensión arterial, un problema de salud en México.....	4
2.1.1. Prevalencia y relevancia.....	5
2.1.2. Tratamientos disponibles para la HTA.....	7
2.1.2.1. No farmacológicos.....	7
2.1.2.2. Farmacológicos.....	8
2.1.2.2.1. Diferencias terapéuticas entre IECA y ARA-II.....	11
3. Telmisartán.....	13
3.1. Propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas.....	13
3.2. Formas farmacéuticas disponibles para telmisartán.....	16
4. La vía oral para la administración de fármacos.....	17
4.1. Formas de liberación.....	18
4.2. Ejemplos de sistemas sólidos de administración oral.....	19
5. Bombas osmóticas.....	20
5.1. Historia.....	20
5.2. Ventajas y desventajas de los sistemas osmóticos.....	21
5.3. Tipos de bombas osmóticas.....	21
5.3.1. Bomba osmótica implantable.....	21
5.3.1.1. Bomba Rose & Nelson.....	22
5.3.1.2. Alzet.....	22
5.3.1.3. Duros.....	22
5.3.2. Bomba osmótica de porosidad controlada.....	23
5.3.3. Bomba osmótica oral.....	23
5.3.4. L-OROS.....	23
5.3.5. OROS CT.....	24
5.3.6. Bomba osmótica elemental.....	24
5.3.7. Tabletas osmóticas tipo sándwich.....	24
5.3.8. Bomba osmótica <i>push/pull</i>	25
5.3.8.1. Excipientes utilizados.....	25
5.3.8.1.1. Agentes osmóticos.....	25

5.3.8.1.2.	Membrana semipermeable	26
5.3.8.1.3.	Óxido de polietileno	27
5.3.8.1.4.	Hidroxipropilmetilcelulosa.....	28
5.3.8.1.5.	Celulosa microcristalina	28
5.3.8.1.6.	Dióxido de silicio	29
6.	Justificación	30
7.	Hipótesis	30
8.	Objetivos.....	31
8.1.	General	31
8.2.	Particulares.....	31
9.	Materiales y equipos	32
10.	Metodología	33
10.1.	Diagrama de flujo de la metodología experimental	33
10.2.	Selección de materiales con base en revisión bibliográfica	34
10.3.	Propuesta de formulación para la bomba osmótica	34
10.4.	Desarrollo y validación del método analítico para cuantificación de telmisartán	34
10.4.1.	Linealidad	34
10.4.2.	Selectividad	34
10.4.3.	Exactitud y precisión	35
10.5.	Desarrollo de sistemas osmóticos mediante un diseño experimental.....	35
10.5.1.	Matriz de diseño.....	36
10.6.	Tamizado y pesado de las materias primas	36
10.7.	Mezclado	36
10.8.	Compresión	37
10.9.	Recubrimiento	37
10.10.	Perforación del orificio de salida	37
10.11.	Evaluación de las bombas osmóticas P-P.....	37
10.11.1.	Aspecto y dimensiones	37
10.11.2.	Variación de peso.....	37
10.11.3.	Dureza.....	37
10.11.4.	Friabilidad	38
10.11.5.	Ganancia en peso.....	38
10.11.6.	Grosor de película de recubrimiento	38
10.11.7.	Desintegración	38
10.11.8.	Valoración y uniformidad de dosis.....	38
10.11.9.	Estudios de liberación <i>in-vitro</i>	38
11.	Resultados y discusión	39
11.1.	Formulación propuesta	39
11.2.	Validación de los métodos analíticos.....	40
11.2.1.	Longitud de onda máxima de absorción y selectividad	40
11.2.2.	Linealidad	41
11.2.3.	Resultados de los parámetros de desempeño en la validación	41

11.3.	Sistemas osmóticos de la matriz experimental del diseño Plackett-Burman.....	42
11.3.1.	Ejecución del diseño experimental y análisis de las BOPP obtenidas	43
11.3.2.	Caracterización de las formulaciones y evaluación de efectos de los factores.....	44
11.3.2.1.	Aspecto	44
11.3.2.2.	Variación de peso.....	44
11.3.2.3.	Valoración y uniformidad de dosis.....	45
11.3.3.	Variables de las respuestas críticas	46
11.3.3.1.	Dureza.....	46
11.3.3.2.	Friabilidad	46
11.3.3.3.	Ganancia en peso.....	48
11.3.3.4.	Peso promedio	49
11.3.3.5.	Grosor de la película de recubrimiento.....	51
11.3.3.6.	Desintegración	51
11.3.3.7.	Estudios de liberación <i>in-vitro</i>	54
12.	Conclusiones.....	57
13.	Bibliografía.....	59
14.	Anexos	64
14.1.	Validación del método analítico pH 1.2	64
14.2.	Validación del método analítico pH 6.8.....	67
14.3.	Recopilación bibliografía	70

Índice de figuras

I.	Gráficas representativas de los porcentajes de sujetos analizados dentro del estudio PURE.....	6
II.	Mecanismo de acción de la angiotensina II en el organismo	11
III.	Sistema de clasificación biofarmacéutica	14
IV.	Ventajas y desventajas del uso de los sistemas osmóticos como sistemas de liberación	21
V.	Bomba osmótica Rose & Nelson	22
VI.	Bomba osmótica Alzet	22
VII.	Bomba osmótica Duros.....	23
VIII.	Bomba osmótica L-OROS	23
IX.	Bomba osmótica OROS-CT	24
X.	Bomba osmótica elemental	24
XI.	Bomba osmótica tipo sándwich	25
XII.	Esquema general de las etapas de trabajo	33
XIII.	Barrido UV-VIS de telmisartán	40
XIV.	Formulaciones propuestas con base en el diseño experimental propuesto para ser evaluadas.....	42
XV.	Tabletas antes de recubrir	44
XVI.	Diagrama de Pareto que nos muestra los efectos de los factores para la friabilidad	47
XVII.	Superficie de respuesta para la prueba de friabilidad	47
XVIII.	Diagrama de Pareto que nos muestra los efectos de los factores para la ganancia en peso	48
XIX.	Superficie de respuesta para la prueba de ganancia en peso	49
XX.	Diagrama de Pareto que nos muestra los efectos de los factores para la variación de peso	50

XXI.	Superficie de respuesta para la prueba de variación de peso	50
XXII.	Fotografías vistas en un microscopio estereoscópico de las tabletas	51
XXIII.	Perfiles de disolución, evaluados a 12 horas	54
XXIV.	Diagrama de Pareto que nos muestra los efectos de los factores para la prueba de coeficiente de correlación	55
XXV.	Superficie de respuesta para la prueba de coeficiente de correlación.....	55
XXVI.	Diagrama de Pareto que nos muestra los efectos de los factores para el valor de constante de eliminación	56
XXVII.	Superficie de respuesta para el valor de la constante de eliminación.....	56
XXVIII.	Curva de regresión ajustada buffer pH 1.2	64
XXIX.	Curva de regresión ajustada buffer pH 6.8	67

Índice de tablas

i.	Clasificación de la hipertensión con base a la presión arterial en adultos	4
ii.	Los principales efectos de la angiotensina II estimulando a los receptores AT ₁ y AT ₂	10
iii.	Principales patologías en las cuales se pueden emplear IECA y ARA-II	12
iv.	Diferencias estratégicas de los ARA II sobre los IECA	12
v.	Características farmacocinéticas de fármacos provenientes de la familia ARA-II.....	13
vi.	Propiedades fisicoquímicas del telmisartán	15
vii.	Propiedades farmacocinéticas del telmisartán	15
viii.	Patentes registradas de telmisartán a nivel mundial.....	17
ix.	Tipos de agentes osmóticos y las presiones ejercidas en atmosferas	26
x.	Propiedades fisicoquímicas del óxido de polietileno y capacidades que pueden inferir a la formulación	27
xi.	Propiedades fisicoquímicas de la hidroxipropimetil celulosa	28
xii.	Propiedades fisicoquímicas de la celulosa microcristalina	29
xiii.	Porcentajes a los cuales se debe de adicionar Avicel® a la formulación	29
xiv.	Propiedades fisicoquímicas del dióxido de silicio	29
xv.	Factores por evaluar en las bombas osmóticas tipo <i>push-pull</i>	35
xvi.	Listado de las variables de respuesta utilizadas para el proyecto de investigación.....	35
xvii.	Diseño Plackett-Burman creado mediante el software Statgraphics® Centurion XVI	36
xviii.	Formulación propuesta, considerando los factores a evaluar en su nivel mínimo y máximo.....	39
xix.	Parámetros de validación del método analítico de la Guía de Validación de Métodos Analíticos.....	41
xx.	Resumen de los resultados de las pruebas realizadas, dentro de la matriz experimental.....	43
xxi.	Variación de peso promedio de los lotes formulados y la desviación estándar de cada uno	44
xxii.	valoración y el valor de aceptación de la prueba de uniformidad de contenido	46
xxiii.	Pruebas de desintegración, se observan imágenes de las tabletas después de 24 h	52

A

ACCOMPLISH

Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension (Evitar Eventos Cardiovasculares en Terapia Combinada en Pacientes que Viven con Hipertensión Sistólica).

ARA-II

Antagonistas de los receptores de angiotensina II

Atm

Atmosferas

B

β_1

Pendiente

β_0

Ordenada al origen

BCS

Biopharmaceutics Classification System (Sistema de Clasificación Biofarmacéutica)

BOE

Bomba osmótica elemental

BOPP

Bomba osmótica tipo push-pull

C

cP

Centipoise

CV

Coefficiente de variación

D

DDE

Diseño de experimentos

E

ECV

Evento cerebro vascular

ENSANUT

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

EOP

Elemental osmotic pump (bomba osmótica elemental)

ESC

Sociedad Europea de Cardiología

ESH

Sociedad Europea de Hipertensión

F

FDA

Food & Drugs Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos)

FEUM

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

G

GM

Grosor de membrana

H

HPMC

Hidroxipropilmetil celulosa

HTA

Hipertensión arterial

I

IECA

Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina-II

J

JNC

Joint National Committee (Comité Nacional Conjunto)

K

K

Constante de eliminación

kp

Kilopondio

LL₁

Máximo valor de aceptación permitido en porcentaje para uniformidad de dosis

N

NLC

Nanostructured lipid carriers (portadores lipídicos nanoestructurado)

NO

Óxido Nítrico

O

OP

Osmotic Pump (bombas osmóticas)

P

PA

Presión Arterial

PD

Prueba de desintegración

PM

Peso Molecular

POE

Óxido de polietileno

P-P

Push-pull

PURE

Prospectiva Urbano Rural
Epidemiología**R**R²

Coeficiente de determinación

%R

Porcentaje de recobro

S

SOTS

Sandwiched osmotic tablet system (Tabletas osmóticas tipo sándwich)

T

TAO

	Tipo de agente osmótico	United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos de América)
TRP		
	Tiempo de resistencia de la película	UV-VIS
<i>U</i>		Ultravioleta visible
UC		<i>V</i>
	Uniformidad de contenido	VA
USP		Valor de aceptación

Resumen.

La hipertensión arterial es una de las enfermedades de origen cardiovascular más común a nivel nacional e internacional. En México 1 de cada 4 adultos padece hipertensión. El tratamiento de este padecimiento es de dos tipos, uno referente al cambio de hábitos alimenticios y de ejercicio, que se une a otro farmacológico. Diferentes tratamientos farmacológicos son utilizados, la mayoría de ellos en formas farmacéuticas sólidas que son administrados de forma frecuente y a altas dosis, que competen a la eficacia del tratamiento y el apego del paciente a este. Entre los fármacos utilizados se encuentran los inhibidores de los receptores de angiotensina II, y dentro de ellos el telmisartán, el cual es un fármaco con dosis recomendada de 20-80 mg por día, tiene vida media de 24 h, una pobre solubilidad (Clase II, BCS) dependiente del pH, y una biodisponibilidad oral del 42-58 %, resultando en una alta variabilidad en el efecto terapéutico, por lo que modificar su liberación podría mejorar su disolución y biodisponibilidad. Las bombas osmóticas son formas de liberación modificada que permite una concentración constante del fármaco en el sitio de absorción, independientemente del medio (pH), y por tanto dentro de la ventana terapéutica, reduciendo los efectos adversos y la frecuencia de dosificación. Las bombas tipo *push-pull* son ideales para fármacos clase II como el telmisartán.

Debido a lo anterior es que el objetivo del presente trabajo fue desarrollar y evaluar bombas osmóticas tipo *push-pull* con telmisartán, obtenidas por doble compresión y con un recubrimiento de película que no presenta porosidad.

Para el desarrollo se seleccionaron los diferentes excipientes con base en una revisión bibliográfica, estableciendo el uso de dos agentes osmóticos (NaCl y Manitol), para la capa push se eligió la HMPC 2208 de alta viscosidad y para la capa pull el óxido de polietileno de bajo peso molecular. Así, mediante un diseño experimental tipo Plackett-Burman se obtuvieron bombas osmóticas con 40 mg de telmisartán (colocado en la capa pull), evaluando como factores la cantidad de HPMC, la cantidad de Polyox y el tipo de agente osmótico a diferentes concentraciones. Las tabletas se obtuvieron por compresión directa, en dos etapas para cada capa, recubriendo en un bombo perforado con un recubrimiento a base de etilcelulosa (Aquarius SRX, Ashland México), con una ganancia en peso de 7.5 %, siendo perforadas en la capa pull con una jeringa hipodérmica para generar un diámetro de poro de aproximadamente 300 μm . Las tabletas se evaluaron por peso promedio, dureza, friabilidad, grosor de la capa de recubrimiento, ganancia en peso, variación de peso, valoración y uniformidad de dosis. Los perfiles de liberación se obtuvieron a dos pH's, 1.2 durante dos horas y a 6.8 hasta completar 12 h, a 37 °C, en un equipo de disolución aparato II de paletas.

Se obtuvieron tabletas con un peso promedio de 400 mg, una ganancia en peso de 7.5 %, durezas mayores a 20 kp y friabilidades menores al 1 %, con un grosor de membrana de 0.12 mm en promedio, las cuales cumplieron con los criterios de valoración y uniformidad de dosis. A partir del diseño experimental se prepararon 12 diferentes bombas, las cuales presentaron una liberación de telmisartán de entre 50 % y 100 %, liberado en 12 h. Los perfiles se ajustaron a cinética de "orden cero", obteniéndose valores de r^2 mayores a 0.98 para 9 de las formulaciones, por lo que se puede decir que los sistemas liberan de forma prolongada una cantidad constante de fármaco en el

tiempo, con independencia del pH del medio de disolución y potencialmente útiles como alternativa para el tratamiento de la hipertensión.

1. Introducción

La hipertensión arterial es una de las enfermedades de origen cardiovascular más común a nivel nacional e internacional. En la Ciudad de México se encontró que el 11.6 % de la población adulta padecía hipertensión de grado 1 y conforme hay incremento de edad la enfermedad aumenta en su prevalencia. Diferentes tratamientos farmacológicos son utilizados, entre los que se encuentran los inhibidores del ARA-II, los cuales presentan beneficios durante la terapia de la hipertensión arterial, encargándose de la relajación de músculo liso, promoviendo la vasodilatación, aumentando la excreción de sal y agua de manera renal. Telmisartán es un fármaco que pertenece a este grupo, su dosis recomendada suele ir de 20 - 80 mg por día y su vida media es de 24 h. Dicho fármaco presenta una pobre solubilidad (Clase II, BCS), dependiente del pH presentando una biodisponibilidad oral del 42-58 %, resultando con una alta variabilidad en el efecto terapéutico deseado, por lo que modificar su velocidad de disolución podría mejorar su biodisponibilidad.

En la actualidad, los tratamientos farmacológicos para la hipertensión se presentan en forma farmacéutica sólida, tabletas y cápsulas principalmente, debido a que la vía oral suele ser la más cómoda, segura, económica y de elección siempre y cuando sea posible, sin embargo, esto trae también problemas en la terapia, ya que telmisartán se trata de un fármaco de clase II, el cual presenta una pobre solubilidad en medios acuosos y es dependiente del pH y por lo tanto se deben de emplear diversas estrategias con el fin de modificar esta característica que puede generar una alta variabilidad en el efecto terapéutico.

Los sistemas de liberación son formas farmacéuticas que nos permiten tener una concentración constante dentro del organismo y facilitan que el fármaco empleado se encuentre dentro de la ventana terapéutica con el fin de ejercer de manera adecuada un efecto terapéutico, como el caso de la metformina que existen nuevas presentaciones de liberación retardada con el fin de reducir la frecuencia de administración en pacientes diabéticos. Las bombas osmóticas son una forma farmacéutica de liberación controlada que permite una concentración constante del fármaco en el sitio de absorción, permitiendo que la concentración del fármaco se encuentre dentro de la ventana terapéutica, facilitando así la reducción de efectos adversos y frecuencia de dosificación, siendo las *push-pull* ideales para los fármacos clase II como el telmisartán.

2. Marco teórico y antecedentes.

2.1. Hipertensión Arterial (HTA), un problema de salud en México.

Primero se debe definir la HTA o simplemente hipertensión como un aumento sostenido de la presión arterial, con valores $\geq 140/90$ mmHg para la presión sistólica y diastólica respectivamente (ver tabla I), lo cual se puede considerar como un criterio de riesgo de afección vascular que puede ameritar una atención médica o la defunción de un paciente. Incluso la bibliografía refiere que el riesgo de presentar o desarrollar una enfermedad cardiovascular disminuye cuando se tienen niveles de presiones arteriales, tanto sistólicas como diastólicas, en $\leq 120/80$ mmHg (Hoffman B., 2006). Dicho lo anterior, cabe mencionar que esta enfermedad está ampliamente relacionada con diferentes factores fisiológicos, sociológicos, étnicos e incluso los socioeconómicos (Benowitz N., 2016). Esta patología aumenta su prevalencia en personas ≥ 60 años, esto se debe a una disminución de la distensibilidad de los vasos sanguíneos y a la presencia de arterosclerosis (Hoffman B., 2006).

<i>PA sistólica/diastólica (mmHg)</i>	<i>Categoría</i>
<i><120/80</i>	Normal
<i>120-135/80-89</i>	Prehipertensión
<i>$\geq 140/90$</i>	Hipertensión
<i>140-159/90-99</i>	Etapas 1
<i>$\geq 160/100$</i>	Etapas 2

Tabla I. Clasificación de la hipertensión con base a la presión arterial en adultos. Tomado del libro Farmacología Básica y Clínica 13ª edición. Mc Graw Hill Education; 170 (Hoffman B., 2006).

Su tratamiento y control es de vital importancia debido a las complicaciones que puede generar, como dañar los vasos sanguíneos de riñón, cerebro y corazón, elevando la incidencia de insuficiencia renal, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, apoplejía¹ y demencia (Benowitz N., 2016). Cabe destacar que cuando un paciente presenta alteraciones anatomopatológicas en ciertos órganos blanco (cerebro, riñón, corazón, etc.) indica un peor pronóstico que el mismo nivel de presión arterial en un paciente que carece de ellas, por lo tanto, de manera característica, los pacientes que presenten estas complicaciones necesitan tratamiento para disminuir de la manera más rápida la presión arterial (Hoffman B., 2006).

La falta de adherencia a los tratamientos antihipertensivos afecta en un 50-85 % a los pacientes diagnosticados con HTA sistémica que se atienden en unidades de medicina familiar en México, los cuales no logran un control adecuado de la presión arterial. Por lo tanto, se debe de considerar la adherencia como la colaboración y participación proactiva y voluntaria de un paciente con el fin de completar de manera adecuada y satisfactoria su tratamiento, concluyendo con un resultado

¹ Suspensión más o menos completa y por lo general súbita, de algunas funciones cerebrales, debida a hemorragia, obstrucción o compresión de una arteria del cerebro.

óptimo. Siendo las afecciones cardiovasculares las que más presentan malos resultados clínicos, reingresos hospitalarios, infarto agudo al miocardio y aumentos en la mortalidad de dichos pacientes (Breceda, L., et col., 2017). El tratamiento farmacológico y una buena intervención dietética, cuando son bien empleados reducen la morbilidad y la mortalidad por afección cardiovascular (Hoffman B., 2006).

Entre el 10-15 % de los pacientes que presentan hipertensión se puede establecer una casusa específica del surgimiento de esta enfermedad crónica. Por lo tanto, cuando es posible conocer las causas u origen por las cuales un paciente presenta hipertensión, se le conoce como hipertensión esencial; sin embargo, si se desconocen las causas u origen, se le conoce como hipertensión secundaria (Benowitz N., 2016).

En la mayor parte de los casos el incremento de la presión arterial se debe a un aumento global a la resistencia del flujo de sangre a través de las arteriolas. Por lo tanto, es posible que las cifras elevadas de presión se deban a un producto multifactorial. La dieta es de mucha importancia en la prevención de la hipertensión, a tal grado que no se han encontrado casos de hipertensión por envejecimiento en personas que en su dieta tienen una baja ingesta diaria de sodio. Sin embargo, existe un 30 % de padecer esta enfermedad por la existencia de una susceptibilidad genética, donde existen variaciones funcionales de los genes angiotensinógeno, enzima convertidora de angiotensina, los receptores β_2 adrenérgicos y la aducina α parecen contribuir algunos casos de hipertensión esencial (Benowitz N., 2016).

2.1.1. Prevalencia y relevancia.

En América Latina existe una amplia diversidad, tanto étnica como socioeconómica, generando últimamente un aumento en la morbilidad de las enfermedades crónicas (hipertensión y diabetes), debido a los malos hábitos alimenticios, la culturalización, el estrés e incluso a la urbanización. La prevalencia de la hipertensión fue similar en Argentina, Uruguay, Paraguay y el sur de Brasil desde el 21-36 %. En Chile se encontró una diferencia de la prevalencia en su población, la cual es dependiente al nivel socioeconómico; en bajas condiciones se encuentran en un 24.5 % y condiciones favorables en un 17.9 % (López P., et al., 2014).

En cambio, en México se observan diferencias dependiendo de las zonas: 30 % en zonas urbanas y un 11.7 % en zonas rurales. En un estudio realizado por Chow y colaboradores, denominado como Prospectiva Urbano Rural Epidemiología (PURE) incluyó 153 996 adultos con un rango de edad de 30-75 años. Así mismo, la hipertensión se definió cuando un individuo mencionaba que tomaba tratamiento para la hipertensión o cuando existía un promedio de PA² promedio > 140/90 mmHg en dos mediciones de PA tomadas en posición sentada en reposo, y se encontró que el 40.7 % (62,676 sujetos) de la población analizada presentaba hipertensión. En la figura I se muestra una gráfica diseñada para entender la magnitud de la hipertensión en el estudio PURE, con los datos mostrados en el artículo "*Consenso latinoamericano de hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico*". Donde se muestran los porcentajes de adultos con hipertensión y los

² PA se refiere a presión arterial.

valores promedio donde se encontraba su presión sanguínea, además de incluir un gráfico en el cual se observa si el sujeto conocía su situación clínica. Cabe destacar que solo el 13 % del 41 %, de las personas que conocían su situación clínica y además contaban con un tratamiento, obtuvieron una presión arterial controlada $\leq 140/90$ mmHg (López P., et al., 2014).

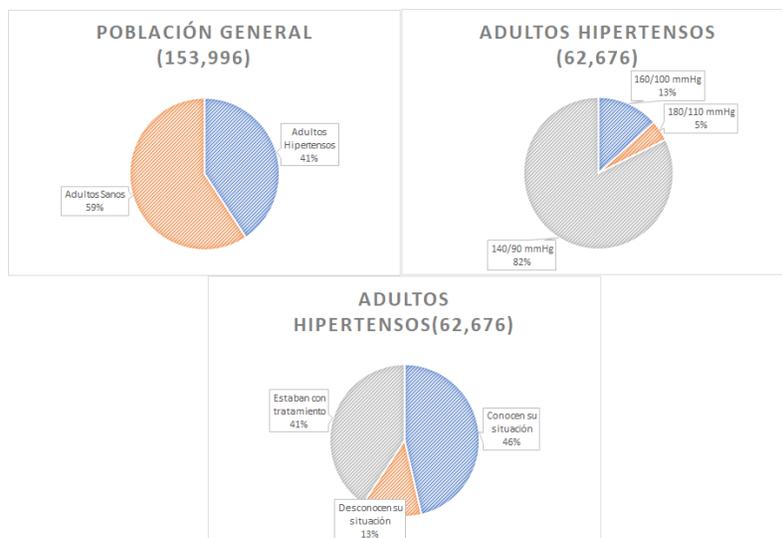


Figura I. Gráficas representativas de los porcentajes de sujetos analizados dentro del estudio PURE, donde se analizó a un total de 153,996 personas y resultó un 41 % de adultos hipertensos; así mismo, se clasificaron nuevamente conforme a sus niveles de presión arterial, encontrando que el 82 % de los adultos diagnosticados como hipertensos tenían un valor de 140/90 mmHg. El ultimo gráfico nos muestra si los sujetos tenían conocimiento acerca de su situación clínica, resultando que al menos el 87 % tiene noción acerca de su estado de salud y el 41 % está tratándose para mejorar su estado de salud. Tomado del artículo *Consenso latinoamericano de hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico* (López P., et al., 2014).

En dicho estudio, también se analizó la prevalencia de la hipertensión en diferentes países con diferentes ingresos económicos; altos, medio altos, medio bajos y bajos. Encontrando que la prevalencia de esta enfermedad fue similar en los países con ingreso altos (40.7 %), medio altos (46.6 %), medio bajos (39.6 %), pero más baja en los países con ingresos bajos (32.3 %). Comparando los porcentajes de pacientes con medicación prescrita contra los resultados de control de la enfermedad se pudo observar que los porcentajes fueron inversamente relacionados con el nivel económico del país (López P., et al., 2014).

En general, el 12.5 % de los pacientes que presentan hipertensión son tratados con al menos 2 medicamentos con el fin de controlar la PA, sin embargo, esto no ocurre en todos los países, debido a un porcentaje decreciente relacionado al nivel económico del país, países con ingresos bajos presentan un porcentaje del 1.8 % contra países con ingresos altos que tienen un 18.1 % de pacientes que son tratados con 2 tipos de medicamentos con el fin de mejorar su calidad de vida. En general se encontró que la prevalencia de la hipertensión es mayor en África (56.6 %), Malasia (46.5 %) y América del Sur (46.5 %), siendo regiones que se encuentran dentro de los países con ingresos bajos, medio bajos, medio altos respectivamente (López P., et al., 2014).

De los datos analizados se puede concluir que en todo el mundo la detección y el tratamiento de la hipertensión son deficientes, y que incluso la mayoría de los pacientes que están siendo tratados tienen mal control de la PA, independientemente de los niveles socioeconómicos que presente algún país.

2.1.2. Tratamientos disponibles para la HTA.

Los tratamientos utilizados para disminuir o mantener controlada la presión arterial se pueden dividir principalmente en dos, no farmacológicos y farmacológicos, y dependerá del uso de las condiciones fisiológicas que presente el paciente, además de considerar el riesgo cardiovascular global.

2.1.2.1. No farmacológicos.

Para los no farmacológicos existen evidencias sólidas de que los cambios apropiados y consistentes en el estilo de vida pueden ser altamente benéficos en la prevención de enfermedades crónico-degenerativas en pacientes fisiológicamente normales y además contribuyen a reducir los niveles de presión sanguínea en aquellos previamente diagnosticados con hipertensión y que cuenten con medicación prescrita. Los cambios al estilo de vida recomendados por las guías del 2013 ESH/ESC³ son los siguientes:

- **Restricción en el consumo de sal.**
Disminuir la ingesta diaria entre 5-6 g de sal es lo recomendable para la población en general (Giuseppe M., et al., 2013).
- **Consumo moderado de alcohol.**
El efecto hipertensivo puede suceder con cualquier forma de alcohol (cerveza, vino, etc.) y se recomienda que exista un consumo mínimo y que no sobrepase de 20-30 g de etanol en hombres y de 10-20 g en mujeres (Giuseppe M., et al., 2013).
- **Aumentar el consumo de vegetales, frutas y productos lácteos bajos en grasa.**
Este tipo de dietas conocidas como DASH⁴ no son lo suficiente para disminuir o parar los signos de la hipertensión, estas deben de ser acompañadas con ejercicio físico y pérdida de peso (Giuseppe M., et al., 2013).
- **Pérdida de peso.**
Por cada kg de peso perdido, se puede lograr la reducción de 1 mmHg en la presión sistólica y diastólica. Por lo tanto, mantener un índice de masa corporal en 25 kg/m² es generalmente recomendado para todo tipo de pacientes (Giuseppe M., et al., 2013).
- **Realizar ejercicio físico de manera regular.**
Es recomendable hacer ejercicio aeróbico de al menos 30 minutos y por lo menos 5 veces a la semana (Giuseppe M., et al., 2013).

³ Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología.

⁴ DASH son los enfoques dietéticos para detener la hipertensión.

- **Dejar de fumar.**

Fumar genera un aumento de la presión sanguínea y el ritmo cardiaco, incluso se mantiene este aumento 15 minutos después de fumar por una fuerte estimulación del sistema nervioso simpático (Giuseppe M., et al., 2013).

2.1.2.2. Farmacológicos.

Numerosos estudios han demostrado que los tratamientos de la hipertensión reducen la incidencia de los eventos cardiovasculares fatales relacionados al aumento de la presión sanguínea. También se ha demostrado que los beneficios de estos tratamientos son ampliamente relacionados a la disminución de la presión arterial y son independientes de los fármacos utilizados (Cuspidi, C. et al, 2018).

También existen diversas condiciones que deben ser tomadas en consideración, de las cuales destacan las siguientes: (Breceda L., et al., 2017).

- a) Si un paciente fue previamente tratado con antihipertensivos, los efectos favorables y desfavorables, en términos de tolerabilidad y eficacia de un tratamiento previo.
- b) Debe de existir una atención especial en pacientes que presenten una coexistencia de enfermedades no cardiovasculares, ya que existe una posibilidad de interferir con los tratamientos hipertensivos.
- c) El costo del medicamento de elección puede verse reflejado como una variable de mucha importancia, ya que puede comprometer el apego al tratamiento en algunos pacientes, un ejemplo claro puede ser el caso de un paciente en México, con relación al salario mínimo, ya que una persona puede percibir un monto de \$ 88.88 a \$ 119.41 pesos mexicanos por día según la Comisión Nacional de los Salarios Mínimos (variando según el grado de estudios, la localización geográfica y el sexo).

La guía 2013 ESH/ESC considera 5 tipos de fármacos como los iniciales y de mantenimiento para la hipertensión; diuréticos, beta-bloqueadores, antagonistas de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina, ya sean utilizados en monoterapia o en combinación, siendo los bloqueadores de los receptores de angiotensina los más importantes para el desarrollo de este trabajo (Mancia, G. et al, 2013). La identificación de un tratamiento inicial siempre ha sido un foco de debate, ya que depende de diversos factores, como; desordenes metabólicos, obesidad, presencia de daños subclínicos de órganos y enfermedades cardiovasculares, para optar por un medicamento (Cuspidi, C. et al, 2018).

- **Beta-bloqueadores.**

Con análisis realizados se ha demostrado que suelen ser un tratamiento inferior a comparación contra otra clase de fármacos utilizados para el tratamiento de la hipertensión. Existiendo evidencia que demuestra que suelen tener baja efectividad en comparación de los antagonistas de los canales calcio para la mortalidad total y los eventos cardiovasculares, menos efectivos a comparación de los antagonistas de los canales de Ca⁺

y los antagonistas de los receptores de angiotensina en los accidentes cerebrovasculares (atribuida principalmente a una menor habilidad de reducir la presión sistólica central y la presión de pulso) y siendo menos capaces que los diuréticos y los ARA en el tratamiento de cardiopatía coronaria. Por otro lado, los análisis realizados por Law et al., han demostrado que como terapia inicial los beta-bloqueadores suelen ser tan eficaces como la mayoría de las clases de agentes antihipertensivos en la prevención de resultados coronarios y altamente efectivos en la prevención de eventos cardiovasculares en paciente que recientemente tuvieron un infarto al miocardio y aquellos con insuficiencia cardíaca. Además, presentan una mayor cantidad de efectos adversos que la demás clase de fármacos, siendo un efecto adverso para tomar en consideración, el aumento de peso en los pacientes que usan una combinación con diuréticos. Por último, se ha informado de que los beta-bloqueadores no aumentan, sino que incluso disminuyen, el riesgo de exacerbaciones y la mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Mancia, G. et al, 2013).

- **Diuréticos.**

Este grupo ha permanecido como la piedra angular para el tratamiento de la hipertensión, considerados así desde el primer informe de la JNC⁵ publicado en 1997 y en 2003 fueron clasificados como el único medicamento de primera elección con el cual comenzar el tratamiento de la hipertensión en el informe de JNC y WHO/Guías de la Sociedad Internacional de Hipertensión. (US Department of Health and Human Services, 2004) Por otra parte, se observó en el ensayo ACCOMPLISH⁶ que al asociar un diurético con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II, se obtiene una menor efectividad en reducir eventos cardiovasculares, en comparación del IECA con un antagonista de los canales de calcio. Aunque algunos autores han considerado que las espironolactonas pueden ser mejores en comparación que las tiazidas, debido a que las tiazidas (hidroclorotiazida) tienen una menor habilidad de disminuir la presión sanguínea ambulatoria o disminuir en menor manera los resultados comparados con las espironolactonas, además se demostró que las espironolactonas tienen resultados benéficos en la insuficiencia cardíaca, sin embargo, la información recopilada no es suficiente como para generar una recomendación favorable para un agente diurético (Mancia, G. et al, 2013).

- **Antagonistas de los canales de calcio.**

Estudios realizados han demostrado que esta clase de medicamentos son un poco más efectivos en la prevención de eventos cerebrovasculares, no obstante, no está claro si este resultado se debe a un efecto protector específico de la circulación cerebral o a una mejor y más uniforme presión sanguínea con esta clase de fármacos. Aunque estos fármacos suelen ser benéficos en algunos casos, existe una pregunta relacionada a si los antagonistas de los canales de calcio son menos efectivos que las otras clases de fármacos para la

⁵ Joint National Committee

⁶ Evitar Eventos Cardiovasculares en Terapia Combinada en Pacientes que Viven con Hipertensión Sistólica traducido al español.

prevención de la manifestación de insuficiencia cardiaca en los pacientes que consumen tratamientos antihipertensivos. Algunos estudios controlados mostraron que los antagonistas de los canales de calcio indicaron una mejor efectividad que los beta-bloqueadores en ralentizar la progresión de arterosclerosis carótida, además de reducir la hipertrofia ventricular derecha (Mancia, G. et al, 2013).

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.**

Conocidos como IECA, es una de las dos familias más utilizadas en la terapia antihipertensiva. Algunos estudios indican que son quizás menos efectivos en prevenir un derrame cerebral y posiblemente son más efectivos en prevenir los infartos agudos al miocardio en comparación que los antagonistas de los receptores de angiotensina. Cabe destacar su peculiar efectividad en reducir la proteinuria y mejorar los resultados de la insuficiencia cardíaca crónica (Mancia, G. et al, 2013).

- **Antagonistas de los receptores de angiotensina II.**

El hallazgo de que las principales acciones fisiopatológicas están mediadas por la estimulación de la A-II que se une a los receptores AT₁ fue la base para diseñar fármacos capaces de bloquear específicamente a estos receptores, mejor conocidos como ARA-II. La estimulación de los receptores AT₁ y AT₂ puede generar diferentes efectos en el organismo, siendo los AT₁ los de mayor relevancia debido a que se encuentran distribuidos en todos los tejidos del adulto y, principalmente, en corazón, los vasos, el riñón, el endotelio y el sistema nervioso central. A diferencia de los AT₂ que predominan en tejidos fetales y se encuentran distribuidos en una menor proporción en riñón, las adrenales, el corazón, el cerebro, el útero y los testículos, se pueden observar los efectos principales en la tabla II. También se ha demostrado que los ARA-II son los fármacos de elección para el tratamiento de la HTA, la insuficiencia cardiaca y la nefropatía de los pacientes con diabetes mellitus tipo II (Mancia, G. et al, 2013).

Estimulación de los receptores

	AT₁		AT₂
Vasos	Vaso constricción arteriovenosa	Acciones antitróficas	Acciones antiproliferativas
	Estimulación de las catecolaminas, aldosterona y vasopresina		Inhibición de la angiogénesis y proliferación celular
	Inhibe la actividad vasodilatadora del NO		Aumento de la apoptosis
Corazón	Aumenta la contractilidad y frecuencia cardiaca	Vasodilatación	Aumento de la síntesis de NO y cinasas
Tono simpático	Aumento del tono simpático central y periférico	Acciones renales	Aumento de la reabsorción tubular proximal de Na
Acciones centrales	Aumenta la sed y apetito por la sal	Acciones centrales	Vasodilatación arteriolar cerebral
Acciones tróficas	Estimula la angiogénesis Hipertrofia, hiperplasia y remodelado cardiovascular		Aumento de la actividad motora e información sensitiva

Tabla II. Principales efectos de la angiotensina II estimulando a los receptores AT₁ y AT₂ en diferentes órganos blanco. Tomado del libro Goodman & Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw Hill (Rocco T. & Fang J., 2006).

2.1.2.2.1. Diferencias terapéuticas entre los IECA y ARA-II

El mecanismo de acción de los ARA-II se basa en el desplazamiento de la angiotensina II de su receptor AT_1 (Ver Figura II) y así antagoniza todos sus efectos conocidos y una disminución dependiente de la dosis de las resistencias periféricas y modificaciones de la frecuencia cardíaca y/o del gasto cardíaco. Dicha afinidad de los ARA-II por sus receptores AT_1 se ve expresada en unas 20.000- 30.000 veces mayor que por los receptores AT_2 , sin embargo, esto favorece a que la A-II sintetizada pueda estimular a los receptores AT_2 , los cuales no se encuentran bloqueados, ayudando en tres principales funciones dentro del organismo: (García J., 2013).

- Aumenta la liberación de NO, bradicinina y prostaglandinas, que presentan propiedades vasodilatadoras, al contrario de la respuesta vasoconstrictora mediada por la estimulación de los receptores AT_1 .
- Inhibe el incremento y la proliferación de células musculares cardíacas, lisas vasculares y endoteliales, induce la apoptosis de fibroblastos y diversas colagenasas, ejerciendo una disminución de la fibrosis cardiovascular y el remodelado cardíaco.
- En el riñón produce vasodilatación de la arteriola aferente y participa en la reabsorción tubular proximal de sodio por un mecanismo directo.

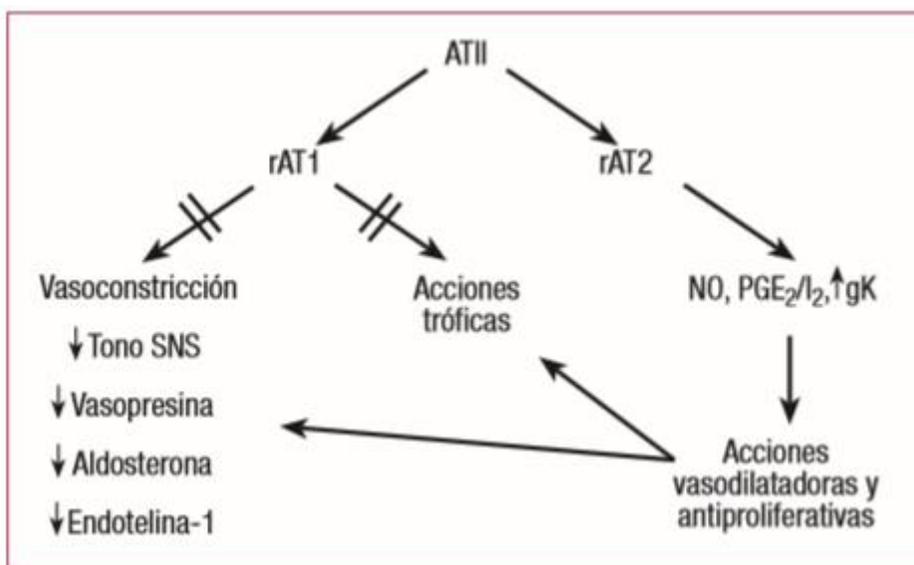


Figura II. Mecanismo de acción de la angiotensina II en el organismo, se puede observar las principales funciones que ejercen los ARA-II al unirse a los receptores AT_1 y bloquear su efecto de vasoconstricción y remodelado cardíaco, evitando la atrofia del corazón. (Tamargo J. et al., 2006)

Diversos estudios confirman que tanto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), han demostrado eficacia antihipertensiva y una reducción significativa de eventos cardiovasculares. Ambos coinciden como tratamientos útiles en el tratamiento de hipertensión en diferentes patologías o sintomatología asociable, como los presentados en la tabla III (García J., 2013).

<i>Daño orgánico subclínico</i>	
<i>Hipertrofia ventricular izquierda</i>	IECA, ARA
<i>Arteriosclerosis asintomática</i>	IECA
<i>Microalbuminuria</i>	IECA, ARA
<i>Disfunción Renal</i>	IECA, ARA
<i>Evento clínico</i>	
<i>Ictus previo</i>	Cualquier fármaco antihipertensivo
<i>IM previo</i>	IECA, ARA
<i>Insuficiencia Cardíaca</i>	IECA, ARA
<i>Fibrilación auricular recurrente</i>	IECA, ARA
<i>Insuficiencia renal/ proteinuria</i>	IECA, ARA
<i>Estado</i>	
<i>Síndrome metabólico</i>	IECA, ARA
<i>Diabetes Mellitus</i>	IECA, ARA

Tabla III. Principales patologías en las cuales se pueden emplear inhibidores de la enzima de angiotensina II como antagonistas de los receptores de angiotensina II. Tomado del artículo de investigación Diferencias y similitudes entre inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (García J., 2013).

Aunque existe evidencia que recomienda a los IECA y a los ARA-II como fármacos a utilizar como tratamiento para la HTA también existen estudios que nos revelan diferentes situaciones de eficacia relacionada con el uso (ver Tabla IV).

<i>Caso</i>	<i>IECA</i>	<i>ARA-II</i>
<i>Pacientes con cardiopatía</i>	Riesgos de sufrir síncope y tos.	Mayor tolerabilidad.
<i>Pacientes con ECV</i>	-	Reducción significativa de ictus y eventos cardiovasculares.
<i>Deterioro cognitivo y demencia</i>	-	Muestran disminución del deterioro en pacientes hipertensos de edad avanzada.

Tabla IV. Diferencias estratégicas de los ARA II sobre los IECA. Tomado del artículo de investigación Diferencias y similitudes entre inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (García J., 2013).

Sin embargo, aun cuando ambas familias son ampliamente recomendadas por sus características similares en eficacia, facilidad de combinación, organoprotección y en prevención de eventos cardiovasculares, los ARA II han sido ampliamente prescrito y recomendados. En la tabla V se resumen las características de los más utilizados y comúnmente prescritos en las guías de práctica clínica y sus principales características (García J., 2013).

Fármaco	Candesartán	Eprosartán Cilexetil	Irbesartán	Losartán	Olmesartán medoxomilo	Telmisartán	Valsartán
<i>Profármaco</i>	Si	No	No	No	Si	No	No
<i>Biodisponibilidad (%)</i>	42	15	60-80	33	25	50	23
<i>Semi Vida (h)</i>	6	5-7	12-17	0.5-2	14	24	6-9
<i>T_{máx} (h)</i>	3-4	1-2	1.5-2	0.5-2.5	1.5-2.5	2-31	
<i>Unión a proteínas plasmáticas (%)</i>	99	98	95	99	99	99	95
<i>Volumen de distribución (l/Kg)</i>	0.1	0.18	0.7-1.2	0.5	0.3	7	0.25
<i>Metabolito activo</i>	Candesartán	No	No	EXP3174	Olmesartán	No	No
<i>Eliminación renal (%)</i>	30	7	20	30	35-50	2	15
<i>Eliminación biliar (%)</i>	30	90	80	70	50-65	98	85
<i>Dosis (mg/día)</i>	4-32	600	75-300	12.5-100	10-40	40-80	80-60

Tabla V. Características farmacocinéticas de fármacos provenientes de la familia ARA-II. Tomado del artículo de investigación Diferencias y similitudes entre inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II. (Tamargo J. et al., 2006)

Se puede observar que los ARA-II tienen una biodisponibilidad relativamente baja, pero una unión a proteínas alta. Lo cual nos puede hablar de moléculas con pobre solubilidad, pero altamente permeables, como es el caso de telmisartán, ya que en la tabla se puede observar que cuenta con características benéficas en comparación con otras moléculas como: > semi vida, ≥ unión a proteínas, > volumen de distribución, ≤ dosis. Esto permite controlar de mejor manera el periodo y la dosis del fármaco y reducir posibles efectos adversos relacionados al tratamiento.

3. Telmisartán.

Telmisartán es un antagonista de los receptores de angiotensina II, el cual interfiere con la unión de la angiotensina II al receptor AT₁ de la angiotensina II mediante la unión reversible y selectiva a los receptores del músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Se pueden destacar aspectos positivos del telmisartán en comparación con otras moléculas, sin embargo, no todos los aspectos son positivos, debido a su baja solubilidad y al ser un fármaco que es considerado pH dependiente, existe un riesgo de que la medicación resulte en efectos farmacológicos inadecuados y variables durante su aplicación. Dicho lo anterior, la solubilidad resulta ser un problema por resolver al utilizar este tipo de moléculas (Thapa C., et al., 2018).

3.1. Propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas

Antes de diseñar una formulación adecuada y realizar estudios *in-vitro* de los fármacos se debe de tener en cuenta las propiedades biofarmacéuticas. El sistema de clasificación biofarmacéutica permite a los formuladores definir y clasifiquen nuevas moléculas, para que puedan alcanzar sus objetivos durante sus fases de preformulación. Dicho sistema contiene cuatro categorías y es

conocido como BCS (Sistema de clasificación Biofarmacéutica), la cual se presenta en la Figura III (Shah S., et al., 2014).

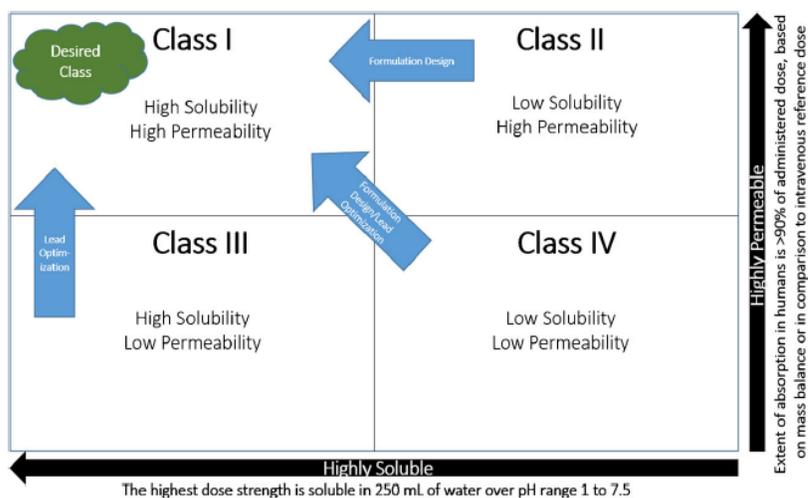


Figura III. Sistema de clasificación biofarmacéutica y las recomendaciones al momento de formular con el fin de obtener una clase deseada. Tomado del artículo Formulaciones Preclínicas: Visión, Estrategias y Consideraciones Prácticas (Shah S., et al., 2014).

Los formuladores deberán de tomar en cuenta ciertas recomendaciones con el fin de mejorar la biodisponibilidad de los fármacos que puedan pertenecer a la clase II y IV del BCS, como los siguientes: (Shah S., et al., 2014)

- a) Seleccionar de manera reflexiva los excipientes a utilizar.
- b) Decidir, de manera adecuada, la vía de administración.
- c) Tener la comprensión profunda de los parámetros fisicoquímicos del fármaco a utilizar.

Además de poder seleccionar el método que asegure un buen rendimiento de la formulación conforme a su clasificación (Cook J., Addicks W. & Wu Y., 2008).

En la Tabla VI se muestran las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de telmisartán. Mientras que la Tabla VII resume los parámetros farmacocinéticos tomados del artículo *Tatami S., et col.*, los cuales nos permiten conocer los aspectos cinéticos de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

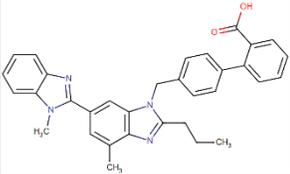
Propiedades	Valor	Referencia
Molécula		DRUGBANK
Estado	Sólido	
Fórmula Molecular	C ₃₃ H ₃₀ N ₄ O ₂	
Peso Molecular	514.6 g/mol	
Punto de fusión (°C)	261-263 °C	
Solubilidad (agua)	0.0035 mg/mL. Prácticamente insoluble en agua. Soluble en bases fuertes	ALOGPS
cLog P	6.66	DRUGBANK
pKa (ácido más fuerte)	3.65	
pKa (base más fuerte)	6.13	

Tabla VI. Propiedades fisicoquímicas del telmisartán. Recuperado de la base de datos de DRUGBANK, el 26 de OCT de 2020 y de PubChem, el 25 de OCT de 2020.

Parámetro	Adultos sanos de 30 años
	Media
<i>Biodisponibilidad absoluta (%)</i>	42
<i>T_{máx} (h)</i>	3
<i>Cp_{máx} (ng/mL)</i>	50
<i>Aclaramiento Oral (Cl/F, L/h)</i>	71
<i>Depuración renal (%)</i>	<1
<i>Volumen aparente de distribución (V_i/F, L)</i>	367
<i>Vida media (h)</i>	Aprox. 24

Tabla VII. Propiedades farmacocinéticas del telmisartán. Recuperado de la base de datos de PubChem, el 25 de OCT de 2020 y del artículo Population Pharmacokinetics of an Angiotensin II Receptor Antagonist, Telmisartan, in Healthy Volunteers and Hypertensive Patients (*Tatami S., et col., 2003*).

Telmisartán ha mostrado una gran variabilidad en los perfiles de concentración plasmática, dado que la biodisponibilidad absoluta depende de la dosificación, habiendo una biodisponibilidad absoluta de un 42 % en pacientes con ayuno. Los alimentos disminuyen ligeramente la biodisponibilidad (se observa una disminución de alrededor del 6 % cuando la dosis de 40 mg se

administra con alimentos). El volumen aparente de distribución de telmisartán, *en lo reportado en el artículo de Tatami, S. et col.*, es de aproximadamente 367 L en pacientes sanos de 30 años. También la base de datos de DRUGBANK ha reportado un valor de 500 L. Se sabe que telmisartán se une ampliamente a proteínas plasmáticas en al menos un 99.5 %, se une principalmente a albumina, 1 α -glicoproteína ácida, g-globulina y lipoproteínas. Es mínimamente metabolizado por una reacción de conjugación para formar un acílglicuronido farmacológicamente inactivo; el glucurónido del compuesto principal es el único metabolito que se ha identificado en plasma humano y orina. Las isoenzimas del citocromo P450 no participan en el metabolismo del telmisartán (PubChem, 2020). Tras la administración intravenosa u oral de telmisartán, la mayor parte de la dosis administrada (> 97 %) se eliminó sin cambios en las heces a través de la excreción biliar; sólo se encontraron cantidades diminutas en la orina (0,91 % y 0,49 % de la radiactividad total, respectivamente) (Tatami S., et al., 2003).

Como puede observar en las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas, la solubilidad es el problema más importante por modificar, con el fin de asegurar la seguridad y eficacia de los medicamentos que contengan telmisartán en su formulación. Un ejemplo claro de los métodos que se han empleado con el fin de mejorar la solubilidad de telmisartán, son los publicados en el artículo de *Thapa, C. et al.*, este refiere a la implementación de un sistema NLC, una nanopartícula lipídica, la cual está formada en su interior por dos fases grasas, una sólida (grasa) y una líquida (aceite). La función de tener un espacio entre ambas partes es la de permitir la carga del fármaco, permite modular la liberación de este mismo y le confiere estabilidad física al fármaco que se encuentra dentro del NLC. En dicha investigación encontraron que un sistema NLC le confiere mejor solubilidad a telmisartán y proporciona un mayor volumen para mantener al fármaco en el sistema de lípidos el cual está ligado a la liberación del fármaco (Thapa C., et al., 2018).

3.2. Formas farmacéuticas disponibles para telmisartán.

El telmisartán se encuentra disponible en varias formas farmacéuticas como son las tabletas (Bicapa, ODT's) y una suspensión.

Nombre comercial o genérico	Forma Farmacéutica	Dosis	Laboratorio	Vía de administración
AU2005300787B2	Tableta (bicapa)	40 mg Telmisartán / 10 mg Amlodipino	Boehringer Ingelheim	Oral
Telmisartán	Tableta	40 mg	AMSA	Oral
Telmisartán-hidroclorotiazida	Tableta	80 mg/ 25 mg	AMSA	Oral

CN100370984C	ODT's	40 mg	N/A	Oral
US20190247305A1	Suspensión	10 mg/mL	Boehringer Ingelheim	Oral
Kinzalmono	Tableta	20 mg	Bayer	Oral
Pritor	Tableta	40 mg	Bayer	Oral
Micardis	Tableta	40 mg	Boehringer Ingelheim	Oral

Tabla VIII. Patentes registradas de telmisartán a nivel mundial. Recuperadas de Google Patent y el PLM consultado el 25 de 10 de 2020. Donde ODT hace referencia a tableta de desintegración oral.

Las formas farmacéuticas son elaboradas con el fin de garantizar un efecto farmacológico adecuado y evitar reacciones adversas durante la medicación, sin embargo, telmisartán al ser una molécula de clase II se recomienda el proponer nuevos diseños de formulación para mejorar la solubilidad del fármaco. Siendo una pieza clave el uso de nuevas tecnologías como portadores lipídicos nanoestructurados (NLC), bombas osmóticas (OP), co-cristales, etc. Con el fin de mejorar la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad de algunas moléculas (Pantwalawalkar J., et al., 2021).

4. La vía oral para la administración de fármacos.

La vía oral en la administración de medicamentos suele ser la más cómoda, segura, económica y de elección siempre y cuando sea posible. Cuando un fármaco se administra por la vía oral se absorbe desde el tracto gastrointestinal al plasma sanguíneo, incrementando su concentración hasta que la velocidad de eliminación se iguale al ritmo de absorción, conociéndose como nivel máximo de absorción, el cual se verá disminuido o aumentado por diversos factores fisiológicos, como la acidez estomacal, motilidad intestinal y edad del paciente (Barrueco N., et al., 2008).

Al momento de emplear esta vía se debe de valorar el estado de conciencia del paciente y el reflejo de deglución, con el fin de adecuar la terapia farmacológica y evitar complicaciones de ahogamiento en pacientes, principalmente, geriátricos y pediátricos. Dentro de algunas desventajas de utilizar la vía oral puede ser el sabor desagradable del medicamento, irritación de la mucosa gástrica, absorción irregular, pueden llegar a dañar o manchar los dientes y no es recomendable en personas que presenten náuseas o vómitos con frecuencia (Ruíz R., et al., 2002).

Aun existiendo algunos problemas durante el uso de esta vía, sigue siendo poco costosa y muy útil, además de ser corregibles los factores expuestos con anterioridad, como utilizar diferentes formas farmacéuticas y en tabletas se puede corregir con el uso de recubrimientos entéricos, modificar el tamaño, el mecanismo y velocidad de liberación, así como la forma de las tabletas.

4.1. Formas de liberación.

De acuerdo con la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América, las formas sólidas orales de dosificación incluyen los productos de liberación extendida y los de liberación retardada. Las formas de liberación retardada desempeñan la función de liberar el fármaco a un tiempo distinto que el inmediato posterior a la administración, mientras que las formas de liberación extendida son formuladas con el fin de hacer que el fármaco se encuentre disponible durante un tiempo extendido después de la ingesta, lo que permite reducir las frecuencias de administración comparada con una forma de liberación convencional (FDA, Guidance for Industry., 1997).

- **Formas Farmacéuticas de liberación inmediata.**

Se conocen como de liberación convencional y están diseñadas para la liberación inmediata del fármaco. Estas formas se disuelven o dispersan liberando el fármaco mediante un perfil de cinética de primer orden. Esto da a entender que el fármaco se libera inicialmente rápido y pasa a la circulación a través de la membrana de la mucosa, alcanzando la concentración plasmática máxima en un tiempo relativamente corto (Brahmankar D. & Jaiswal S., 1995). Las limitaciones de estas formas farmacéuticas son que los fármacos que tengan un tiempo de vida media corta requieren de una administración más frecuente, lo cual dificulta que el paciente tenga una adherencia al tratamiento, presentan un típico pico-valle de concentración en plasma dentro del perfil, lo que dificulta lograr una condición de estado estacionario, las variaciones de concentración del fármaco pueden conducir a un aumento de aparición de efectos adversos, especialmente de fármacos con un estrecho margen de índice terapéutico. Lo cual nos indica una relación riesgo/beneficio del fármaco a utilizar (Lachman L., Lieberman H. & Kanig J., 1996).

- **Formas farmacéuticas de liberación retardada.**

En ellas el fármaco es liberado un tiempo posterior a la administración. La acción retardada se logra por la incorporación de un recubrimiento especial, como un recubrimiento entérico u otro tipo de barrera como tratamiento de formaldehído de cápsulas de gelatina blanda y dura. Teniendo dos propósitos clave, prevenir los efectos secundarios relacionados a la presencia del fármaco en el estómago o prevenir y evitar la degradación del fármaco mediante el pH ácido de los fluidos gástricos (Lachman L. & Lieberman H., 2000).

- **Formas farmacéuticas de liberación extendida.**

Los sistemas de liberación extendida están diseñados para reducir la frecuencia de la administración y mantener relativamente constante la concentración del fármaco en plasma. Este sistema libera el fármaco con una cinética de orden cero, por un cierto periodo de tiempo una cantidad de fármaco equivale a la eliminada por el cuerpo. Dicho sistema se entiende como aquel que libera el fármaco a una velocidad predeterminada por un periodo específico de tiempo, a nivel local o sistémico (Banker G. & Rhodes C., 1989).

4.2. Ejemplos de sistemas sólidos de administración oral.

Se han hecho avances en el desarrollo de sistemas con el fin de modificar la liberación de los fármacos por vía oral, en los que destacan:

- a) **Tiras bucales para liberación oral.** Se usa principalmente en una población que presente dificultades al momento de deglutir como pacientes pediátricos, geriátricos, aquellos que presenten disfagia o incluso pacientes con desórdenes mentales. Esta forma farmacéutica presenta algunas limitaciones como su higroscopicidad, normalmente no se puede formular si la dosis supera los 50 mg, fármacos que sean inestables en la cavidad bucal no pueden utilizarse y comer o beber está estrictamente prohibido durante la administración (Shailesh K. & Vaishali L., 2020).
- b) **Tabletas de desintegración oral. (ODT's).** Se pueden usar en todo tipo de pacientes y existen algunos beneficios como: son fáciles para autoadministrarse, es posible que genere un efecto rápido durante la administración, en algunos casos, los medicamentos pueden ser absorbidos antes de entrar en el estómago. No todas las cosas son positivas y existen algunas limitaciones como; son frágiles e higroscópicas resultando un proceso crítico el empaquetado y almacenaje, fármacos que cuenten con dosis altas son difícilmente incorporados, es difícil enmascarar algunos sabores de fármacos específicos (Shailesh K. & Vaishali L., 2020).
- c) **Multiparticulados.** Es un conjunto de polvos comprimidos, granulados y pellets. Los cuales generalmente son empacados en sachets o cápsulas y son reconstituidos en agua con el fin de formar una solución o una suspensión. Dichas formulaciones normalmente son utilizadas para medicamentos pediátricos (Shailesh K. & Vaishali L., 2020).
- d) **Cápsulas y tabletas.** Pueden contar con recubrimiento entérico, sin embargo, existe una complicación que pueden tener en común ambas formas farmacéuticas como la dificultad de deglución y además de una problemática de adherencia al tratamiento cuando se toca el tema del tamaño, forma, superficie y color (Shailesh K. & Vaishali L., 2020).
- e) **Formulaciones líquidas.** Además de ser formas farmacéuticas que son altamente preferibles en pacientes pediátricos y geriátricos, existe una característica clave, la cual es que psicológicamente un paciente suele preferir tomar un líquido colorido y con un sabor establecido (cereza) a tomar una tableta. Uno de los beneficios más característicos es que las formas líquidas, frecuentemente, son bioequivalentes a su versión sólida oral. Sin embargo, nunca está demás revisar la equivalencia y si es necesario ajustar la frecuencia de dosificación (Shailesh K. & Vaishali L., 2020).

Las bombas osmóticas son el ejemplo de sistemas propuestos para esta vía y es el siguiente punto clave dentro del desarrollo de este trabajo de investigación, el cual se describe a continuación.

5. Bombas Osmóticas.

5.1. Historia. (Marthur R. & Mishra R. 2018)

La historia de las bombas osmóticas se empieza a conocer cuando se hizo relevante el uso del fenómeno conocido como ósmosis (conocido desde 1748 y en 1877). El primer dispositivo osmótico diseñado por Rose y Nelson se fabricó en 1955. Siendo el primer sistema introducido al mundo farmacéutico el modificado en 1973 por Higuchi y Leeper. En 1975, nace la primera bomba osmótica bautizada como bomba osmótica elemental (EOP por sus siglas en inglés).

- EN 1976 se le concede una patente a la Corporación Alza en EUA, siendo los primeros en desarrollar una bomba osmótica y hoy en día también son los líderes en este campo con la tecnología llamada OROS.
- En 1984, se reporta por primera vez una terapia combinada usando una bomba osmótica de tipo *push/pull*.
- En 1985 se introducen por primera vez las primeras bombas osmóticas con porosidad controlada que requiere la eliminación del orificio perforado mecánicamente.

El desarrollo de una formulación comercial de una bomba osmótica tipo *push/pull* se dio en 1989, esta contenía nifedipino y fue nombrada como Procardia® XL por Pfizer Inc., la cual se convirtió en el medicamento cardiovascular con mayor aceptación y mejor rendimiento económico en los Estados Unidos de América en 1995.

En el 2000 se formula un implante tipo bomba osmótica para humanos registrado como Viadur® el cual es un implante que libera acetato de leuprolida por medio de un sistema osmótico durante 12 meses, esta incorporación tecnológica es conocida como sistema Duros®.

5.2. Ventajas y desventajas de los sistemas osmóticos.

Existen ventajas y desventajas distintivas y prácticas de estos sistemas, los cuales han contribuido en la popularidad del uso de los sistemas de liberación osmótica, de los cuales destacan los siguientes;

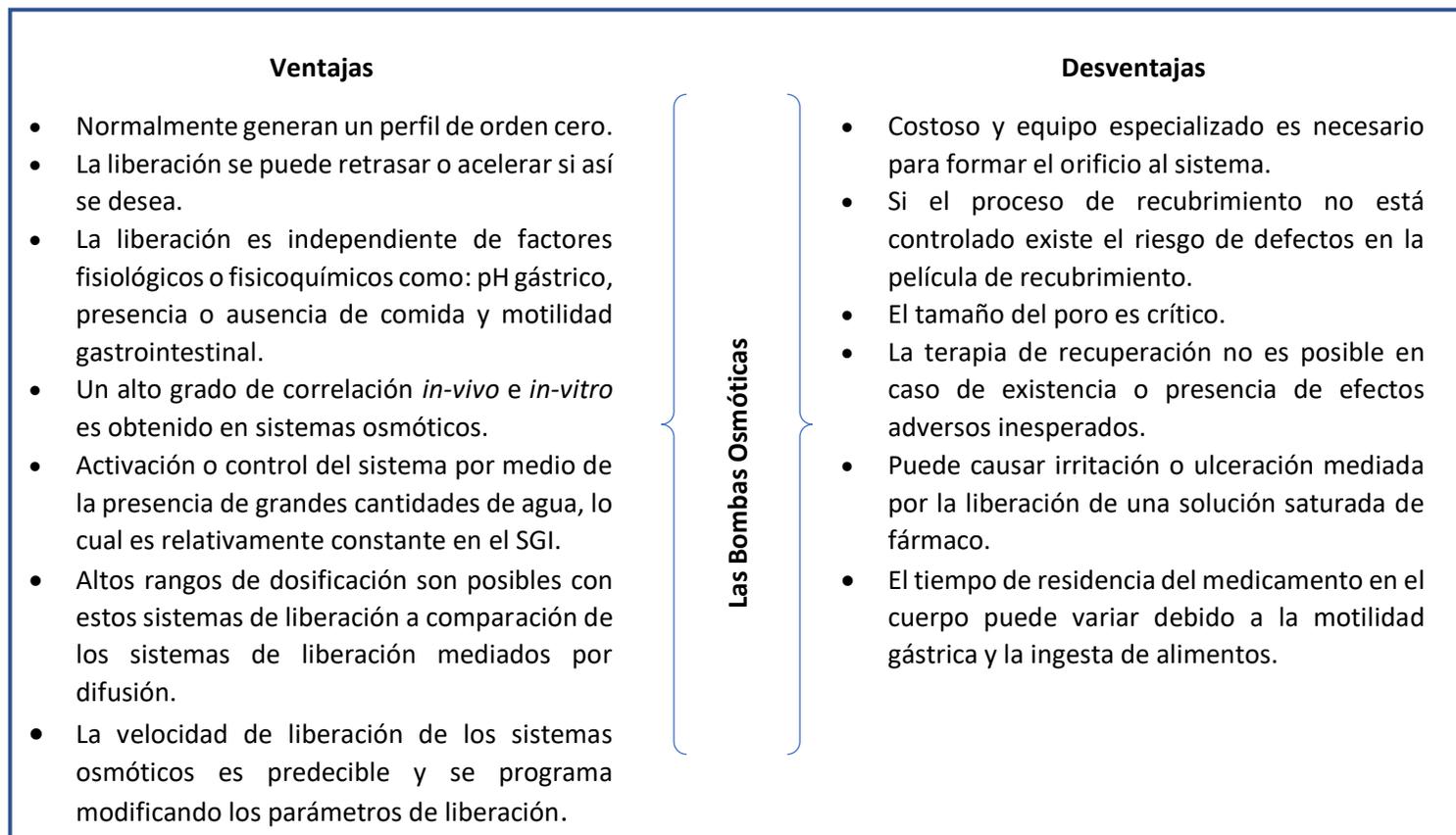


Figura IV. Ventajas y desventajas del uso de los sistemas osmóticos como sistemas de liberación

5.3. Tipos de Bombas Osmóticas.

Dependiendo del uso y el diseño las bombas osmóticas pueden ser clasificadas en las siguientes categorías:

5.3.1. Bomba osmótica implantable.

Es un sistema que se encuentra formado por un motor osmótico, un compartimento de forma toroidal dispuesto alrededor del motor osmótico y un pistón dentro del compartimento. El motor osmótico se instala con el fin de que el pistón viaje a través del sistema y así pueda expulsar el ingrediente activo almacenado dentro del sistema, solamente cuando el sistema es implantado en un ambiente acuoso. Algunos tipos se mencionan a continuación (Sahoo C., et al., 2015).

5.3.1.1. Bomba Rose & Nelson.

Este sistema está compuesto por medio de tres compartimentos los cuales tienen la función de contener fármaco, sales y uno para el agua que entra al sistema. Una membrana semipermeable separa el fármaco y la cámara de agua. La diferencia en la presión osmótica a través de la membrana mueve el agua de la cámara de agua a la sal. El volumen de la cámara aumenta debido a este flujo de agua, que distiende el diafragma de látex que separa las cámaras de sal y fármaco, allí mediante el bombeo del fármaco fuera del dispositivo (Marthur R. & Mishra R., 2018).

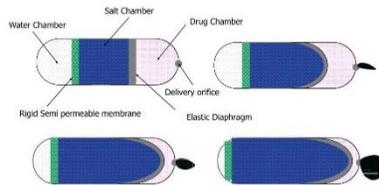


Figura V. Bomba osmótica Rose & Nelson (Sahoo C., et al., 2015).

5.3.1.2. Alzet.

Este sistema funciona por desplazamiento osmótico. Un compartimento vacío dentro del núcleo de la bomba se llena con fármaco o solución hormonal que se desea administrar, la cual se aísla de la cámara que contiene sal por mediación de una membrana semi permeable. Debido a la presencia de una alta concentración de sal en una cámara que rodea el depósito, el agua entra en la bomba a través de la membrana semi permeable. La entrada de agua aumenta el volumen en la cámara de sal, causando la compresión del depósito flexible y la distribución de la solución de fármacos a través del puerto de salida (Herrlich S., et al., 2012).

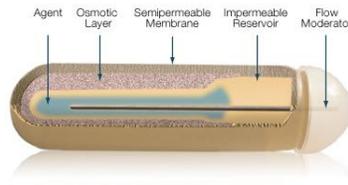


Figura VI. Bomba osmótica Alzet (Sahoo C., et al., 2015).

5.3.1.3. Duros.

Este diseño contiene un sistema bicompartimental separado por un pistón. Uno de los compartimentos consiste en motor osmótico formulado específicamente con un exceso de cloruro de sodio sólido, de modo que permanece presente durante todo el período de entrega y da como resultado un gradiente osmótico constante. También consiste en una membrana semipermeable en un extremo a través del cual el agua se introduce en el motor osmótico y establece un gradiente osmótico grande y constante entre el agua tisular y el motor osmótico. Otro compartimento consiste en una solución de fármacos con un orificio que sirve para que el fármaco sea administrado por medio del gradiente osmótico. Esto ayuda a la administración de fármacos en sitios específicos y de manera sistémica cuando sea implantado (Herrlich S., et al., 2012).

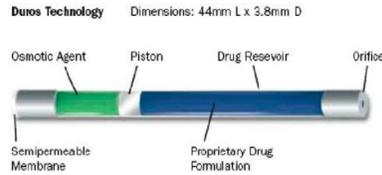


Figura VII. Bomba osmótica Duros (Sahoo C., et al., 2015).

5.3.2. Bomba osmótica de porosidad controlada.

Estos sistemas se caracterizan por tener agentes formadores de poro mediante un proceso denominado lixiviación en agua, dicho proceso se basa en la extracción de uno o varios solutos contenidos en una película de recubrimiento por medio de un disolvente, en este caso agua. Dicho sistema puede ser diseñado como forma de única o múltiple. Este comprende de un núcleo de fármaco rodeado por una membrana con estructura asimétrica la cual tiene una subestructura porosa, este sistema logra la liberación del fármaco a través de los poros que se forman en el sitio después de la incorporación al medio acuoso (Sahoo C., et al., 2015).

5.3.3. Bomba osmótica oral.

Pertenece a los sistemas osmóticos que se encargan de liberar el ingrediente activo en la cavidad oral de los pacientes. Dicho sistema está formado por una membrana semipermeable que rodea un núcleo la cual contiene un ingrediente activo que puede llegar a ser insoluble hasta muy soluble en medios acuosos. (Herrlich S., et al., 2012)

5.3.4. L-OROS.

Diseñados para liberar fármacos con formulaciones líquidas y combinar los beneficios de la liberación extendida con los de la alta biodisponibilidad. Estos sistemas son adecuados para la liberación controlada de formulaciones líquidas, incluyendo formulaciones lipofílicas auto-emulsificantes. La formulación líquida de fármaco está presente en una cápsula de gelatina blanda, que se encuentra rodeada con una capa de barrera, una capa osmótica y la membrana que controla la velocidad de liberación. Se forma un orificio de salida a través de las tres capas. Cuando el sistema entra en contacto con el ambiente acuoso, el agua permea a través de la membrana semipermeable y activa la capa osmótica. La expansión de la capa osmótica resulta en un aumento de la presión hidrostática dentro del sistema, forzando a que, por la presión ejercida, el fármaco en formulación líquida salga a través del orificio de salida de la cubierta de la cápsula (Dong L., Wong P. & Espinal S., 2001).

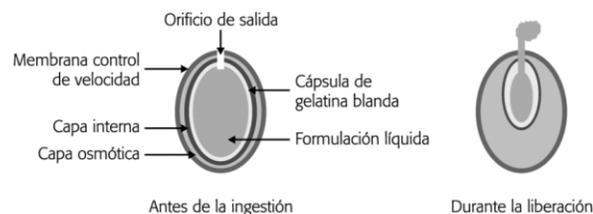


Figura VIII. Bomba osmótica L-OROS.

5.3.5. OROS CT.

Sistema que se encarga de liberar fármacos dirigidos hacia el colón. Puede tratarse de una unidad osmótica sencilla o seis unidades osmóticas push-pull que se encuentran dentro de una cápsula de gelatina dura. Después de entrar y estar en contacto con los fluidos gastrointestinales, la cápsula de gelatina se disuelve y el recubrimiento entérico evita la entrada de fluidos del estómago al sistema. Cuando el sistema entra al intestino delgado, el recubrimiento entérico se disuelve y el agua es embebida dentro del núcleo causando que el compartimento que empuja se hinche y libere el fármaco. Con el fin de mejorar la distribución se pueden diseñar sistemas que contengan múltiples unidades con el fin de asegurar que queden varios dispositivos repartidos a lo largo del colón (Zetner G., Rork G. & Himmelstein K., 1990).

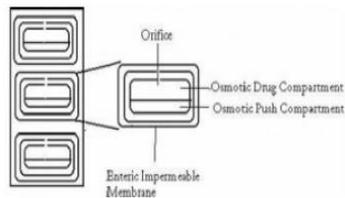


Figura IX. Bomba osmótica OROS CT.

5.3.6. Bomba osmótica elemental (BOE).

Básicamente se trata de un núcleo osmóticamente activo cubierto por una membrana semipermeable, comúnmente formada por acetato de celulosa y un orificio pequeño perforado a través del recubrimiento con láser o agujas mediante una punción mecánica (Verma R., Krishna & Garg S., 2002). Son diseñadas para liberar fármacos con alta a moderada solubilidad acuosa. Cuando estos sistemas son expuestos a ambientes acuosos, la diferencia de presión osmótica dentro del dispositivo y el ambiente atrae agua a través de la membrana semipermeable. La entrada de agua aumenta la presión hidrostática interior que conduce a la salida de una solución saturada de fármaco a través del orificio. Debido a su estructura simple y a su alta eficiencia las BOE's son los dispositivos osmóticos comercialmente más importantes (Santus G. & Baker R., 1995).

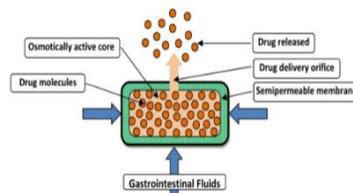


Figura X. Bomba osmótica elemental.

5.3.7. Tabletas osmóticas tipo sándwich (SOTS).

Una tableta osmótica de sándwich consiste en una capa media de empuje y dos capas de fármaco unidas por los extremos, la tableta se encuentra cubierta por una membrana semipermeable.

Ambas capas de fármacos están conectadas al exterior a través de dos orificios de salida, uno en cada lado. Después de entrar en contacto con el ambiente acuoso, la capa media de empuje que contiene agentes hinchables se expande y el fármaco es liberado a través de los orificios. La ventaja con este tipo de sistema es que el fármaco es liberado a través de los dos orificios situados en lados opuestos de las tabletas (Jiu L. et al., 2000).

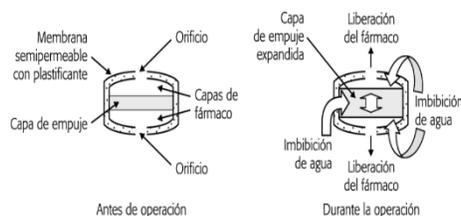


Figura XI. Bomba osmótica tipo sándwich.

5.3.8. Bomba osmótica *push/pull* (BOPP)

Estos sistemas pueden ser empleados para la liberación de fármacos que tienen extremos de solubilidad. Consta de una tableta bicapa recubierta con una membrana semipermeable. El fármaco con los agentes osmóticos se encuentra presente en el compartimento superior llamado “capa *pull*”, mientras que en el compartimento inferior consiste en agentes poliméricos osmóticos “capa *push*” (Wong P. et al., 1986).

La membrana semipermeable ejerce la función de ser un “recipiente” al mantener una forma y volumen casi constantes, pero a su vez permitiendo la entrada de agua al núcleo. El compartimento del fármaco está conectado al exterior a través de un orificio de liberación, el cual puede ser fabricando mediante la misma metodología de las BOE. Después de que la tableta se pone en contacto con el ambiente acuoso, la capa de agente osmótico polimérico se hincha y empuja a la capa de fármaco, y así se libera el fármaco en forma de una fina dispersión a través del orificio (Swanson R. et al., 1987). La mejor manera para lograr una liberación constante, no solo en bombas tipo *push-pull* si no en todos los tipos de sistemas osmóticos, es mediante la adecuada selección de la membrana semipermeable y manteniendo una solución saturada dentro del núcleo.

5.3.8.1. Excipientes utilizados.

5.3.8.1.1. Agentes osmóticos.

La presión osmótica, como la presión de vapor y el punto de ebullición es una propiedad coligativa de una solución, en la cual un soluto no volátil se disolvió en un disolvente volátil. La presión osmótica dependerá del número de moléculas de solutos presentes en solución. Con el fin de generar dicha presión se recomienda incorporar agentes osmóticos en estos sistemas, ya que, estos ayudarán a mantener la diferencia de presión osmótica entre el interior y el exterior del sistema, diferencia necesaria para el funcionamiento de este. La Tabla IX se enlista algunos agentes osmóticos utilizados en el desarrollo de bombas osmóticas, a partir de ella se tomó para el desarrollo de este trabajo el agente que presenta una presión osmótica máxima, la cual es ejercida por el

cloruro de sodio con 356 atm y se seleccionó como la de mínima al manitol con su respectivo valor de 38 atm.

Agente osmótico	Presión Osmótica
	atm
Manitol	38
Dextrosa	82
Sacarosa	150
Manito/Dextrosa	225
KCl	245
Fructosa	335
NaCl	356
Manitol/Fructosa	415
Sacarosa/Fructosa	430
Dextrosa/Fructosa	450
Lactosa/Fructosa	500

Tabla IX. Tipos de agentes osmóticos y las presiones ejercidas en atmosferas para cada uno respectivamente. Tomado del artículo A review on controlled porosity osmotic pump tablets and its evaluation (Sahoo C. et al., 2015).

5.3.8.1.2. Membrana semipermeable (recubrimiento).

Es una membrana la cual permite el paso de solventes, ciertas moléculas o iones a través de ella por medio de difusión. La membrana es impermeable para el paso del fármaco y otros componentes que se encuentren dentro de la formulación. Debe de ser inerte y mantener su integridad estructural con el fin de proporcionar una presión osmótica constante durante el proceso de administración. Es sin duda el componente más importante en el desarrollo de bombas osmóticas, ya que de él depende la resistencia del sistema a la presión osmótica y por tanto su eficacia. Siendo un punto crítico se procura que el grosor de la membrana se mantenga entre los 200-300 μm para un buen funcionamiento en el sistema (Vineetkumar P. et al. 2012).

En el presente trabajo fue **Aquarius SRX®**, donado por **ASHLAND™ Chemical de México**, esta formulado a base de etilcelulosa, este polímero es insoluble, es no-iónico y no es sensible a los cambios de pH, es soluble en diferentes solventes orgánicos y mezclas hidroalcohólicas, tiene la capacidad de formar películas flexibles a diferentes temperaturas, existe en tres grados de porosidad diferente, el grado no poroso está recomendado para aplicaciones de fármacos altamente solubles y tiempos de liberación de más de 16 horas. La modulación de los perfiles de disolución es a través de la porosidad y ganancia en peso; pueden ser necesarias ganancias de peso entre el 7 % y 10 %. Para su aplicación no se requiere el proceso de curado típico de otros sistemas de recubrimiento.

5.3.8.1.3. Óxido de polietileno (Polyox® WSR N80).

La USP32-NF27 describe el óxido de polietileno como un homopolímero de óxido de etileno, representado por la fórmula $(CH_2CH_2O)_n$, donde n representa el número promedio de grupos de oxietileno presentes dependiendo del peso molecular. El Polyox® puede tener diferentes funciones dentro de una formulación en las cuales destacan la capacidad mucoadhesiva, agente de recubrimiento, aglutinante y agente viscosante. La bibliografía recomienda una concentración de 5-85 % en la formulación para ejercer un efecto aglutinante.

Entre más alto sean los grados del peso molecular proporcionarán un efecto de retraso en la liberación del fármaco en el enfoque de una matriz hidrófila, por lo tanto, la relación entre la capacidad de hinchamiento y el peso molecular es una buena guía a la hora de seleccionar productos para el uso en formulaciones de matrices de liberación inmediata o sostenida (Wallick D., 2009).

En los sistemas osmóticos existe el problema, si se usan fármacos de clase II, que exista una saturación del fármaco y por lo tanto una aglomeración que favorezca el precipitado del mismo, por lo tanto, se deben de añadir excipientes que funcionen como agentes de suspensión y además se encarguen de succionar agua adentro del núcleo. Estos pueden ser polímeros que generen geles de baja viscosidad, de los cuales, destaca los óxidos de polietileno de bajo PM. La Tabla X resume las características del material empleado.

Tipo	Número aproximado de unidades repetidas	Peso molecular	Viscosidad	Mejoran características
POLYOX™ WSR N80	No.	g/mol	cP	Lubricación, flujo y retención de agua
	4500	200, 000	65-115	

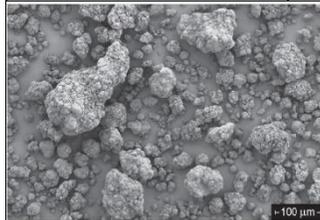


Tabla X. Propiedades fisicoquímicas del óxido de polietileno y capacidades que pueden inferir a la formulación con su uso. Se incluye una micrografía electrónica de 100 μm de POLYOX™ WSR N80. Tomado de *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sexta edición. 2009.*

5.3.8.1.4. Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Está disponible en varios grados que varían en viscosidad y extensión de sustitución. Los grados pueden distinguirse añadiendo un número indicativo de la viscosidad aparente. USP especifica el tipo de sustitución añadiendo un número de cuatro dígitos sobre el nombre del propietario, hablando de un ejemplo el número 1828, los primeros 2 dígitos se refieren al porcentaje de grupos metoxi (OCH₃) y los segundos 2 dígitos se refieren al porcentaje de grupos hidroxipropoxi (OCH₂CH(OH)CH₃) dentro de la formula calculado en una base seca.

El HPMC puede tener diferentes funciones dentro de una formulación en las cuales destacan ser material bioadhesivo, agente de recubrimiento, agente de liberación controlada, agente dispersante, agente emulsificante, estabilizador de emulsión, agente espumante ayuda en el proceso de granulación, mucoadhesivo, agente solubilizante, agente de suspensión, aglutinante, espesante, aumenta la viscosidad y capacidad de hinchamiento (Shah S. & Thassu D., 2009).

En formulaciones orales su principal uso es como aglutinante de comprimidos, en revestimiento de película, y como matriz para su uso en formulaciones de comprimidos de liberación prolongada. Gracias a su versatilidad este excipiente es ampliamente utilizado en la industria cosmética, farmacéutica y alimenticia. La tabla XI resume las características del material empleado.

Tipo	Solubilidad	Viscosidad	Densidad (verdadera)	pH
Benecel® K100 M	Soluble en agua fría	cP	g/cm ³	5.0-8.0
		100, 000	1.33	



Tabla XI. Propiedades fisicoquímicas de la hidroxipropilmetil celulosa. Se incluye una micrografía electrónica de 10 μm de Benecel® K100 M. Tomado de *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sexta edición. 2009.*

5.3.8.1.5. Celulosa microcristalina (Avicel® PH 200).

La celulosa microcristalina es ampliamente utilizada en productos farmacéuticos, principalmente como diluyente en formulaciones orales de comprimidos y cápsulas donde se utiliza tanto en procesos de granulación húmeda como de compresión directa. La celulosa microcristalina también tiene algunas propiedades lubricantes y desintegrantes que lo hacen útil en la tableta.

El Avicel® puede tener diferentes funciones dentro de una formulación en las cuales destacan su capacidad adsorbente, agente de suspensión, diluyente y desintegrante (Guest RT., 2009). Al igual que el HPMC este excipiente cuenta con una versatilidad que es ampliamente utilizado en la industria cosmética, farmacéutica y alimenticia. La Tabla XII resume las características del material empleado y la Tabla XIII resume sus usos con base en la concentración.

Tipo	Densidad Verdadera	Solubilidad	Tamaño de partícula	Contenido de humedad
Avicel® PH 200	g/cm ³	Insoluble en agua	μm	%
	1.67		180	<5

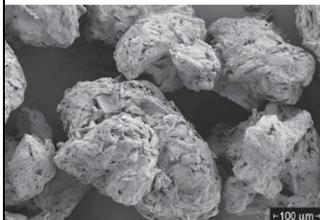


Tabla XII. Propiedades fisicoquímicas de la celulosa microcristalina. Se incluye una micrografía electrónica de 100 μm de Avicel PH 200. Tomado de *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sexta edición. 2009.*

Uso	Concentración
Adsorbente	20-90
Antiadherente	5-20
Diluyente/aglutinante de comprimidos	5-15
Desintegrante de comprimidos	20-90

Tabla XIII. Porcentajes a los cuales se debe de adicionar Avicel® a la formulación. Tomado de *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sexta edición. 2009.*

5.3.8.1.6. Dióxido de Silicio (SiO₂, Aerosil®).

Su tamaño de partícula pequeño y su gran superficie específica le dan características de flujo deseables que se explotan para mejorar las propiedades de flujo de polvos secos en una serie de procesos como la etapa de compresión y la de llenado de cápsulas.

Tiene las principales funciones de adsorbencia, agente anticaking, estabilizador de emulsión, agente de suspensión, desintegrante de comprimidos, estabilizador térmico, agente que aumenta la viscosidad (Cable GG., 2009). La Tabla XIV resume las características del material empleado.

Tipo	Peso Molecular	Tamaño de partícula	Superficie específica	Solubilidad
Aerosil®	g/mol	μm	m ² /g	Prácticamente insoluble en agua
	60.08	10-200	100-400	

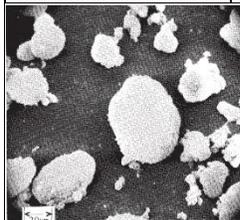


Tabla XIV. Propiedades fisicoquímicas del dióxido de silicio. Se incluye una micrografía electrónica de 20 μm de Aerosil®. Tomado de *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sexta edición. 2009.*

6. Justificación.

Uno de cada tres mexicanos mayores de edad padece hipertensión arterial, enfermedad crónica degenerativa cardiovascular que registra 7 millones de casos y provoca más de 50 mil muertes al año, lo cual equivale al menos a la muerte de 138 personas diariamente. Se estima que hasta 80 por ciento de la población vive con esta enfermedad silenciosa, que no da síntomas y está relacionada con el sobrepeso y obesidad. México registra la prevalencia más alta de hipertensión arterial en todo el mundo, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT), destacó el especialista, quien señaló que ello se debe a la falta de un diagnóstico oportuno y al desconocimiento de los factores de riesgo que pueden detonar que se eleve la presión arterial.

La Guía de Práctica Clínica, enfocada al Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención recomienda el uso de IECA's en pacientes menores de 55 años de edad como tratamiento de elección, sin embargo, como antes se había visto en la bibliografía consultada ambas familias, tanto IECA's como ARA-II, son ampliamente recomendados por sus características similares en eficacia, facilidad de combinación, organoprotección y en prevención de eventos cardiovasculares. En la familia de los ARA-II destacamos el telmisartán como un fármaco clave en el tratamiento de la hipertensión arterial y consideramos que uno de los factores críticos en su eficacia terapéutica y en su biodisponibilidad absoluta es su pobre solubilidad en medios acuosos.

Los sistemas osmóticos proveen una concentración uniforme de fármaco en el sitio de absorción por lo que después de la absorción permite el mantenimiento de la concentración en plasma dentro del intervalo terapéutico con mínimos efectos adversos, reduciendo también, la frecuencia de administración. Las bombas osmóticas son sistemas de liberación de fármacos que ofrecen ventajas frente a las formas farmacéuticas convencionales existentes en el mercado para activos solubles e insolubles dentro del BCS, lo que justifica el interés en su desarrollo, con mira en el mejoramiento de los tratamientos actuales y en el impacto en el mercado farmacéutico.

7. Hipótesis.

El sistema de recubrimiento Aquarius™ SRX de porosidad nula y los excipientes empleados en la obtención de núcleos de doble compresión directa serán eficaces en el desarrollo de una bomba osmótica tipo “*push-pull*” para telmisartán, la cual presentará propiedades tecnológicas adecuadas de dureza, friabilidad, resistencia pelicular y una liberación prolongada de orden cero.

8. Objetivos

8.1. General.

- Diseñar, fabricar y evaluar tabletas de liberación osmótica tipo *push/pull* de telmisartán con una membrana de porosidad nula empleando un sistema de recubrimiento tipo Aquarius™ SRX para controlar la liberación de telmisartán.

8.2. Particulares.

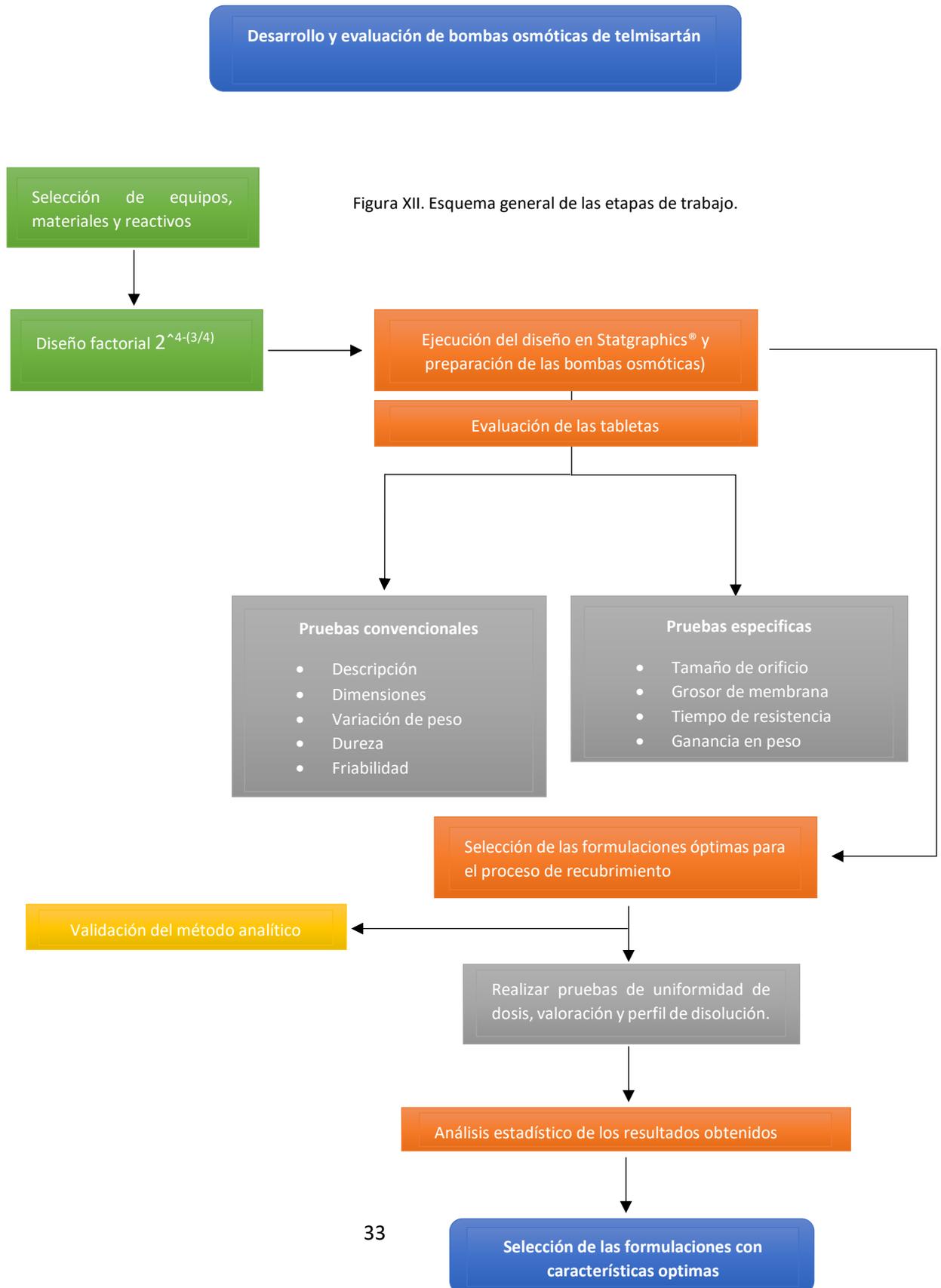
- Diseñar una formulación de núcleo de doble compresión que cumpla con criterios adecuados para un proceso de recubrimiento, friabilidad menor al 1 % y una dureza no menor de 8 kp.
- Desarrollar y validar un método analítico que permita identificar y cuantificar telmisartán en las diferentes etapas del proyecto.
- A través de un diseño experimental evaluar el impacto de los materiales en el diseño de una bomba osmótica tipo *push/pull* para predecir una liberación con duración de 12 horas y cinética de orden cero, empleando como sistema de recubrimiento una película Aquarius™ SRX.
- Caracterizar físicamente los sistemas obtenidos mediante la evaluación de parámetros de proceso y de calidad como la dureza, friabilidad, peso promedio, ganancia en peso, valoración y uniformidad de dosis.
- Evaluar la eficacia *in vitro* de los sistemas obtenidos a través de perfiles de disolución, con el fin de conocer su cinética y velocidad de liberación del fármaco.

9. Materiales y equipos.

Materiales (Excipientes y fármaco)		
Nombre	Proveedor	No. Lote
Telmisartán	Donación laboratorio Grisi®	NA
NaCl	POCHTECA	FCALDMP0301
Manitol	SIGMA®-ALDRICH	SLBN1275V
Polyox® WSR N80	Colorcon®	166262
HPMC (Benecel®)	Ashland®	20160295
Lactosa 100	NA	NA
Dióxido de silicio	ALDRICH®	MKBL5103V
Avicel PH 200	NA	NA
Estearil fumarato de sodio	PRUV	414
Aquarius™ SRX	Ashland®	NA
Óxidos de Hierro (R, A, N)	NA	NA
Reactivos y disolventes		
Fosfato dibásico de sodio	Cedrosa®	16F101
HCl	NA	NA
Ácido cítrico anhidro	Cedrosa®	S507083
NaCl	POCHTECA	FCALDMP0301
Agua doble destilada	Laboratorio 2, Facultad de Farmacia	NA
Lauril sulfato de sodio	Droguería COSMOPOLITA	MXACO32678
Equipos		
Nombre	Marca	Modelo
Balanza analítica	OHAUS®	E12140
Mezclador	NA	NA
Prensa mono punzón	Zhermack®	C305800
Vernier	GENERAL	147
Durómetro	Schleuniger	2E/106
Fragilizador	MAYA	0639
Potenciómetro	JENCO®	pH 6175
Disolutor	Pharma® Test	PTDT8
Espectrofotómetro	Agilent	Cary 60 UV-VIS
Microscopio estereoscópico	NA	210
Termocirculador	NA	NA
Software	Nombre	Versión
	Microsoft® Excel	Office 365
	Statgraphics®	Centurion XVI.II

10. Metodología.

10.1. Diagrama de flujo de la metodología experimental.



10.2. Selección de materiales con base en revisión bibliográfica.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de información acerca de los sistemas osmóticos y se seleccionó telmisartán como un buen candidato para ser usado con los sistemas osmóticos. Una vez que se estableció qué fármaco sería conveniente para los sistemas osmóticos, los fármacos de clase II según el BCS, se investigó en trabajos de investigación, previamente realizados, las propuestas de formulación en sistemas osmóticos, principalmente aquellos que consideraran una bomba osmótica tipo *push/pull*, y se seleccionaron las materias primas, posibles equipos y reactivos en caso de ser necesarios durante la realización del proyecto de investigación.

10.3. Propuesta de formulación para la bomba osmótica.

La propuesta de formulación se estableció tomando en consideración la bibliografía consultada acerca de la elaboración de BOPP. Se estableció que los factores que podían ser determinantes en la efectividad de la bomba osmótica son un agente osmótico que pueda ejercer presión y así mismo la concentración que tenga dicho agente en ambas capas, la membrana semipermeable de etilcelulosa de nula porosidad la cual fue una propuesta de **ASHLAND**, las concentraciones de HPMC el cual funcionó como polímero hinchable para ejercer presión dentro del sistema. Las concentraciones de Polyox® en la capa *pull*, el cual funcionó como un agente higroscópico y de suspensión con el fin de favorecer la entrada de agua al núcleo.

10.4. Desarrollo y validación del método analítico para cuantificación de telmisartán

Antes de comenzar con los parámetros de validación, los cuales se basaron en las Normas de ICH Q2 R1, se realizó un barrido espectrofotométrico UV-VIS Cary 60 de 200 a 800 nm con una concentración de 50 µg/mL en SA pH 1.2 y SA pH 6.8 preparadas según los lineamientos de la FEUM 11^{va} Edición, al tratarse de una molécula que presenta baja solubilidad en medios acuosos se realizó un stock de telmisartán 1000 µg disueltos en 1 mL de metanol, tomando 150 µL de la solución stock con una micropipeta y aforando a 3 mL con el medio por evaluar. Esto se realizó con el fin de encontrar la longitud de onda que presentó la mayor absorbancia después de la prueba.

10.4.1. Linealidad

Se prepararon por triplicado 5 niveles de concentración (5, 10, 15, 20 y 25 µg/mL), a partir de un *stock* de 1000 µg/mL, y determinando sus absorbancias a 297 nm. Posteriormente los datos se sometieron a un análisis de regresión con el programa Excel, calculando el valor de la pendiente (β_1), la ordenada al origen (β_0), el coeficiente de determinación (r^2), el coeficiente de variación de las pendientes, así como el intervalo de confianza para la pendiente IC(β_1) y para el intercepto IC(β_0).

10.4.2. Selectividad

Con el fin de comprobar que las señales obtenidas en las mediciones anteriores se debían solo a telmisartán, se trataron los excipientes utilizados para la formulación de la bomba osmótica bajo las mismas condiciones del espectro de absorción del telmisartán, lo cual se refiere a que se prepararon

muestras de 50 µg/mL de todos los excipientes contemplados en la formulación y se corrieron de 200 - 800 nm con el fin de comprobar que no se presentará absorbancia a la longitud de onda de trabajo.

10.4.3. Exactitud y precisión

Se prepararon 6 muestras en el punto medio de la curva (15 µg/mL), leyéndose a 297 nm, para después llevar los datos obtenidos a la ecuación de linealidad, calculando así los porcentajes de recobro, la media del recobro, el coeficiente de variación y el intervalo de confianza para la media de recobro.

10.5. Desarrollo de sistemas osmóticos mediante un diseño experimental.

Con base a la bibliografía consultada se decidió usar un diseño que evaluara 4 factores a 2 niveles sin exceder el número de pruebas, por lo cual se decidió utilizar un diseño Plackett-Burman donde se suelen usar 12 corridas con el fin de optimizar y encontrar un punto óptimo dónde se han evaluado los factores que pueden ejercer mayor influencia en las variables de respuesta. Donde los factores a evaluar fueron a) Tipo de agente osmótico, b) Concentración del agente osmótico en la capa *push*, c) Concentración de HPMC en la capa *push*, d) Concentración de Polyox® WSR N80 en la capa *pull*.

Las variables de respuesta a evaluar son dureza, friabilidad, ganancia en peso, variación de peso, grosor de la membrana, prueba de desintegración a 24 h, tiempo de resistencia de la película y el modelo de orden cero, ver Tabla XV. La Tabla XVI describe los factores empleados y los niveles seleccionados.

Factores			Niveles		
#	Nombre	Tipo	Naturales		Unidad
X ₁	Tipo de Agente Osmótico	Categorico	A	B	-
X ₂	Concentración del agente osmótico	Continuo	10	20	%
X ₃	Concentración de Polyox® WSR N80 capa pull	Continuo	20	40	%
X ₄	Concentración HPMC capa push	Continuo	20	40	%

Tabla XV. Factores por evaluar en las bombas osmóticas tipo push-pull, donde se establece que se usarán 2 niveles, tanto los categóricos como numéricos. Donde equivale A: Manitol y B: NaCl

#	Variables de respuesta	Unidad
Y ₁	Dureza	N
Y ₂	Friabilidad	%
Y ₃	Ganancia en peso	%
Y ₄	Grosor de la membrana	mm
Y ₅	Uniformidad de contenido	mm
Y ₆	Prueba de desintegración	Cualitativo
Y ₇	Tiempo de resistencia de la película	h

Y ₈	r ²	adimensional
Y ₉	k	mgmL ⁻¹ h ⁻¹
Y ₁₀	Perfil de disolución	% Dis

Tabla XVI. Listado de las variables de respuesta utilizadas para el proyecto de investigación y unidades en los que están representados los resultados.

10.5.1. Matriz de diseño.

La matriz de diseño codificada y obtenida para el proyecto de investigación se generó a partir del menú de DDE del software Statgraphics® Centurion XVI, en la opción de crear diseño, diseños de cribados, diseños de fracción irregular de $2^{4-(3/4)}$, la matriz experimental se muestra en la Tabla XVII.

Tabla XVII. Diseño Plackett-Burman creado mediante el software Statgraphics® Centurion XVI

Corrida	X ₁ : Tipo de agente osmótico	X ₂ : [Concentración de agente osmótico]	X ₃ : [HMPC] (Push)	X ₄ : [POE] (Pull)
		% P/P	% P/P	% P/P
F1	B	20	20	40
F2	B	20	20	40
F3	A	20	40	40
4	B	10	20	20
F5	B	20	40	20
F6	A	10	20	40
F7	A	10	20	20
F8	A	20	40	20
F9	B	10	40	40
F10	A	10	40	40
F11	A	20	20	20
F12	B	10	40	20

10.6. Tamizado y pesado de las materias primas.

Se tamizaron las materias primas a través de un tamiz de prueba estándar de no. de malla 80, con una apertura de 180 μm con el fin de garantizar un mismo tamaño de partícula en cada una de las materias primas a utilizar. Una vez tamizados se pesaron las mezclas de cada formulación con base a la matriz de diseño experimental, separándolos por capas y lotes.

10.7. Mezclado.

Se realizó un mezclado en un simulador de mezclador de doble cono, separado las mezclas de cada capa y basado en la propuesta realizada en un proyecto de investigación (Yang Q., et al., 2018) se mezclaron los materiales a 300 rpm durante 10 minutos con el fin de asegurar la uniformidad de contenido.

10.8. Compresión.

Para fabricar las tabletas, se pesaron individualmente 200 mg de la capa *pull* y 200 mg de la capa *push*, con el fin de facilitar la identificación de ambas capas se añadieron combinaciones de óxidos de hierro rojo, amarillo y negro. Se utilizó una prensa Zhermack y una matriz de 11 mm con punzones planos. Los comprimidos se elaboraron con el método de doble compresión. Primero se lubricaron los punzones y la matriz con estiril fumarato de sodio, se colocó la cantidad de la capa *pull* y se realizó una ligera compresión con el objetivo de distribuir de manera adecuada el polvo en la matriz y posteriormente se añadió el polvo de la capa *push* realizando una buena distribución dentro de la matriz, con el fin de que el polvo no se fuera a salir o dañar la matriz generando irregularidades al momento de comprimir. Una vez que las dos capas estaban en la matriz se aplicó una presión final de 1000 psi.

10.9. Recubrimiento.

El recubrimiento se realizó en las instalaciones de **ASHLAND™ Chemical de México** en Ciudad de México, siguiendo sus recomendaciones de ganancia de peso del ~7 % y nula porosidad, características esenciales para un sistema de liberación controlada, que permita observar el impacto de un orificio de salida para las formulaciones obtenidas. Además de la utilización de sus equipos y zona de trabajo, los cuales permitieron un mayor control de los factores que pueden afectar el proceso de liberación con enfoque al proceso. Se utilizó como sistema de recubrimiento el producto **Aquarius™ SRX**.

10.10. Perforación del orificio de salida.

Se realizó el orificio de salida por medio de una punción mecánica con una jeringa de insulina, la cual tiene un diámetro de 300 µm medidos con un vernier, se colocó una gota de etanol con una jeringa de insulina sobre la tableta, con el fin de ablandar la membrana, en el centro de la cara correspondiente a la capa *pull* y con la ayuda de un microscopio estereoscópico se procedió a perforar la tableta y observar si se había realizado adecuadamente el orificio.

10.11. Evaluación de las Bombas Osmóticas P-P.

10.11.1. Aspecto y dimensiones.

Se describió el aspecto físico la forma, color, textura e incluso si hubo algún defecto físico en las tabletas, como rayaduras o *capping*. Además de que se tomó con ayuda de un vernier el diámetro y la altura de diez tabletas al azar, expresados en mm.

10.11.2. Variación de peso.

Se tomaron 20 tabletas al azar sin distinción de lote, a las cuales se les determinó la masa promedio en mg en una balanza analítica OHAUS.

10.11.3. Dureza.

Se tomaron tres tabletas de cada lote, las cuales se colocaron individualmente en el durómetro Schleuniger registrándose la fuerza en kp y convirtiéndose a N a la cual se fracturaban las tabletas.

10.11.4. Friabilidad.

Se tomaron 32 tabletas pesadas previamente con el fin de cumplir con los requerimientos que establece la FEUM 11^{va} Edición, donde nos explica que para muestras menores a 650 mg se utilicen las unidades necesarias para completar 6.5 g. Se colocaron en el tambor del fragilizador MAYA 0639 a 25 rpm durante 4 minutos, para después ser pesadas nuevamente y así calcular el porcentaje de friabilidad con la ecuación que nos establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

10.11.5. Ganancia en peso.

Se pesaron 10 tabletas aleatorias y se registraron los pesos, se procedió a calcular la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación, dichos resultados fueron usados para determinar el porcentaje de ganancia en peso de las tabletas después de recubrir.

10.11.6. Grosor de la película de recubrimiento.

Después de haber realizado el proceso de recubrimiento en las instalaciones de **Ashland** se llevaron las tabletas al laboratorio, donde con el fin de no gastar tabletas en caso de ser necesario para los perfiles de disolución, se segmentó una tableta de cada uno de los lotes y se retiró el recubrimiento con cuidado con un *cutter* y se continuo a medir el grosor con un vernier.

10.11.7. Desintegración (Resistencia del recubrimiento).

La prueba de desintegración se realizó en agua y en buffer pH 1.2 debido a que telmisartán presenta una mejor solubilidad en medios ácidos, se tomaron 2 tabletas de cada uno de los lotes y se pusieron en 10 mL de agua y en un termocirculador se dejó a 37°C durante 24 h y se anotaron observaciones. Si llegara a existir una ruptura en la membrana semipermeable se reportó como que no pasó la prueba.

10.11.8. Valoración y uniformidad de dosis.

Para esta evaluación se tomaron 10 tabletas de cada lote. De forma individual cada tableta se trituró en un mortero, donde se agregaron 5 mL de metanol para disolver y extraer el fármaco. Se filtraron con papel y se diluyeron con agua para leer al espectrofotómetro a 279 nm, empleando el método analítico validado previamente. Se calculó el contenido promedio expresado en porcentaje y la variabilidad (uniformidad de dosis) con base en FEUM.

10.11.9. Estudios de liberación *in-vitro*.

Se llevaron a cabo los perfiles de disolución utilizando un equipo disolutor tipo 2 con paletas de agitación a las siguientes condiciones 100 rpm a 37.5°C; en 300 mL de *buffer* de ácido clorhídrico-cloruro de sodio pH 1.2 durante 2 horas y después se aforó con 600 mL de *buffer* de fosfatos pH 6.8, durante 12 h. Los tiempos de muestreo fueron: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas, tomando 5 mL y reponiendo 5 mL de medio de disolución respectivamente. Cabe destacar que en bibliografía

previamente consultada se recomienda utilizar lauril sulfato de sodio al 2 % el cual es un surfactante aniónico, recomendado por la FDA para el estudio de moléculas insolubles en agua con el fin de mejorar esta característica fisicoquímica, por lo tanto, con el fin de evitar la saturación del medio de disolución y no poder obtener lecturas de absorbancia en el espectrofotómetro se utilizó dicha recomendación proporcionada por la FDA.

11. Resultados y discusión.

11.1. Formulación Propuesta.

En la Tabla XVIII se muestran las cantidades de excipientes utilizados en cada formulación. El dióxido de silicio es un componente insoluble y con el fármaco equivale al 20.5 % de la fórmula de la capa *pull*, lo cual puede afectar en la humectación uniforme de dicha capa, sin embargo, es considerado como un buen lubricante y ayuda a evitar los apelmazamientos y mejorar las características de flujo de la mezcla de polvos. Con el punto de observar la importancia del Polyox® WSR N80 dentro de la formulación se estableció que este agente de suspensión fuera un factor por estudiar, ya que al ser un excipiente higroscópico permite la entrada de agua al núcleo y así mismo evita la precipitación del fármaco dentro del sistema.

La lactosa (Flowlac® 100) fue utilizada como diluyente, debido al tamaño de matriz de 11 mm, se necesitaba darle un grosor adecuado a la tableta, ya que, al tener el problema de que los punzones son planos y puede existir un problema recubrimiento, en el cual se adhieren tabletas con otras tabletas, la única solución era aumentar el grosor para permitir un rodamiento de las tabletas más adecuado y evitar la mayor cantidad de defectos posibles.

La proporción de agente osmótico que se sugiere, según estudios revisados en la bibliografía, debe ser > 15 %, con la cual se asegura una presión osmótica adecuada y además favorece la hidratación del núcleo, sin embargo, existe la incertidumbre de que dependiendo del agua que entre al sistema ¿Cuánto hinchará el HPMC? y ¿La membrana resistirá dicha presión ejercida por el HPMC?

Capa Pull		
Compuesto	mg	%
Telmisartán	40	20
SiO ₂	1	0.5
NaCl o manitol	17	8.5
Polyox® WSR N80	40-80	20-40
FlowLac® 100	62-102	31-51
Capa Push		
HPMC 2208	40-80	20-40
Avicel® PH 200	80-120-140	40-60-70
NaCl o manitol	40-20	10-20

Tabla XVIII. Formulación propuesta, considerando los factores a evaluar en su nivel mínimo y máximo. Los excipientes que se ven modificados además de los factores por evaluar son la lactosa y el Avicel® que ejercen de diluentes dentro de la formulación.

El peso total de ambas capas fue de 200 mg en todas las formulaciones a considerar. En la capa *push* el polímero de empuje fue el Benecel® K100 M y se utilizó como diluyente el Avicel® PH 200. En esta capa se consideró que el agente osmótico y el HPMC podían ser factores críticos en la formulación y se consideró un valor arriba del 15 % recomendado por la bibliografía y uno por debajo del recomendado. (Revisar en los anexos en el punto 14.3 el cual contiene una tabla que describe la bibliografía consultada)

11.2. Validación de los métodos analíticos.

11.2.1. Longitud de onda máxima de absorción y selectividad.

A continuación, se muestran los espectros de absorción de la solución de telmisartán y los excipientes, observando que la longitud de máxima absorción es la que se encuentra entre 296-297 nm, tal como se reporta en la literatura consultada (Moffat A., Osselton M. & Widdop B., 2011) por otra parte, se logra observar que los excipientes no generan ninguna interferencia en la longitud de onda de máxima absorción de telmisartán, por lo tanto, el método analítico cumple con el parámetro de selectividad.

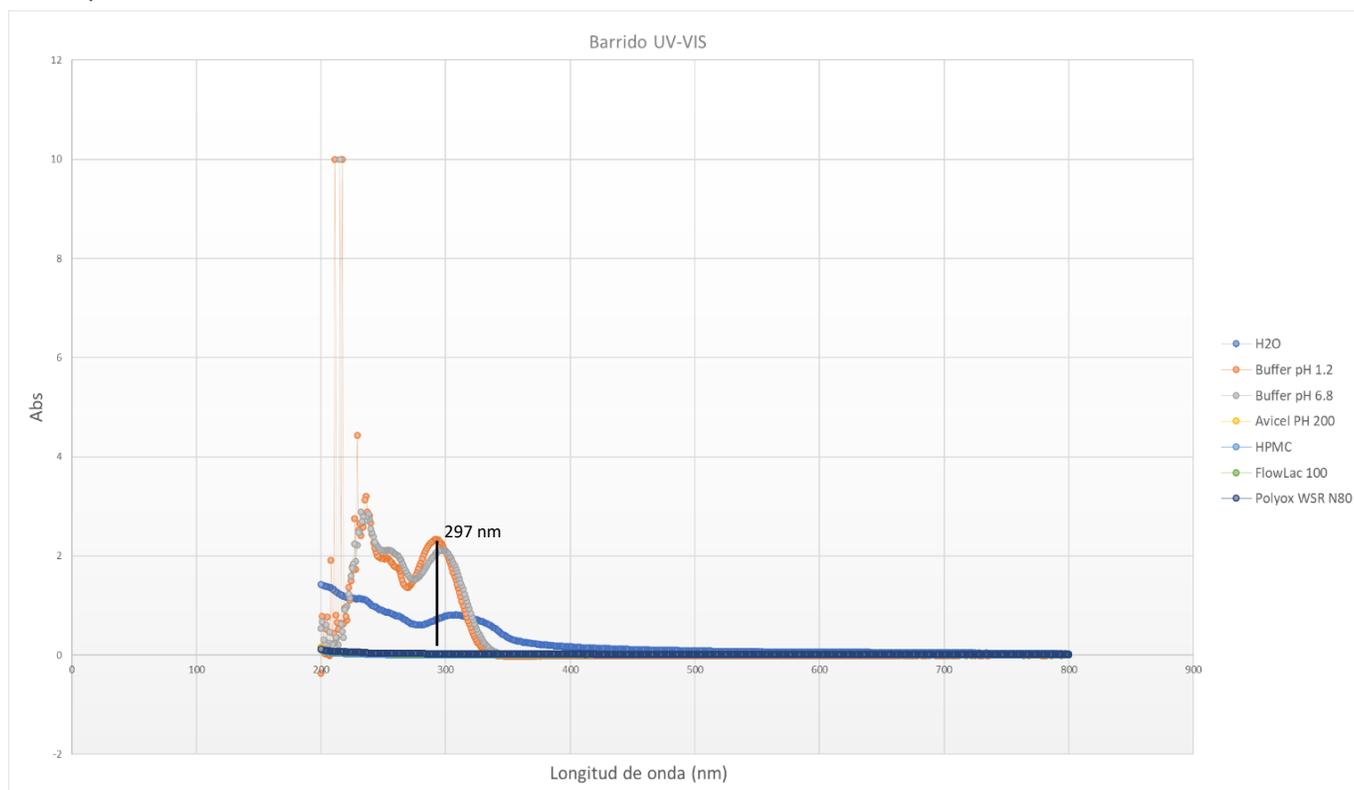


Figura XIII. Barrido UV-VIS de telmisartán previamente disuelto en metanol, donde se aprecia que la longitud de máxima absorbancia es 297 nm.

11.2.2. Linealidad.

Se observan las curvas de calibración obtenidas del procedimiento de linealidad, donde se muestra la ecuación de la línea recta y el coeficiente de determinación (r^2) de cada método propuesto, se propusieron dos métodos debido a que se trata de una formulación de liberación modificada que pasa por al menos dos pH's, tanto el del estómago como por el intestino delgado (1.2 hasta 6.8).

Los datos de los dos métodos analíticos validados se pueden consultar en el anexo.

11.2.3. Resultados de los parámetros de desempeño en la validación.

Como se observa en la Tabla XIX el método analítico empleado para la cuantificación de telmisartán cumple con los parámetros de validación establecidos, por lo que el método es confiable y reproducible (Guía de Validación de Métodos Analíticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México A.C).

<i>Parámetro de desempeño</i>	Criterio	Resultado pH 1.2	Resultado pH 6.8
Linealidad	$r^2 \geq 0.98$	0.9996	0.9994
	IC (β_1): No incluye 0	0.0519 a 0.0532	0.0517 a 0.0532
	IC (β_0): Incluye 0	-0.0261 a -0.0040	-0.0213 a 0.0037
Selectividad	La respuesta del método únicamente debe ser debida al analito	Solo se obtiene respuesta del analito	Solo se obtiene respuesta del analito
Veracidad	CV ≤ 3 %	1.67 %	1.56 %
	IC(μ) del recobro debe incluir el 100 %	98.31-100.68	96.28-100.33
Repetibilidad	CV ≤ 3 %	1.14 %	1.96 %
Límite de detección	No aplica	-	-
Límite de cuantificación	No aplica	-	-

Tabla XIX. Parámetros de validación del método analítico de la Guía de Validación de Métodos Analíticos.

11.3. Sistemas osmóticos de la matriz experimental del diseño Plackett-Burman.

Una vez definidas los factores a evaluar y corrido el diseño experimental se obtuvieron las siguientes formulaciones (ver Figura XIV) para ser evaluadas con las pruebas previamente descritas en la metodología.

Capa Pull																								
Compuesto	F1		F2		F3		F4		F5		F6		F7		F8		F9		F10		F11		F12	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
Telmisartán	40	20	40	20	40	20	40	20	40	20	40	20	40	20	40	20	40	20	40	20	40	20	40	20
SiO ₂	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5
NaCl	-	-	-	-	17	8.5	-	-	-	-	17	8.5	17	8.5	17	8.5	-	-	17	8.5	17	8.5	-	-
Manitol	17	8.5	17	8.5	-	-	17	8.5	17	8.5	-	-	-	-	-	-	17	8.5	-	-	-	-	17	8.5
Polyox® WSR N80	80	40	80	40	80	40	40	20	40	20	80	40	40	20	40	20	80	40	80	40	40	20	40	20
FlowLac® 100	62	31	62	31	62	31	102	51	102	51	62	31	102	51	102	51	62	31	62	31	102	51	102	51
Capa Push																								
Compuesto	F1		F2		F3		F4		F5		F6		F7		F8		F9		F10		F11		F12	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
HPMC 2208	40	20	40	20	80	40	40	20	80	40	40	20	40	20	80	40	80	40	80	40	40	20	80	40
Avicel® PH 200	120	60	120	60	80	40	140	70	80	40	140	70	140	70	80	40	100	50	100	50	120	60	100	50
NaCl	-	-	-	-	40	20	-	-	-	-	20	10	20	10	40	20	-	-	20	10	40	20	-	-
Manitol	40	20	40	20	-	-	20	10	20	20	-	-	-	-	-	-	20	10	-	-	-	-	20	10

Figura XIV. Formulaciones propuestas con base en el diseño experimental propuesto para ser evaluadas.

11.3.1. Ejecución del Diseño Experimental y análisis de las BOPP obtenidas.

A continuación, en la tabla XX se resumen los resultados de la ejecución de la matriz diseñada, con las pruebas realizadas a las bombas osmóticas con el fin de ser analizadas con el *software* de Statgraphics® y saber los factores que son estadísticamente significativos dentro de la formulación y así tener una idea de la optimización dentro de la formulación.

Corrida # (F)	Matriz Experimental				Resultados								Modelo orden cero	
	TAO	[Agente osmótico] (10 %, 20 %)	[HPMC] (<i>Push</i>) (20 %, 40 %)	[POE] (<i>Pull</i>) (20 %, 40 %)	Dureza (N)	Friabilidad (%)	Ganancia en peso (%)	Variación de peso (%)	GM (mm)	PD a 24 h (categórico)	TRP (h)	UC	r ²	k (mg mL ⁻¹ h ⁻¹)
1	B	20	20	40	20	0.30	7.51	0.53±0.54	0.12	Sí	4	11.3	0.9837	4.1671
2	B	20	20	40	20	0.26	7.50	0.42±0.43	0.11	Sí	4	13.7	0.9837	4.1671
3	A	20	40	40	20	0.29	7.42	-0.78±0.91	0.12	No	4	6.2	0.978	3.2374
4	B	10	20	20	20	0.30	7.44	0.52±0.57	0.12	Sí	4	9.9	0.9961	3.6374
5	B	20	40	20	20	0.28	7.45	1.07 ±1.05	0.12	Sí	4	10.4	0.9876	4.1375
6	A	10	20	40	20	0.29	7.52	-0.46±0.52	0.12	Sí	4	7.5	0.9788	8.0146
7	A	10	20	20	20	0.26	7.51	0.85±0.72	0.11	Sí	6	14.6	0.994	4.0903
8	A	20	40	20	20	0.29	7.22	-0.26±0.24	0.11	Sí	4	5.6	0.9812	3.6943
9	B	10	40	40	20	0.30	7.51	0.74 ±0.76	0.12	Sí	6	3.7	0.9873	4.114
10	A	10	40	40	20	0.28	7.55	0.3±0.29	0.12	Sí	4	12.1	0.8821	6.04
11	A	20	20	20	20	0.27	7.53	0.56 ±0.56	0.12	Sí	4	9.9	0.9585	4.1115
12	B	10	40	20	20	0.30	7.49	0.74 ±0.76	0.12	Sí	6	8.8	0.9843	3.2292

Tabla XX. Resumen de los resultados de las pruebas realizadas, dentro de la matriz experimental, donde A es equivalente a NaCl y B a Manitol. Las abreviaturas hacen referencia a Tipo de agente osmótico (TAO), Grosor de la membrana (GM), Prueba de desintegración (PD), Tiempo de resistencia de la película (TRP), Uniformidad de contenido (UC), Formulación (F). Las formulaciones resaltadas en azul hacen referencia a aquellas con posibles características ideales.

11.3.2. Caracterización de las formulaciones y evaluación de efectos de los factores.

11.3.2.1. Aspecto.

En la Figura XV se muestra una tableta de cada lote fabricado estando ordenados de izquierda a derecha con sus respectivos números, donde la vista superior son los diferentes colores utilizados para la identificación de las formulaciones después de recubrir y en el lateral se logra observar un color rojizo elaborado con óxido de hierro con el fin de identificar la capa *Push* de la *Pull*.

Dentro de las pruebas realizadas en aspecto destaca que los únicos defectos que tuvieron las tabletas fue un tipo picado o pegado el cual se le formo a la capa *pull*, esto se puede deber a que la matriz donde se realizó la compresión, al ser muy pequeña, se movía y no se mantenía fija como otras matrices a la base de la tableteadora. La altura promedio de las tabletas fue de 4.77 ± 0.12 mm y su diámetro promedio fue de 9.04 ± 0.013 mm.

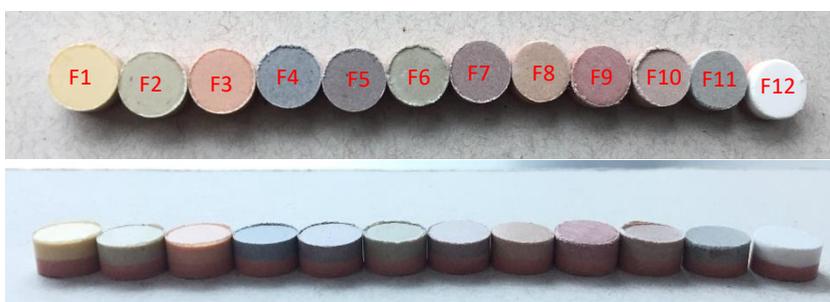


Figura XV. Tabletass antes de recubrir, ordenadas de izquierda a derecha según la formulación por ser evaluada.

11.3.2.2. Variación de peso.

La Tabla XXI muestran los pesos promedio, así como la variación en cada uno de ellos. La variación cumple con el criterio de ser menor al 7.5 % establecido en USP.

Formulación / Lote	Peso Promedio (mg)	Desviación Estándar (mg)
F1	397.89	2.26
F2	398.34	2.70
F3	403.11	2.51
F4	397.92	1.76
F5	395.74	2.4
F6	401.84	2.17
F7	396.60	3.78
F8	401.05	2.54
F9	397.06	2.77
F10	398.80	1.96
F11	397.66	2.66
F12	397.06	2.77

Tabla XXI. Variación de peso promedio de los lotes formulados y la desviación estándar de cada uno.

La variabilidad observada se puede deber a diversos factores relacionados al proceso de pesado, mezclado y tableteado, de ahí la importancia de establecer un control de procesos para poder vigilar la variabilidad.

11.3.2.3. Valoración y uniformidad de dosis.

Según la USP la prueba de uniformidad de contenido nos indica que se deben de valorar 10 dosis individuales de principio activo y que el valor de aceptación calculado no debe de ser mayor a $L_1 = 15$, donde L_1 hace referencia a la primera etapa de análisis donde se aplica el cumplimiento con 10 dosis evaluadas. (Pérez E. & Rojas A., 2018)

Las tabletas evaluadas entre diferentes formulaciones cumplieron con los criterios de aceptación, los cuales se pueden observar en la tabla XXII.

Absorbancia		Concentración muestra ($\mu\text{g/mL}$)	Masa (mg)	Valoración (%)			Uniformidad de dosis	
Estándar	0.7873	20	40	%	Media:	DE:	VA (2.4*DE)	
F1	T1	0.3847	9.773	39.1	97.7	103.1	4.7	11.3
	T2	0.4130	10.492	42.0	104.9			
	T3	0.4196	10.659	42.6	106.6			
F2	T1	0.3930	9.983	39.9	99.8	104.6	5.7	13.7
	T2	0.4053	10.296	41.2	103.0			
	T3	0.4366	11.091	44.4	110.9			
F3	T1	0.4107	10.433	41.7	104.3	107.1	2.6	6.2
	T2	0.4310	10.949	43.8	109.5			
	T3	0.4228	10.741	43.0	107.4			
F4	T1	0.4162	10.573	42.3	105.7	101.2	4.1	9.9
	T2	0.3940	10.009	40.0	100.1			
	T3	0.3846	9.770	39.1	97.7			
F5	T1	0.3965	10.072	40.3	100.7	105.2	4.3	10.4
	T2	0.4148	10.537	42.1	105.4			
	T3	0.4306	10.939	43.8	109.4			
F6	T1	0.4163	10.575	42.3	105.8	109.0	3.1	7.5
	T2	0.4408	11.198	44.8	112.0			
	T3	0.4297	10.916	43.7	109.2			
F7	T1	0.3675	9.336	37.3	93.4	99.1	6.1	14.6
	T2	0.4152	10.547	42.2	105.5			
	T3	0.3879	9.854	39.4	98.5			
F8	T1	0.4140	10.517	42.1	105.2	106.6	2.3	5.6
	T2	0.4303	10.931	43.7	109.3			

	T3	0.4150	10.542	42.2	105.4			
F9	T1	0.4072	10.344	41.4	103.4	103.7	1.5	3.7
	T2	0.4148	10.537	42.1	105.4			
	T3	0.4028	10.232	40.9	102.3			
F10	T1	0.3867	9.823	39.3	98.2	96.3	5.1	12.1
	T2	0.3567	9.061	36.2	90.6			
	T3	0.3943	10.017	40.1	100.2			
F11	T1	0.4108	10.436	41.7	104.4	109.1	4.1	9.9
	T2	0.4379	11.124	44.5	111.2			
	T3	0.4398	11.172	44.7	111.7			
F12	T1	0.4082	10.370	41.5	103.7	105.4	3.7	8.8
	T2	0.4316	10.964	43.9	109.6			
	T3	0.4053	10.296	41.2	103.0			

Tabla XXII. La tabla nos muestra la valoración y el valor de aceptación de la prueba de uniformidad de contenido realizada a las formulaciones preparadas.

11.3.3. Variables de respuesta críticas.

11.3.3.1. Dureza.

La dureza fue una variable de respuesta obtenida en valores constantes para cada uno de los lotes mayores o iguales a 20 N para todos los lotes. Al no haber variación no se puede determinar el efecto que presentaron los factores. Sin embargo, se observó que no existe ninguna interacción entre factores o algún factor específico que tenga un efecto significativo en esta variable de respuesta. Ya que el cambio de nivel en los factores de tipo de agente osmótico, ni la concentración de HPMC, POE o agente osmótico no modificaron de forma significativa el valor de la dureza de las tabletas.

11.3.3.2. Friabilidad.

El diagrama de Pareto de la Figura XVI muestra que la friabilidad no se ve estadísticamente afectada por ningún factor, además de que siempre se mantuvo por debajo del 1 %. Es por ello por lo que no se tuvo problema para elegir aquellas formulaciones adecuadas para el proceso de recubrimiento, ya que todas cumplen con el objetivo de tener un valor de dureza por arriba de los 8 kp y menor de 1 % en friabilidad. Sin embargo, es posible apreciar que el mayor efecto lo proporciona la concentración de HPMC, un aumento de este aumenta la friabilidad. Por su parte, cambiar de agente osmótico también presenta el mismo efecto significativo, siendo el manitol aquel que reduce la friabilidad. El Polyox® nos orienta a considerar que aun a altas concentraciones no afecta el porcentaje de friabilidad, por lo que se considera como un buen excipiente para la formulación de estos sistemas osmóticos.

En el gráfico de superficie de respuesta, Figura XVII, se puede observar que aun formulando con cloruro de sodio a una concentración de 16 % como mínimo se obtendría un valor igual o menor a 0.28 % de friabilidad. Lo que hace recomendable utilizar ambos agentes osmóticos en sus máximos

niveles de concentración con el fin de garantizar que las tabletas resistan el proceso de recubrimiento sin perder masa de manera significativa.

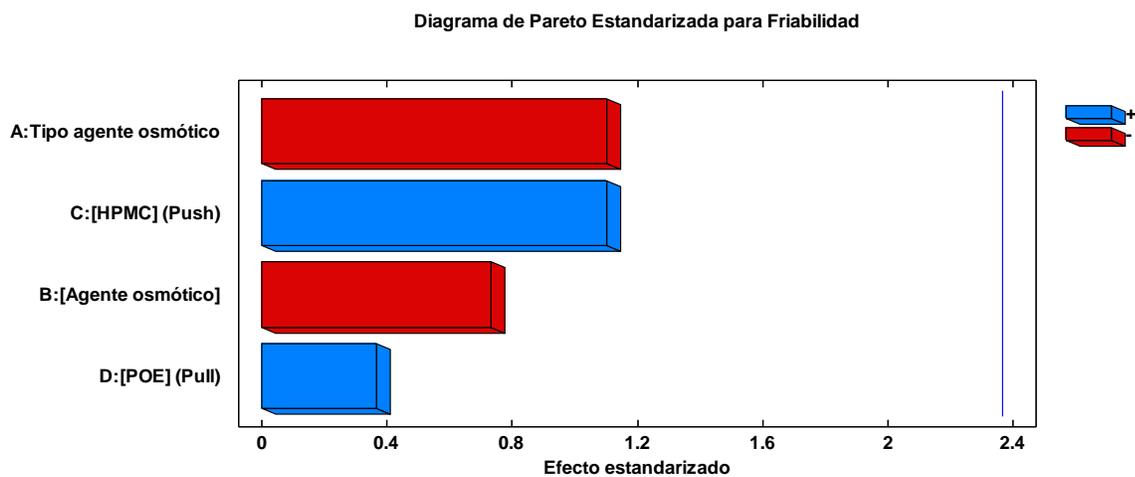


Figura XVI. Diagrama de Pareto que nos muestra los efectos de los factores para la friabilidad.

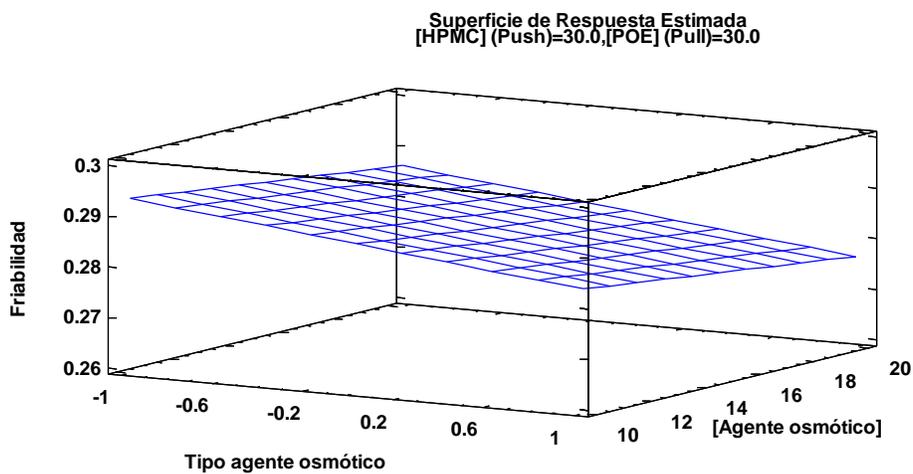


Figura XVII. Superficie de respuesta para la prueba de friabilidad.

11.3.3.3. Ganancia en peso.

El diagrama de Pareto de la Figura XVIII muestra el efecto de los factores sobre la ganancia en peso, donde se ve que estadísticamente no es afectada por ningún factor, por lo que los mayores efectos podrían estar relacionados con la preparación de la suspensión de recubrimiento, pero para este trabajo se mantuvieron constantes. Las tabletas ganaron en su mayoría un 7.5 % de ganancia en peso. Por lo tanto, el diagrama nos muestra que para aumentar u optimizar la ganancia en peso con base a los factores evaluados se recomienda usar las concentraciones de HPMC y agente osmótico en su mínimo nivel, mientras que el agente osmótico, cuando sea manitol, será el que tenga menor impacto significativo dentro de la formulación.

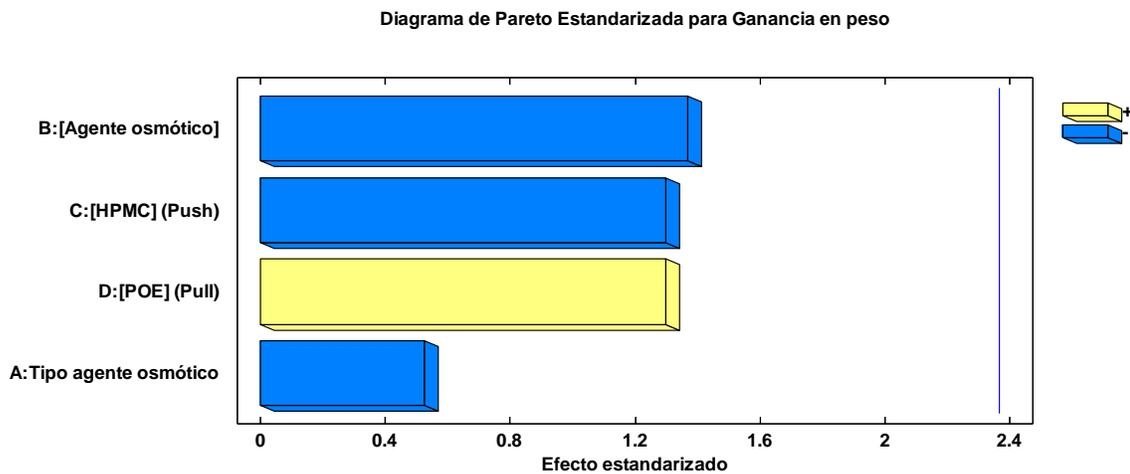


Figura XVIII. Diagrama de Pareto que nos muestra los efectos de los factores para la ganancia en peso

El diagrama de superficie de respuesta de la Figura XIX permite apreciar que si deseamos mejorar la ganancia en peso se debe de optar por el uso de cloruro de sodio en una concentración del 10 %, con el fin de obtener valores superiores al 7.5 % de ganancia en peso obtenida, o bien optimizar con manitol al 10 %. Cabe destacar que se puede recomendar subir los porcentajes de ganancia en peso en el recubrimiento con el fin de asegurar la resistencia a la ruptura de la membrana o utilizar un sistema que contenga porosidad controlada, con el fin de liberar un poco de presión en el medio y evitar que se revienten los sistemas, solo que este punto quedaría pendiente para su evaluación.

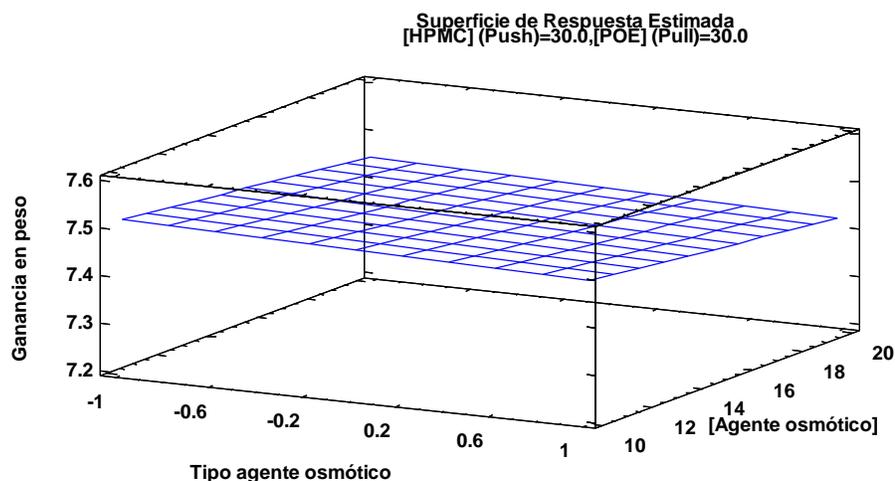


Figura XIX. Superficie de respuesta para la prueba de ganancia en peso.

11.3.3.4. Peso promedio.

El peso promedio varió de lote a lote, ya que las formulaciones cambian en cuestiones de porcentajes de materias primas, excipientes utilizados, días de pesado, humedad presente en el ambiente (en caso de no ser controlada), el equipo utilizado y obviamente el error humano, todas estas variaciones pueden ser controladas y optimizadas cuando se optimiza un proceso, se evalúan los resultados y se propone una solución a dichas problemáticas. Cabe destacar que los equipos de tableteado son muy críticos en este proceso, ya que si no se cuenta con una zona o no se adapta de manera adecuada la tableteadora puede haber pérdidas de polvos durante la elaboración de los comprimidos.

El diagrama de Pareto de la Figura XX muestra que el manitol es un factor estadísticamente significativo durante el análisis de variación de peso, ya que reduce la variación de peso. También se debe considerar el efecto que pueda ejercer tener la concentración de Polyox[®], utilizando el nivel mínimo dentro de la capa *pull*, así como la concentración al mínimo tanto de HPMC como del agente osmótico, aun cuando no tienen un efecto estadísticamente significativo.

La superficie de repuesta de la figura XXI muestra que en caso de que se utilice el cloruro de sodio, por ser mejor agente osmótico, el 10 % sería el nivel por emplear debido a que se tendrá menor variación en el peso de las tabletas de los lotes evaluados. Sin embargo, esta variable de respuesta también debe estar ligada a parámetros del proceso.

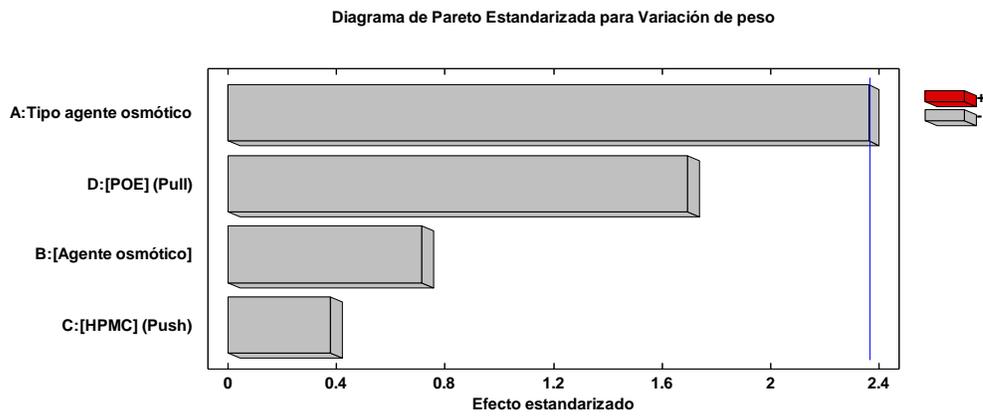


Figura XX. Diagrama de Pareto que nos muestra los efectos de los factores para la variación de peso

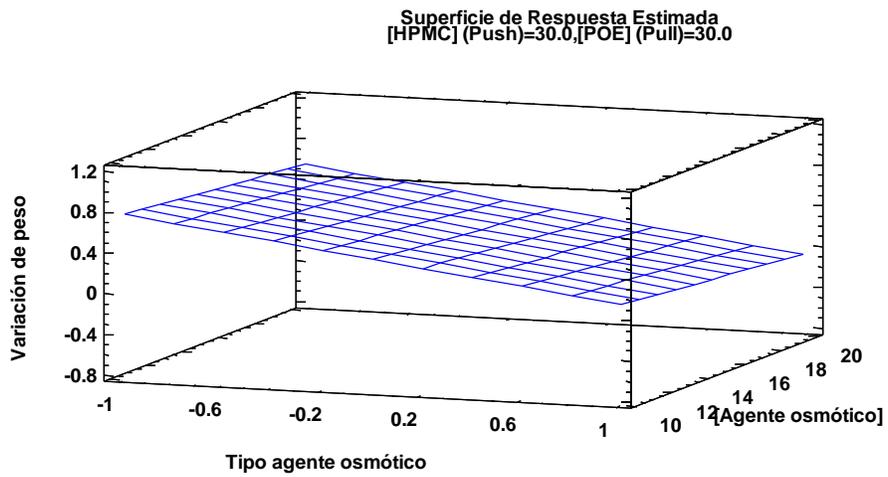


Figura XXI. Superficie de respuesta para la prueba de variación de peso.

11.3.3.5. Grosor de la película de recubrimiento.

El grosor de la película de recubrimiento corresponde a la ganancia en peso y al control que hubo durante el proceso. Se puede decir que el proceso de recubrimiento se llevó a cabo satisfactoriamente, aunque hubo algunos defectos generados por el tableteo, como el que se pegaran tabletas entre ellas o que se separara la capa *push* de la *pull* (ver figura XXII-a) por la pérdida de agua entre ambas capas. Se obtuvo un promedio de 0.1175 mm de grosor de la membrana con una desviación estándar de 0.0045 mm (ver figura XXII-b). (Revisar que vernier)

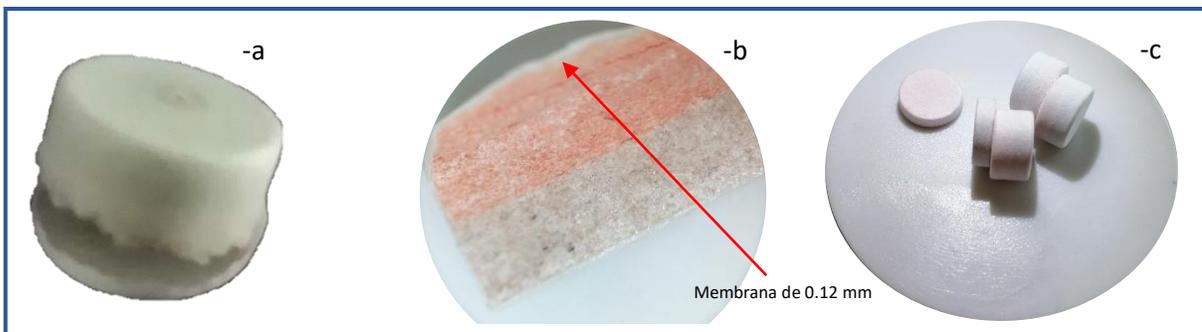
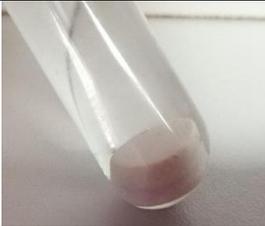
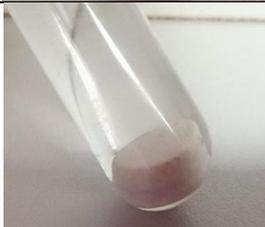


Figura XXII. Se observan tres fotografías vistas en un microscopio estereoscópico. La figura -a nos muestra la membrana de recubrimiento reventada después de correr los perfiles de disolución, debido a la presión ejercida por el HPMC. La -b nos muestra una tableta segmentada por la mitad y se logra observar la capa *push* (coloreada en rojo por el óxido de hierro), la capa *pull* (coloreada en un color beige producido por una combinación de tres óxidos de hierro) y la membrana de recubrimiento con un grosor de 0.12 mm. La -c nos muestra los defectos de recubrimiento producidos por el tableteo con punzones planos, los cuales dificultan el rodamiento de las tabletas y facilitan el defecto de formación de gemelos.

11.3.3.6. Desintegración.

El tiempo de desintegración no se pudo evaluar con el *software* de Statgraphics®, ya que se trata de una variable de respuesta de tipo categórica, sin embargo, se tomaron imágenes de la prueba realizada en el termocirculador a una temperatura de 37.5°C durante 24 horas. La tabla XXIII resumen los resultados obtenidos a través de imágenes; las tabletas se muestran íntegras con excepción de la formulación 3 que no resistió la prueba, siendo la formulación que contenía todos los factores en sus niveles altos. Se encontró que existe una interacción entre los 4 factores cuando se encuentran en su valor máximo y se utiliza un buffer de pH 1.2, ya que este medio beneficia la solubilidad del telmisartán, permitiendo la entrada de agua al núcleo y favoreciendo la presión dentro del sistema tanto por el agente osmótico como por la capacidad de hinchamiento del HPMC.

Prueba de desintegración de 24 h con buffer pH 1.2		
F1		
F2		
F3		
F4		
F5		
F6		
F7		

F8	
F9	
F10	
F11	
F12	

Tabla XXIII. Pruebas de desintegración. Se observan imágenes de las tabletas después de 24 h, las cuales se dejaron en buffer pH 1.2 con el fin de saber si la membrana resistiría la presión ejercida dentro del sistema. La única tableta que no cumplió con la prueba fue la F3, la cual tiene todos los factores en su máximo nivel.

11.3.3.7. Estudios de liberación *in-vitro*.

Una vez obtenidas las 12 formulaciones y validado el método analítico, asegurando que cumpliera con los lineamientos de las Normas de ICH Q2 R1, se empleó el MGA 0291 de la FEUM 11^{va} Edición, y se obtuvieron los perfiles de disolución de los 12 lotes. Se decidió usar el aparato 2 con un sistema de paletas ya que el aparato 1 de canastillas se usa con menos frecuencia, dependiendo de las propiedades físicas específicas de los comprimidos, por ejemplo, para aquellos comprimidos que llegasen a flotar se debe de usar el aparato 1. Se utilizaron ocho tiempos de muestreo con dos buffers distintos, donde se busca simular el paso de una tableta con recubrimiento entérico a través del sistema digestivo, pasando por el estómago y alojándose en el intestino, por lo que se cambió de pH 1.2 a 6.8 al cabo de 2 horas.

Los perfiles de disolución se presentan en la figura XXIII, donde se observa que las formulaciones F6 y F10 fueron las que presentaron mayor porcentaje disuelto al cabo de 12 horas, observándose que ambas formulaciones presentan una gran similitud en cuanto a la formulación, obteniendo un porcentaje mayor al 80 % disuelto al terminar los perfiles. Cabe mencionar que ambas tabletas comparten tres similitudes en la formulación: el agente osmótico empleado fue cloruro de sodio, la concentración del agente osmótico en la capa *push* fue de 10 % y el óxido de polietileno en la capa *pull* fue de 40 %. También se puede apreciar el perfil de disolución promedio de tres tabletas empleadas durante la prueba de disolución de las formulaciones obtenidas.

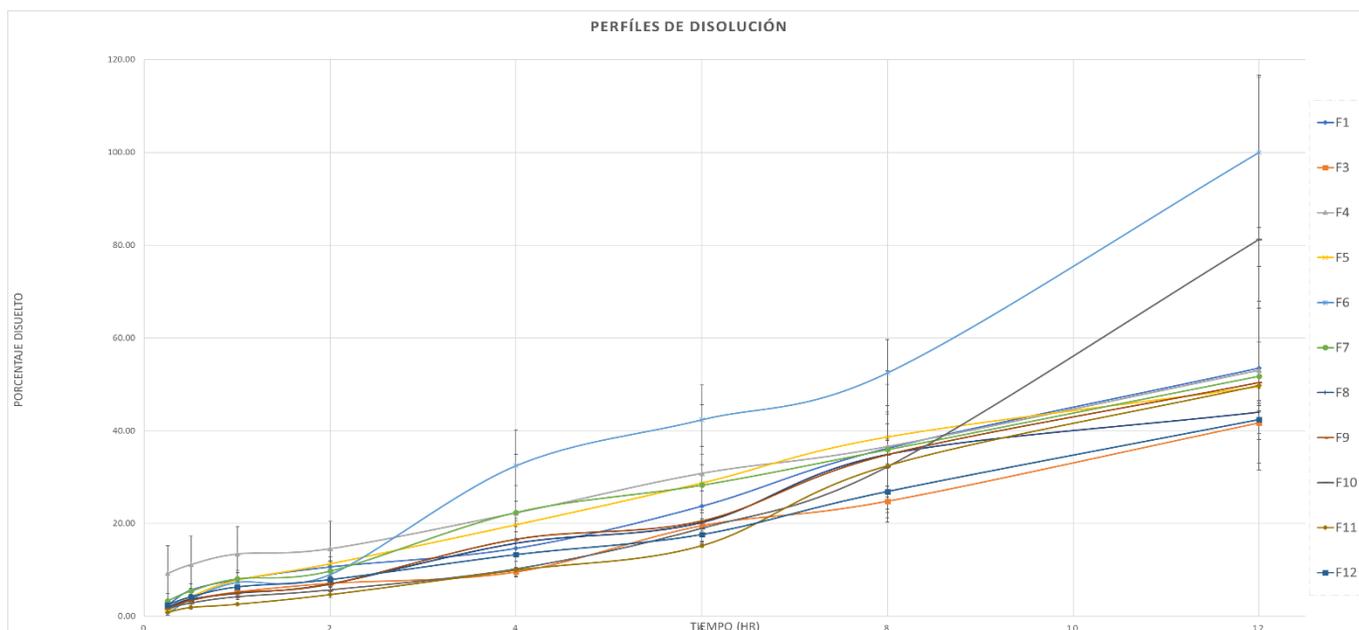


Figura XXIII. Perfiles de disolución, evaluados a 12 horas. Con un cambio de pH a las 2 horas con el objetivo de simular el paso de una tableta a través del tracto gastrointestinal.

Todos los perfiles se ajustaron al modelo de orden cero, obteniéndose valores de coeficiente de determinación mayores a 0.98 en la mayoría de las formulaciones. El diagrama de Pareto de la Figura XXIV muestra que el agente osmótico manitol puede ser un factor muy determinante en la obtención de un perfil de orden cero, el cual es característico de los sistemas osmóticos y es una de

las metas principales a obtener, el óxido de polietileno se había observado en la bibliografía que suele ser un excipiente muy importante y de elección en el diseño de estas formulaciones, ya que no solo funciona como un agente de suspensión.

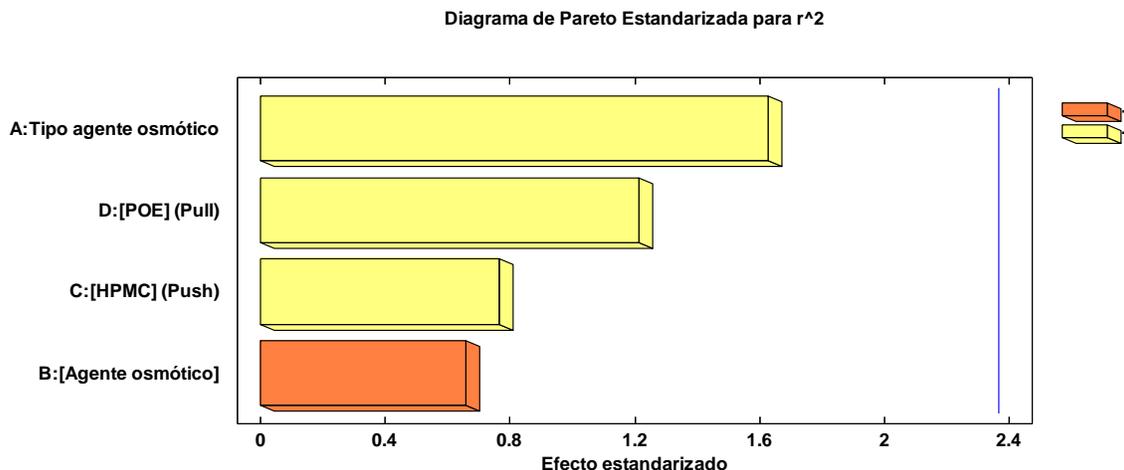


Figura XXIV. Diagrama de Pareto que nos muestra los efectos de los factores para la prueba de coeficiente de correlación

De acuerdo con la superficie de respuesta (ver Figura XXV) se sugiere que el uso de manitol al máximo nivel posible dentro de la formulación favorece a que se obtenga un coeficiente de correlación más cercano a 1 y por lo tanto otorgándonos el perfil de orden cero que tanto se busca con estas formas farmacéuticas y generando opciones en el uso de fármacos de clase II con diferentes formas farmacéuticas, empleando una concentración de mínimo de 16 % dentro de la formulación para obtener una r^2 de 0.988.

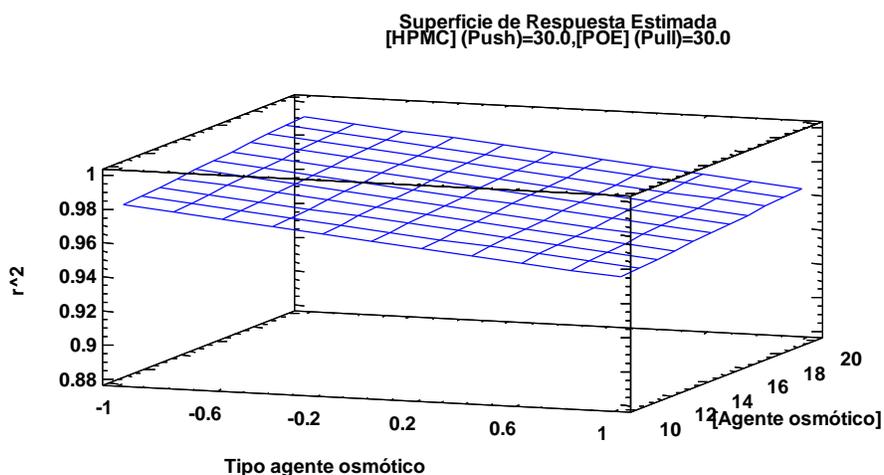


Figura XXV. Superficie de respuesta para la prueba de coeficiente de correlación.

Por otro lado, el diagrama de Pareto de la figura XXVI muestra que no existe ningún factor que genere un efecto significativo sobre la constante de velocidad de liberación, sin embargo, podemos observar que se genera un efecto mayor en el aumento de la constante de velocidad si la concentración de 40 % de óxido de polietileno es utilizada en la capa *pull*, con una pequeña diferencia en el efecto que genera cloruro de sodio a la concentración del 10 % como agente osmótico en la capa *push*.

En la superficie de respuesta podemos observar en que niveles se puede modificar la fórmula con la finalidad de aumentar o disminuir la constante de velocidad, lo cual puede ser un factor determinante del efecto terapéutico en cinéticas de orden cero. Se puede observar que si se usa una concentración de cloruro de sodio por arriba de 14 % podremos aumentar nuestro valor de k , por otro lado, si se decide disminuir el valor de k se puede formular con concentraciones de manitol al 18 %.

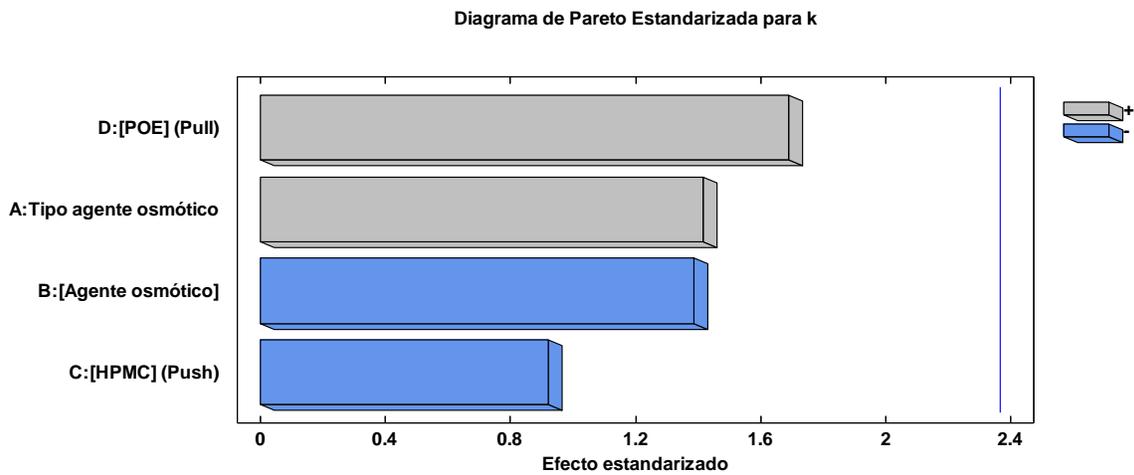


Figura XXVI. Diagrama de Pareto que nos muestra los efectos de los factores para el valor de la constante de eliminación

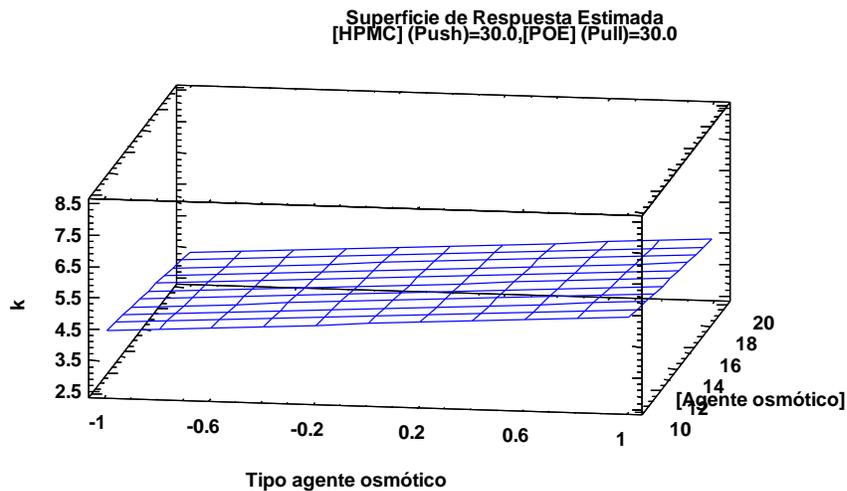


Figura XXVII. Superficie de respuesta para el valor de la constante de eliminación.

12. Conclusiones.

En el desarrollo del presente trabajo se logró obtener y caracterizar bombas osmóticas tipo *push-pull* que contienen telmisartán a dosis terapéuticas.

Comprobando así la hipótesis, es decir, los diseños experimentales nos sirven para poder optimizar el rendimiento de una formulación con características ideales, nuestro diseño Plackett-Burman nos permitió evaluar 4 factores a dos niveles sin necesidad de realizar 16 experimentos, reduciendo a 12 experimentos y evaluando aspectos críticos que nos permiten mejorar la formulación. Así mismo, se generó información necesaria para detectar las formulaciones que presentan las condiciones adecuadas del perfil de liberación con cinética de orden 0. Adicionalmente, si se toma como variable de respuesta de mayor relevancia al coeficiente de correlación, las mejores tabletas fueron aquellas que contengan en su formulación como agente osmótico al cloruro de sodio, una concentración del 10 % de hidroxipropilmetilcelulosa en la capa *push* y una concentración de 40 % de óxido de polietileno en la capa *pull*.

El proceso de doble compresión puede resultar ineficiente si no se realiza con excipientes aglutinantes que permitan una buena formación de enlaces y otorguen mayor estabilidad al momento de comprimir, siendo un posible excipiente por evaluar el uso de copovidona dentro de la formulación, ya que la bibliografía lo recomienda como un buen agente aglutinante en procesos de compresión directa en una concentración mínima de 2-5 %.

Ningún excipiente afecto de manera estadísticamente significativa la dureza y friabilidad de las tabletas, siendo las materias primas adecuadas para formular bombas osmóticas, ya que, estas formas farmacéuticas se deben someter a un proceso de recubrimiento, con el fin de tener una membrana semipermeable que se encargue del proceso de ósmosis y nos permita controlar la liberación del fármaco. Cabe destacar que si se quiere evaluar el efecto del tamaño del orificio de salida se deberá de optar por un recubrimiento con nula porosidad.

El método analítico propuesto, cumple con los parámetros de linealidad, especificidad, exactitud y repetibilidad, con base en la Guía de validación de métodos analíticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C y FEUM 11^{va} Edición. Además, este método resultó adecuado para la cuantificación de las muestras obtenidas en las pruebas de disolución.

Las formulaciones preparadas cumplen con los parámetros de valoración y uniformidad de dosis, con base en los criterios de la FEUM 11^{va} Edición, por lo que aún sin haberse evaluado, se cuenta

con un buen proceso de mezclado, confirmando que lo propuesto por Yang Q., et al. nos puede asegurar la uniformidad de contenido dentro del proceso de mezclado

Los perfiles de disolución permitieron evidenciar que las formulaciones, en su mayoría se comportan con una cinética de orden cero, lo cual es el resultado más característico de un sistema osmótico de tipo push-pull. Sin embargo, no todas las formulaciones liberaron el 100 % del fármaco al cabo de 12 horas, por lo tanto, se deben de optimizar la formulación, con base a los resultados obtenidos, para asegurar que exista una liberación del 100 % al término de la prueba.

13. Bibliografía.

Armario P., Hernández R. & Almendros M. (2001). Papel del sistema nervioso simpático en la etiopatogenia de la hipertensión arterial. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. Volumen 18. 327-335.

Banker G. & Rhodes C. (1989). *Modern Pharmaceuticals*. Tercera edición. 576-578.

Barrueco N. et al. (2008) Administración de medicamentos por vía oral. Interacciones medicamento – alimento. *Índex Enferm*. Volumen 17. 53-57.

Benowitz N. (2016). Fármacos cardiovasculares y renales. Fármacos antihipertensivos. *Farmacología básica y clínica*. Treceava edición. McGraw Hill Education, Lange. 169-189.

Bonet J., Pastor V. & Carmona G. (2005). Empleo de ARA-II y evidencia científica. *Aten Primaria*. 435.

Brahmankar D. & Jaiswal S. (1995). *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics a Treatise*. Primera edición. Vallabh Prakashan. 336-337.

Breceda L., et al. (2017). Nivel de adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial: experiencia en una unidad de medicina familiar de Zapopan Jalisco, México. *Aten Fam*. Volumen 24. 116-120.

Cable GG. (2009). Dióxido de silicio. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sexta edición. Pharmaceutical Press. London. 185.

Centro Nacional de Excelencia Tecnología en Salud. (2008). Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención. *Secretaría de Salud*. 1-39.

ChemPoint. (2008). Polyox™ WSR N80. DUPONT. Recuperado el 26 de 10 de 2020, de <https://www.industrialcellulosics.com/es-mx/products/polyox/polyox-wsr-n80>.

Cook J., Addicks W. & Wu Y. (2008). Application of the Biopharmaceutical Classification System in Clinical Drug Development—An Industrial View. *The AAPS Journal*. Volumen 10. 306-310.

Cuspidi C., Tadic M., Grassi G. & Mancia G. (2018). Treatment of hypertension: The ESH/ESC guidelines recommendations. *Pharmacological Research*. 315-321.

Dong L., Wong P. & Espinal S. (2001). L-OROS HARDCAP: A new osmotic delivery system for controlled release of liquid formulation, *Proceedings of the international Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*. San Diego

DRUGBANK. (2020). Telmisartan. *Website of DRUGBANK*. Recuperado el 26 de 10 de 2020, de <https://go.drugbank.com/drugs/DB00966>.

Eisenreich W. (2004). Bilayer tablet comprising telmisartan and amlodipine. *Australian Patent Office*. 1-35. AU-A-2005300787

European Medicines Agency. (1995). Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. *ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures*. 1-15.

FDA, Guidance for Industry. (1997). SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation. *US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center of Drug Evaluation and Research*.

FDA. (2011). Viadur® (leuprolide acetate implant). *US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center of Drug Evaluation and Research*. Recuperado el 26 de 10 de 2020, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021088s025lbl.pdf.

García J. (2013). Diferencias y similitudes entre inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Hipertensión y riesgo vascular*. Volumen 30. 30-38.

Gioumouxouzis C., Karavasili C. & Fatouros D. (2019). Recent advances in pharmaceutical dosage forms and devices using additive manufacturing technologies. *Drug Discovery Today*. Volumen 24. 636-643.

Giuseppe M., et al. (2013). Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. Volumen 10. 23-27.

Guest RT. (2009). Celulosa microcristalina. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sexta edición. Pharmaceutical Press. London. 129.

Herrlich S., Spieth S., Messner S. & Zengerle R. (2012). Osmotic micropumps for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Volumen 64. 1617-1627.

Hoffman B. (2006). Terapéutica de la hipertensión. *Goodman & Gilman; Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Undécima edición. McGraw Hill, Interamericana. 845-868.

Instituto Mexicano del Seguro Social. (2017). La Hipertensión Arterial de la población en México, una de las más altas del Mundo. *Portal del Gobierno de México*. Recuperado el 25 de 10 de 2020, de <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201707/203#:~:text=Uno%20de%20cada%20tres%20mexicanos%20mayores%20de%20edad,a%20realizarse%20revisiones%20preventivas%20peri%C3%B3dicas%20para%20detectarla%20oportunamente>.

Jackson E. (2006). Renina y angiotensina. *Goodman & Gilman; Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Undécima edición. McGraw Hill, Interamericana. 789-821.

Jiu L. et al. (2000). Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system. *J. Control Release*. Volumen 68. 145-156.

Kauschke S. et col. (2004). Pharmaceutical combination of telmisartan and atorvastatin for the prophylaxis or treatment of cardiovascular, pulmonary, or renal disease. *Australian Patent Office*. 1-42. AU2004204352B2.

Lachman L. & Lieberman H. (2000). *Compression coated and layer tablets*. In: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Veinteava edición. Marcel Dekker. 660-663.

Lachman L., Lieberman H. & Kanig J. (1996). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Segunda edición. Varghese publishing house; Bombay. 171-196.

López P., et al. (2014). Consenso latino americano de hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. *Clínica e Investigación en Arterioesclerosis*. Volumen 26. 85-103.

Maderuelo C., Lanao J. & Zarzuelo A. (2019). Enteric coating of oral solid dosage forms as a tool to improve drug bioavailability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Volumen 138.

Marthur R. & Mishra R. (2018). A review on osmotic pump drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. Volumen 3. 453-471.

Moffat A., Osselton M. & Widdop B. (2011). Telmisartan. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. Cuarta Edición. Pharmaceutical Press. London. 1212

Mohr D. & Lehner S. (2010). Oral suspension comprising telmisartan. *United States Patent Application Publication*. 1-6.

Nakatani M. et col. (2003). Solid pharmaceutical formulations comprising telmisartan. *Australian Patent Office*. 1-33. AU2003270220B2.

Pantwalawalkar J., More H., Bhange D., Patil U. & Jadhav N. (2021). Novel curcumin ascorbic acid cocrystal for improved solubility. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Volumen 61. 1-11.

PCCA. (2020). Methocel® K100M (Hypromellose USP). *Website of PCCA*. Recuperado el 26 de 10 de 2020, de <https://www.pccarx.com/products/METHOCEL%C2%AE%20K100M%20%28HYPROMELLOSE%20SP%29/30-2123/APIS-EXCIPIENTS>.

Pérez E. & Rojas A. (2018). Estudio de uniformidad de contenido en tabletas de acetaminofén de 500 mg en nueve marcas de consumo en Costa Rica. *InterSedes*. Volumen 18. 15-26.

PLM. (No especificada). Telmisartán. *Portal de Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Recuperado el 25 de 10 de 2020, de <https://medicamentosplm.com/Home/Busqueda?texto=telmisartan>.

PubChem. (2020). Telmisartan. *National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information*. Recuperado el 25 de 10 de 2020, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65999>.

Reid I. (2016). Péptidos vasoactivos. *Farmacología básica y clínica*. Treceava edición. McGraw Hill Education, Lange. 294-312.

Rocco T. & Fang J. (2006). Farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca congestiva. *Goodman & Gilman; Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Undécima edición. McGraw Hill, Interamericana. 869-897.

Ruíz R. et al. (2002). Nivel de eficiencia en administración de medicamentos por vía oral. *Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica*. Volumen 10. 90-95.

Sahoo C., et al. (2015). A review on controlled porosity osmotic pump tablets and its evaluation, *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. Volumen 53. 195-205.

Santus G. & Baker R. (1995). Osmotic drug delivery: a review of the patent literature. *J. Control Release*. Volume 35. 1-21.

SCM Pioneering. (2020). Estearil fumarato sódico (SSF). *Website of SCM Pioneering*. Recuperado el 26 de 10 de 2020, de https://es.scmpioneering.com/products/Sodium_Stearyl_Fumarate_SSF.html.

Secretaria de Salud. (2014). Farmacopea de Estados Unidos Mexicanos. Undécima edición, Volumen I. México.

Secretaria de Salud. (2016). Hipertensión arterial, causa de muerte en México y Mundo. *Portal del Gobierno de México*. Recuperado el 26 de 10 de 2020, de Hipertensión arterial, causa de muerte en México y el mundo | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx (www.gob.mx).

Shah S. & Thassu D. (2009). Hidroxipropilmetilcelulosa. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sexta edición. Pharmaceutical Press. London. 326.

Shah S., et al. (2014). Preclinical Formulations: Insight, Strategies, and Practical Considerations. *AAPS PharmSciTech*. Volumen 15. 1307-1323.

Shailesh K. & Vaishali L. (2020). Review on: Alternatives to large dosage forms for ease of swallowing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Volumen 57. 1-9.

Siepmann J. et al. (2019). Lipids and polymers in pharmaceutical technology: Lifelong companions. *International Journal of Pharmaceutics*. Volumen 558. 128-142.

Swanson R. et al. (1987). Theeuwes, nifedipine gastrointestinal therapeutic system. *Am. J. Med.* Volume 83. 3-9.

Tatami S., Sarashina A., Yamamura N., Igarashi T. & Tanigawara Y. (2003). Population Pharmacokinetics of an Angiotensin II Receptor Antagonist, Telmisartan, in Healthy Volunteers and Hypertensive Patients. *Drug Metab.* Volumen 18. 203-211.

Tamargo J., Caballero R., Gómez R., Núñez L., Vaquero M. & Delpón E. (2006). Características farmacológicas de los ARA-II ¿Son todos iguales?. *REV ESP CARDIOL SUPL*. Volumen 6. 10-24.

Thapa C., Ahad A., Aquil M., Imam S. & Sultana Y. (2018). Formulation and optimization of nanostructured lipid carriers to enhance oral bioavailability of telmisartan using Box–Behnken design. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Volumen 44. 431-439.

US Department of Health and Human Services. (2004). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *National High Blood Pressure Education Program*.

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

Vineetkumar P. et al. (2012). Push-Pull osmotic pump for zero order delivery of lithium carbonate: Development and in-vitro characterization. *Pharmaceutical Development and Technology*. 375-382.

Wallick D. (2009). Óxido de polietileno. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sexta edición. Pharmaceutical Press. London. 522.

Wong P. et al. (1986). Osmotic device with dual thermodynamic activity. *United States Patent Application Publication*. US4612008A

Yabao X. et col. (2005). Telmisartan dispersible Tablet and its preparation method. *China Patent Application Publication*. 1-13. CN100370984C

Yang Q., Ma Y., Shi K., Yang G., & Zhu J. (2018). Electrostatic coated controlled porosity osmotic pump with ultrafine powders. *Powder Technology*, 333, 71-77.

Yoo H. et al. (2012). Multi-layer Tablet Comprising Effervescent Layer. *United States Patent Application Publication*. 1-11. US20120114753A1

Zetner G., Rork G. & Himmelstein K. (1990). Controlled porosity osmotic pump. *United States PatentOffice*. US62280884A

14. Anexos.

14.1. Validación del método analítico pH 1.2

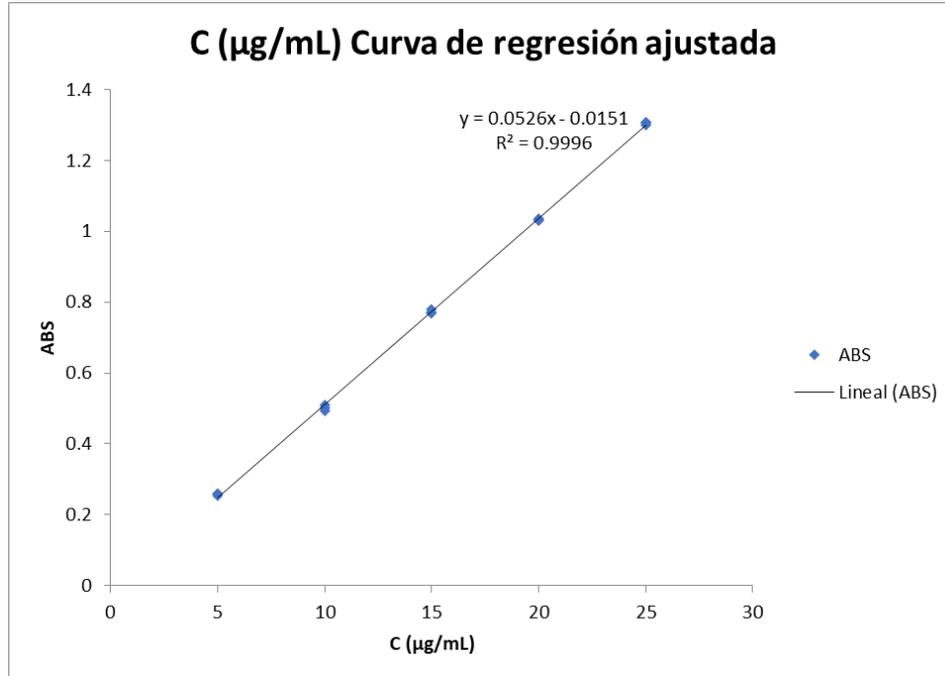


Figura XXVIII. Curva de regresión ajustada para la validación del método analítico con buffer pH 1.2

Resumen

Estadísticas de la regresión	
Coefficiente de correlación múltiple	0.99977608
Coefficiente de determinación R ²	0.99955221
R ² ajustado	0.99951776
Error típico	0.00845136
Observaciones	15

ANÁLISIS DE VARIANZA

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	1	2.07265111	2.072651105	29018.34764	3.7043E-23
Residuos	13	0.00092853	7.14255E-05		
Total	14	2.07357964			

	Coefficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%	Inferior 95.0%	Superior 95.0%
Intercepción	0.01509333	0.00511755	-2.94932537	0.011286474	0.02614914	0.00403753	-0.02614914	0.00403753
C (µg/mL)	0.05256933	0.0003086	170.3477257	3.70428E-23	0.05190264	0.05323602	0.05190264	0.05323602

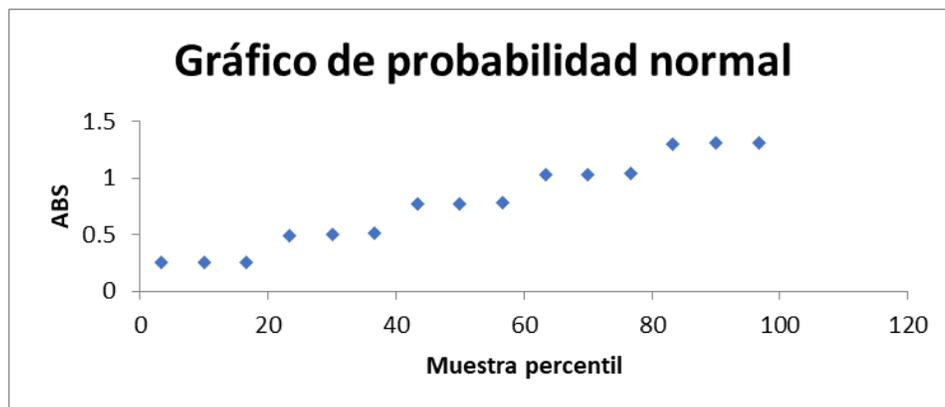
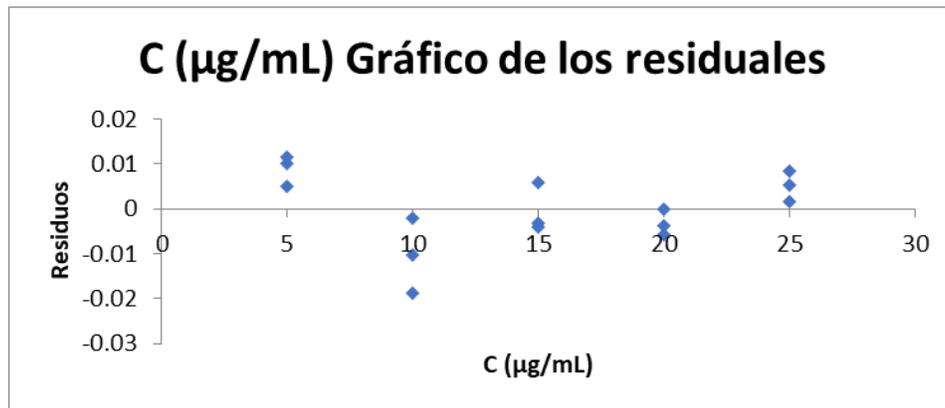
Análisis de los residuales

<i>Observación</i>	<i>Pronóstico ABS</i>	<i>Residuos</i>	<i>Residuos estándares</i>
1	0.24775333	0.00494667	0.607404809
2	0.24775333	0.01144667	1.405544552
3	0.24775333	0.01004667	1.233637531
4	0.5106	-0.0021	-0.257860532
5	0.5106	-0.0187	-2.296186645
6	0.5106	-0.0104	-1.277023589
7	0.77344667	0.00585333	0.718735071
8	0.77344667	-0.00324667	-0.398660569
9	0.77344667	-0.00394667	-0.48461408
10	1.03629333	-0.00369333	-0.453507095
11	1.03629333	-9.3333E-05	-0.011460468
12	1.03629333	-0.00569333	-0.699088554
13	1.29914	0.00536	0.658158311
14	1.29914	0.00176	0.216111684
15	1.29914	0.00846	1.038809573

Resultados de datos de probabilidad

<i>Percentil</i>	<i>ABS</i>
3.33333333	0.2527
10	0.2578
16.6666667	0.2592
23.3333333	0.4919
30	0.5002
36.6666667	0.5085
43.3333333	0.7695
50	0.7702
56.6666667	0.7793
63.3333333	1.0306
70	1.0326
76.6666667	1.0362
83.3333333	1.3009
90	1.3045
96.6666667	1.3076

Recobro		m	b
C (µg/mL)	Abs	0.0525	0.0088
15		%R	
15.040	0.7808	100.26667	
15.065	0.7821	100.43175	
14.705	0.7632	98.03175	
14.960	0.7766	99.73333	
15.063	0.782	100.41905	
14.718	0.7639	98.12063	
Promedio	0.77477	99.50053	
DS	0.0089189	1.13255794	
CV%	1.1511716	1.13824314	
IC		1.18854667	0.78881449
	LI:	98.31198	
	Ls:	100.68908	



14.2. Validación del método analítico pH 6.8

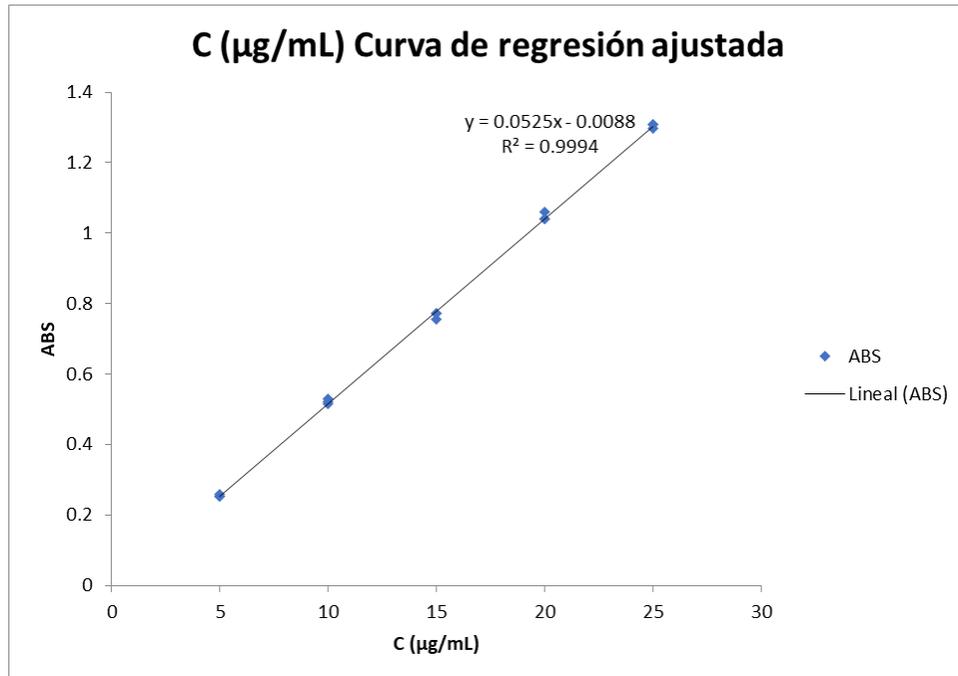


Figura XXIX. Curva de regresión ajustada para la validación del método analítico con buffer pH 6.8

Resumen

<i>Estadísticas de la regresión</i>	
Coefficiente de correlación múltiple	0.99971032
Coefficiente de determinación R ²	0.99942072
R ² ajustado	0.99937616
Error típico	0.00959793
Observaciones	15

ANÁLISIS DE VARIANZA

	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico de F</i>
Regresión	1	2.06613763	2.06613763	22428.7129	1.9747E-22
Residuos	13	0.00119756	9.212E-05		
Total	14	2.0673352			

	<i>Coefficientes</i>	<i>Error típico</i>	<i>Estadístico t</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Inferior 95%</i>	<i>Superior 95%</i>	<i>Inferior 95.0%</i>	<i>Superior 95.0%</i>
Intercepción	-0.00876	0.00581183	-1.50726961	0.15565226	-0.0213157	0.0037957	-0.0213157	0.0037957
C (µg/mL)	0.05248667	0.00035047	149.762188	1.9747E-22	0.05172953	0.0532438	0.05172953	0.0532438

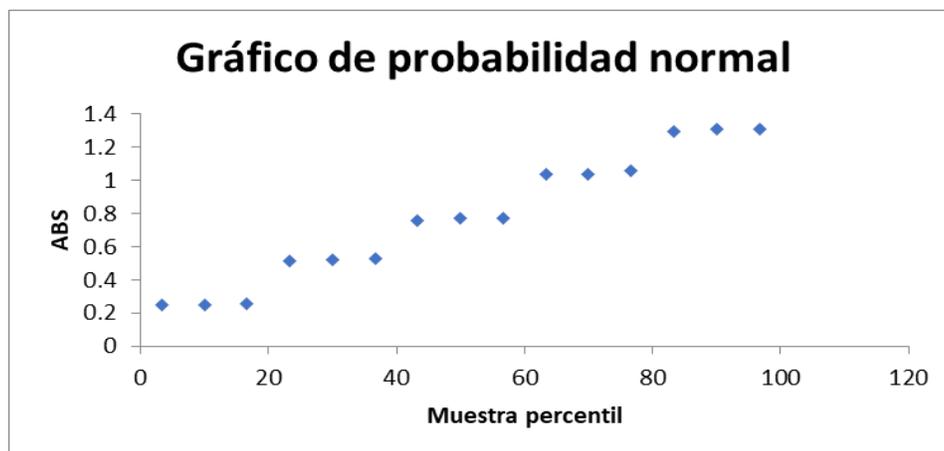
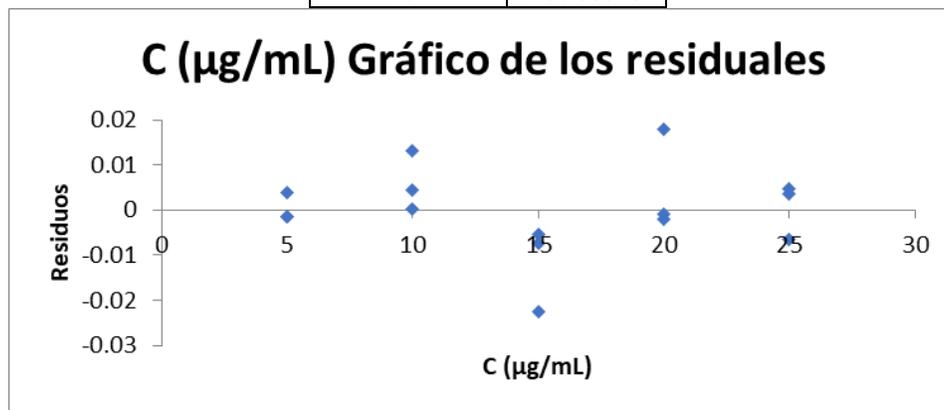
Análisis de los residuales

<i>Observación</i>	<i>Pronóstico ABS</i>	<i>Residuos</i>	<i>Residuos estándares</i>
1	0.25367333	-0.00157333	-0.17011227
2	0.25367333	0.00382667	0.41374764
3	0.25367333	-0.00157333	-0.17011227
4	0.51610667	9.3333E-05	0.01009141
5	0.51610667	0.00439333	0.47501689
6	0.51610667	0.01299333	1.40486785
7	0.77854	-0.00544	-0.58818479
8	0.77854	-0.02244	-2.42626228
9	0.77854	-0.00724	-0.78280476
10	1.04097333	-0.00207333	-0.22417337
11	1.04097333	-0.00077333	-0.08361451
12	1.04097333	0.01792667	1.93827073
13	1.30340667	0.00369333	0.39933134
14	1.30340667	0.00469333	0.50745355
15	1.30340667	-0.00650667	-0.70351515

Resultados de datos de probabilidad

<i>Percentil</i>	<i>ABS</i>
3.33333333	0.2521
10	0.2521
16.6666667	0.2575
23.3333333	0.5162
30	0.5205
36.6666667	0.5291
43.3333333	0.7561
50	0.7713
56.6666667	0.7731
63.3333333	1.0389
70	1.0402
76.6666667	1.0589
83.3333333	1.2969
90	1.3071
96.6666667	1.3081

Recobro		m	b
C (µg/mL)	Abs	0.0525	0.0088
15		%R	
14.760	0.7661	98.40000	
14.905	0.7737	99.36508	
15.112	0.7846	100.74921	
14.592	0.7573	97.28254	
14.842	0.7704	98.94603	
14.269	0.7403	95.12381	
Promedio	0.76540	98.31111	
DS	0.01522261	1.93303045	
CV%	1.98884436	1.96623802	
IC		2.02859104	
	LI:	96.28252	
	Ls:	100.33970	



14.3. Recopilación bibliográfica.

Observaciones relevantes	Información utilizada	Referencia
Los agentes osmóticos generan presiones osmóticas en soluciones concentradas desde rangos de 8 a 500 atm. facilitando el flujo de líquido a través de una membrana semipermeable.	Selección de manitol y cloruro de sodio como agentes osmóticos	(Sahoo C., et al., 2015)
Ventajas y desventajas del uso de sistemas osmóticos como nuevos sistemas de liberación controlada.	Historia sobre los sistemas osmóticos, ventajas y desventajas sobre dichos sistemas	(Marthur R. & Mishra R., 2018)
Sistemas de matriz de liberación controlada, suelen ser convenientes y de un costo relativamente bajo, permitiendo modular la liberación de diferentes API's con una amplia gama de solubilidades.	Polímeros comunes usados en tecnología farmacéutica y sus usos como recubrimiento, estabilizadores, agentes viscosantes y modificadores de la velocidad de liberación.	(Siepmann J. et al., 2019)
Pruebas específicas para las bombas osmóticas y sus criterios de aceptación en control de calidad.	Pruebas específicas de dureza, friabilidad, grosor, variación de peso, prueba de desintegración, uniformidad de contenido y estudios de disolución <i>in-vitro</i> .	(Sahoo C., et al., 2015)
La prescripción de ARA-II como opción de tratamiento para la hipertensión supuso el 21 % del total de antihipertensivos usados.	Porcentajes y relevancia de los ARA-II como tratamientos antihipertensivos y el porcentaje de uso de las moléculas disponibles.	(Bonet J., Pastor V. & Carmona G., 2005)
Las formas farmacéuticas orales son las más utilizadas en todo el mundo, esto debido a las ventajas que estas ofrecen.	Ventajas y desventajas específicas de las formas farmacéuticas orales.	(Shailesh K. & Vaishali L., 2020)
FlowLac® 100, proporciona una excelente fluidez y una extraordinaria compactibilidad comparado con diferentes grados de lactosa.	Selección de excipiente, formulaciones con API's que cuentan con pobre flujo.	(MEGGLE GmbH & Co. KG, 2020)
Son polímeros muy versátiles para aplicaciones de liberación controlada. Tras la exposición con agua, estos polímeros se hidratan y se hinchan para	Selección de excipiente. Funcionan bien como agentes aglutinantes en tabletas de compresión directa y suelen	(Trademark of The Dow Chemical Company)

<p>formar hidrogeles con propiedades ideales como vehículos de administración controlada. De los cuales destaca el Polyox® WSR N80 como modificador reológico con viscosidades de 65 – 115 cP a una concentración del 8 %.</p>	<p>otorgar mejores propiedades de flujo y compactación.</p>	
<p>METHOCEL® es comúnmente usado para matrices hidrofílicas de liberación controlada. METHOCEL® incrementa las durezas al momento de hacer comprimidos y disminuye la friabilidad. METHOCEL® permite disminuir las fuerzas de compresión, lo cual suele ser un factor importante para extender el tiempo de vida de equipos y herramientas del proceso de compresión.</p>	<p>Selección de excipiente, confiere muchas propiedades a la formulación como: lubricante, aglutinante, agente de retención de agua, agente modificador reológico.</p>	<p>(Trademark of The Dow Chemical Company) y (DuPont)</p>
<p>Avicel® ha superado el rendimiento de los agentes aglutinantes más comúnmente usados. Siendo un excipiente con muchas propiedades, que le pueden conferir características ideales a las formulaciones como: mejora características de flujo, mejora las propiedades de gránulos, reduce la humedad.</p>	<p>Selección de excipiente, Avicel® PH-200 tiene como característica diferenciadora el aumento en la capacidad de flujo, siendo una buena opción para API's que no cuenten con este rasgo.</p>	<p>(DuPont)</p>